



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0077491  
(43) 공개일자 2024년05월31일

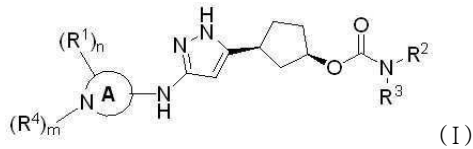
- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)<br/>A61K 31/497 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)<br/>A61K 31/513 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)<br/>C07D 401/12 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 403/12 (2013.01)<br/>A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7011084<br/>(22) 출원일자(국제) 2024년10월04일<br/>심사청구일자 없음<br/>(85) 번역문제출일자 2024년04월02일<br/>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/077501<br/>(87) 국제공개번호 WO 2023/060057<br/>국제공개일자 2023년04월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/252,394 2021년10월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>제넨테크, 인크.<br/>미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우<br/>쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1</p> <p>(72) 발명자<br/>그랜드너, 제시카 마리<br/>미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔<br/>에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내<br/>존슨, 케빈 엠.<br/>미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔<br/>에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>장덕순, 이귀동</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 시클로펜틸피라졸 CDK2 억제제

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이들의 용도와 제조가 본원에 설명된다.



(52) CPC특허분류

*A61K 31/497* (2013.01)

*A61K 31/501* (2013.01)

*A61K 31/513* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 401/12* (2013.01)

*C07D 405/14* (2013.01)

(72) 발명자

**매그너슨, 스티븐**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**머리, 제레미 마크**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**파르, 브렌든 티.**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**베르마, 비살 에이.**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**왕, 용**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**쟁, 밍슈오**

미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

**애슐리, 멜리사 에이.**

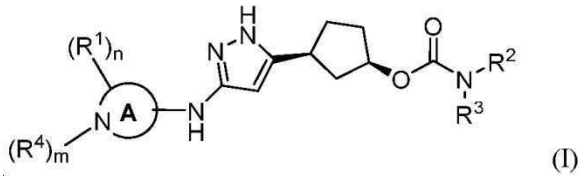
미국 94080 캘리포니아 사우쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

고리 A는 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 0개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고,

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고,

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고,

R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고,

R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고,

각 R<sup>1d</sup> 및 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고,

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고,

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고,

아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

아래첨자 m은 정수 0 또는 1임.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A는 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 1개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고,

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인

1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고,

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고,

R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고,

R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고,

각 R<sup>1d</sup> 및 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고,

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고,

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고,

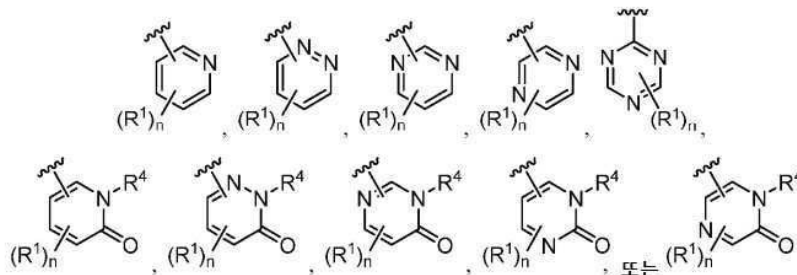
아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고,

아래첨자 m은 정수 0 또는 1인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

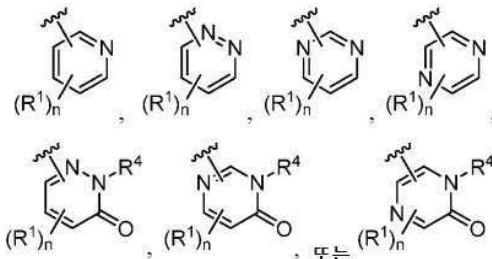


고리 A는 . 인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

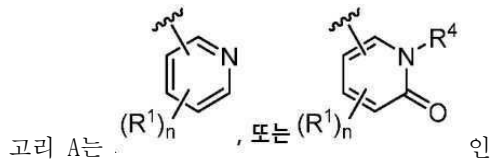


고리 A는 . 인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 5

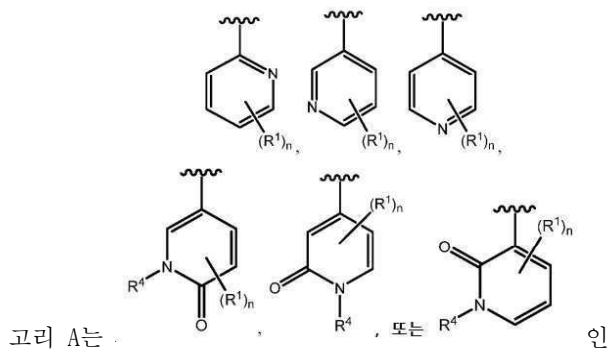
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 6**

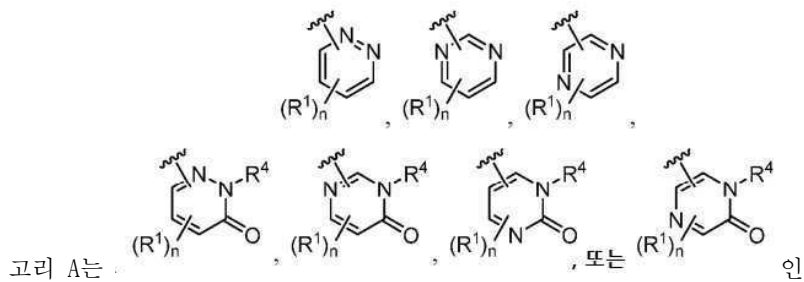
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 7**

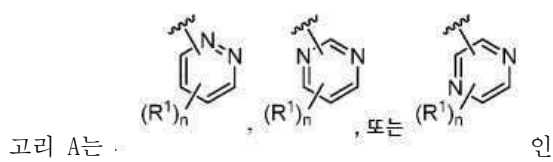
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 8**

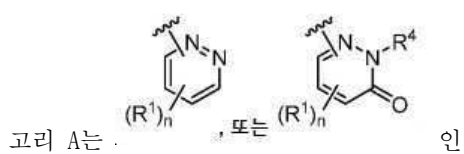
제7항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 9**

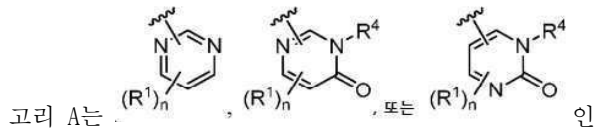
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 10**

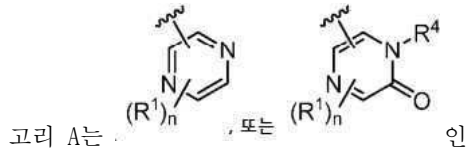
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 11**

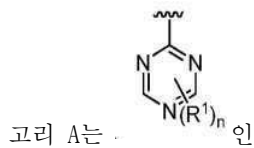
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 12**

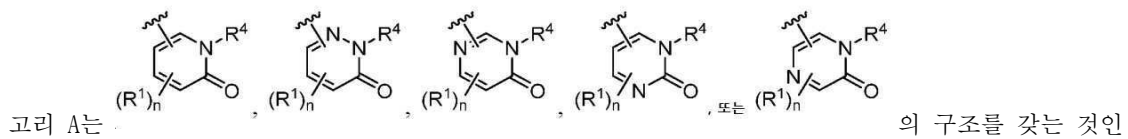
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 13**

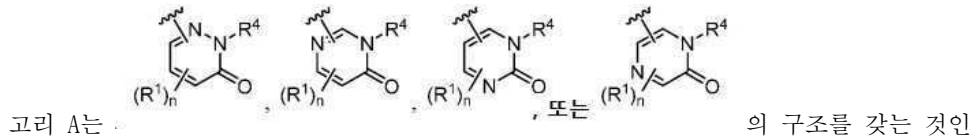
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 14**

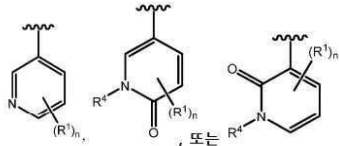
제13항에 있어서,

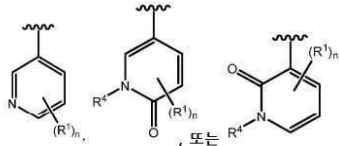


화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 15**

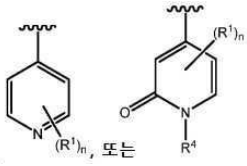
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

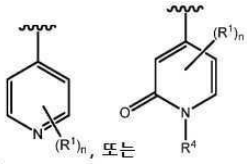


고리 A는 의 구조를 갖는 것인  
 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 16**

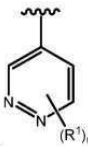
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

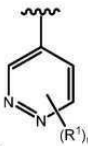


고리 A는 의 구조를 갖는 것인  
 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 17**

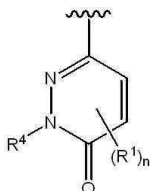
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

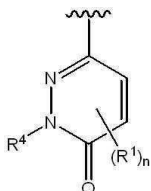


고리 A는 의 구조를 갖는 것인  
 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 18**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



고리 A는 의 구조를 갖는 것인  
 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 19**

제1항 또는 제2항에 있어서,

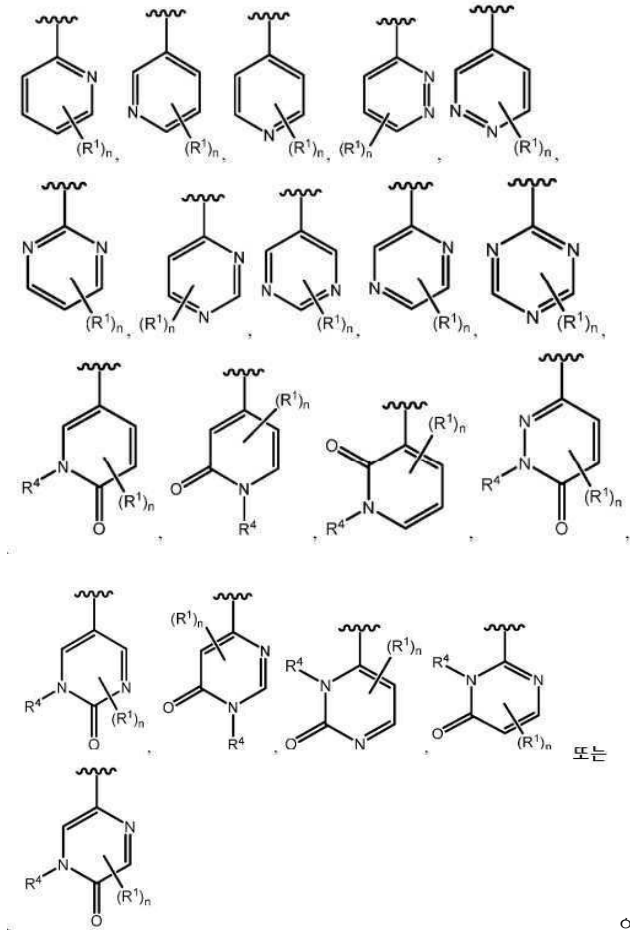
고리 A는 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온 또는 피라진-2-온인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 20**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는



이고,

각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬, 할로젠,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $-CN$ ,  $-N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C_{1-3}$  알킬- $N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-O-R^{1c}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $C_{3-5}$  시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의  $R^{1d}$ 로 치환되고,

각  $R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고,

$R^{1c}$ 는 N 및 0인 1 개의 헤테로원자를 갖는 4 원 헤테로시클로알킬이고,

$R^{1d}$ 가 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는 히드록시이고,

$R^4$ 는 수소,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고,

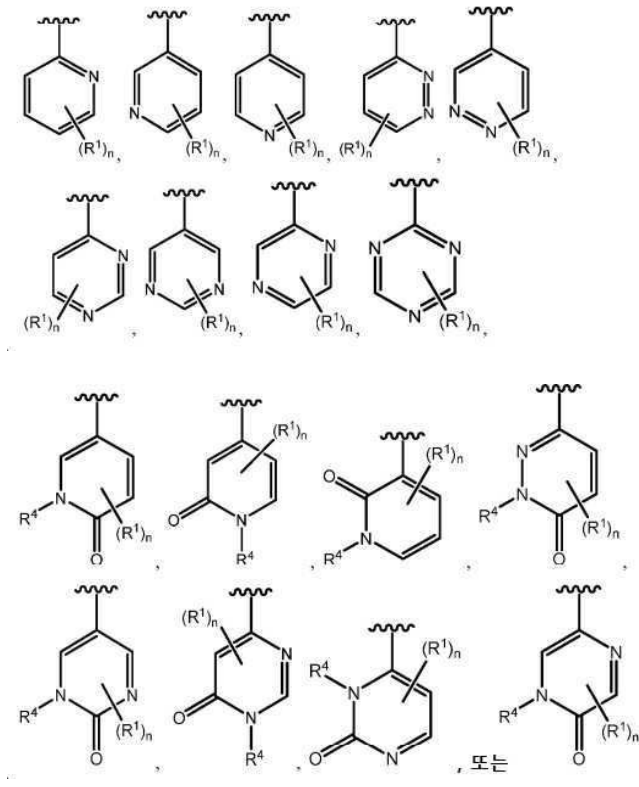
아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 21

제1항 또는 제20항에 있어서,

고리 A는



각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-3}$  알콕시,  $C_{1-3}$  히드록시알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬, 할로젠,  $C_{1-3}$  할로알킬,  $-CN$ ,  $-N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C_{1-3}$  알킬- $N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-O-R^{1c}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $C_{3-5}$  시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의  $R^{1d}$ 로 치환되고,

각  $R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-3}$  알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고,

$R^{1c}$ 는 N 및 0인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고,

$R^{1d}$ 는 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는 히드록시이고,

$R^4$ 는 수소,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고,

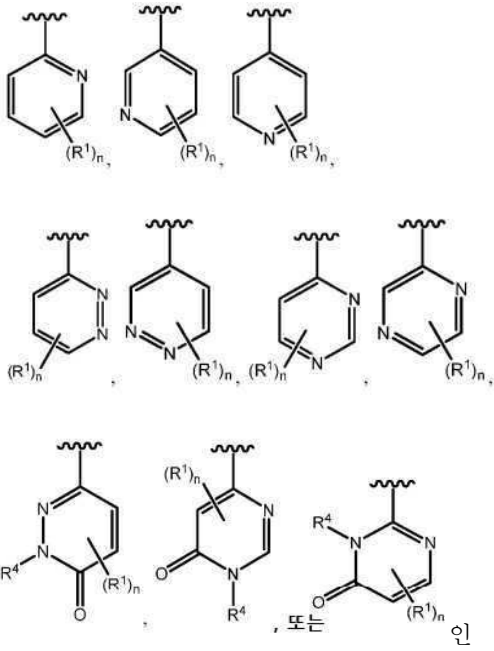
아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 22**

제1항 또는 제20항에 있어서,

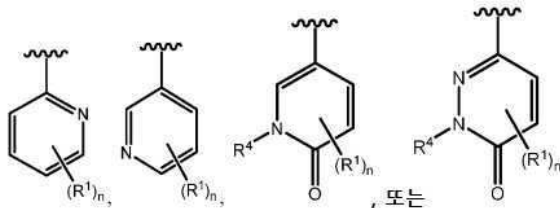
고리 A는



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 23**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,



고리 A는 이고,

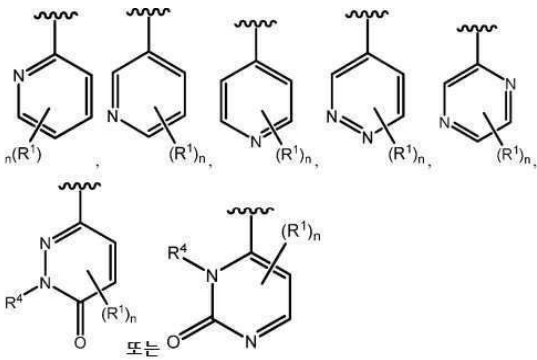
아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 24**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는



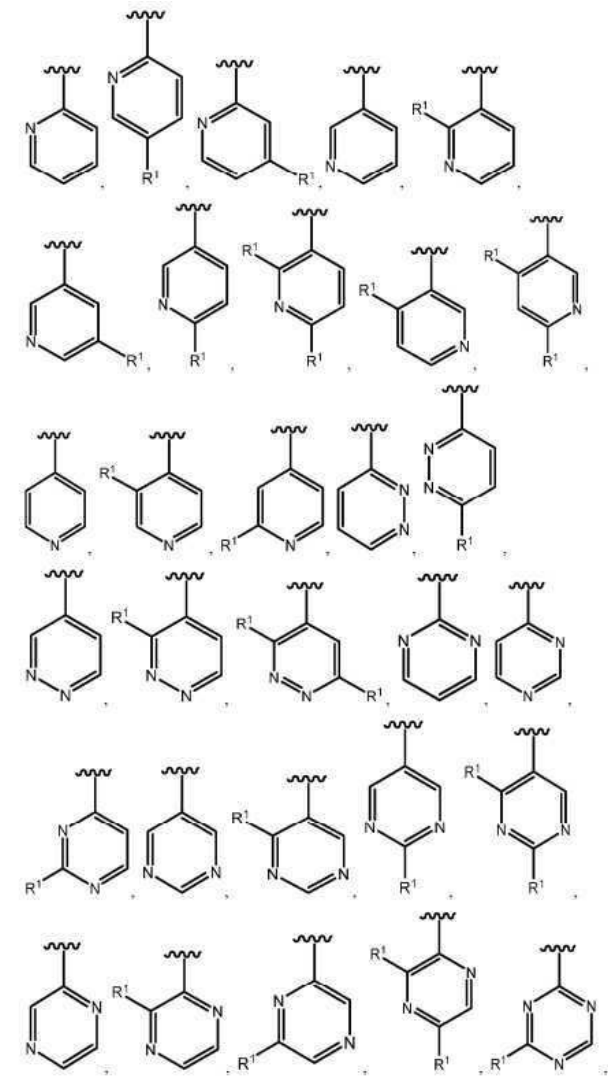
이고,

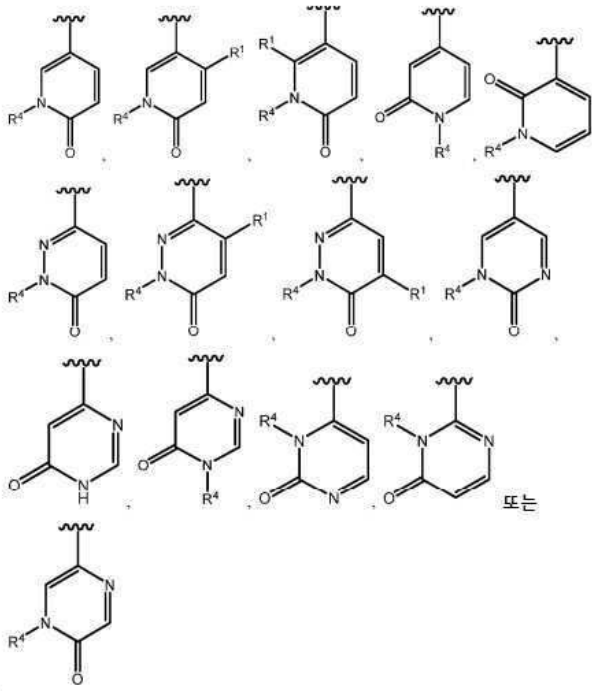
아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
고리 A는





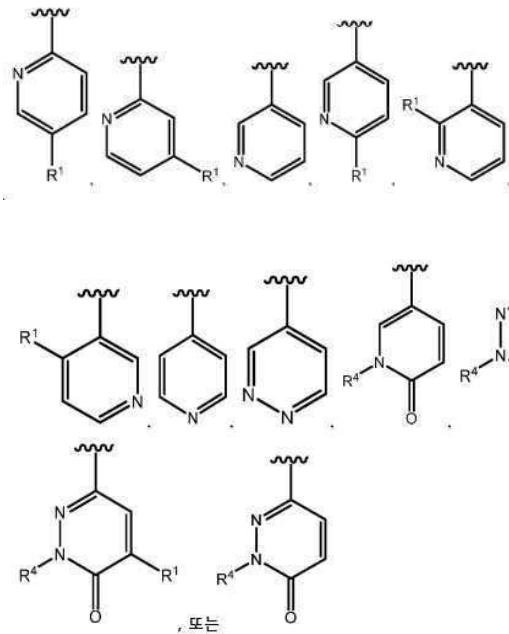
인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 26**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는



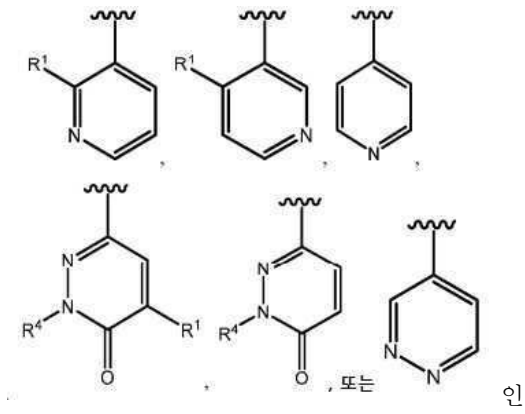
인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 27**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는

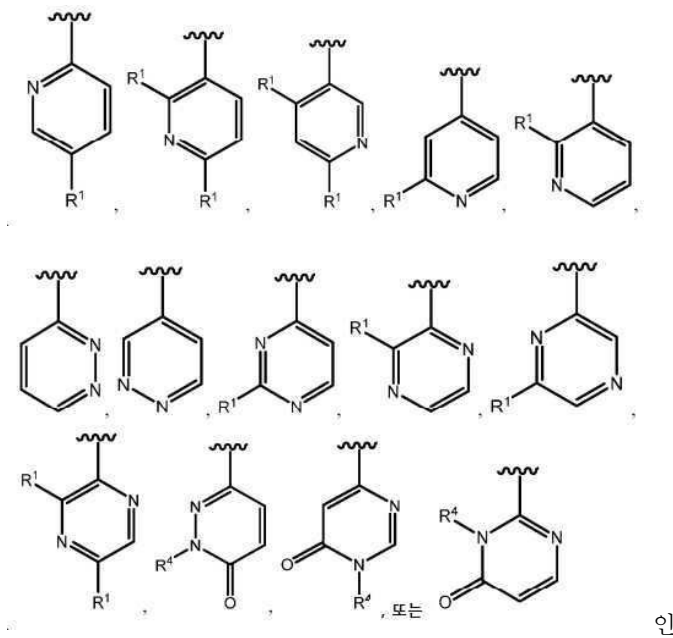


화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 28**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

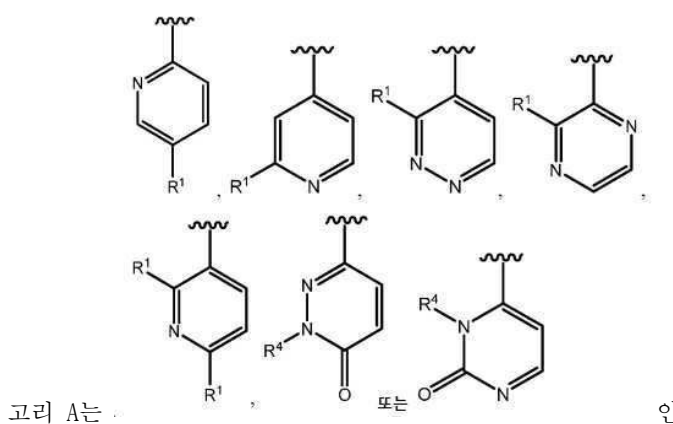
고리 A는



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 29**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고,

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고,

R<sup>1d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 피페라진, 모르폴린, 디옥산, 피라졸 또는 이미다졸이고, 여기서 피페라진은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고,

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소 또는 Me이고,

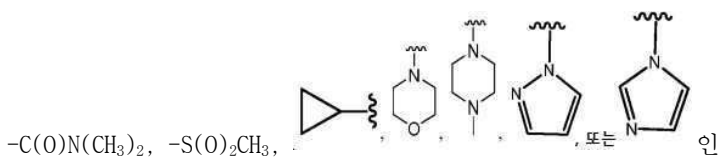
R<sup>1d</sup>는 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 32**

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>1</sup>은 독립적으로 Me, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>,



화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 34**

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R<sup>4</sup>는 수소, Me, Et 또는 iPr인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 35**

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

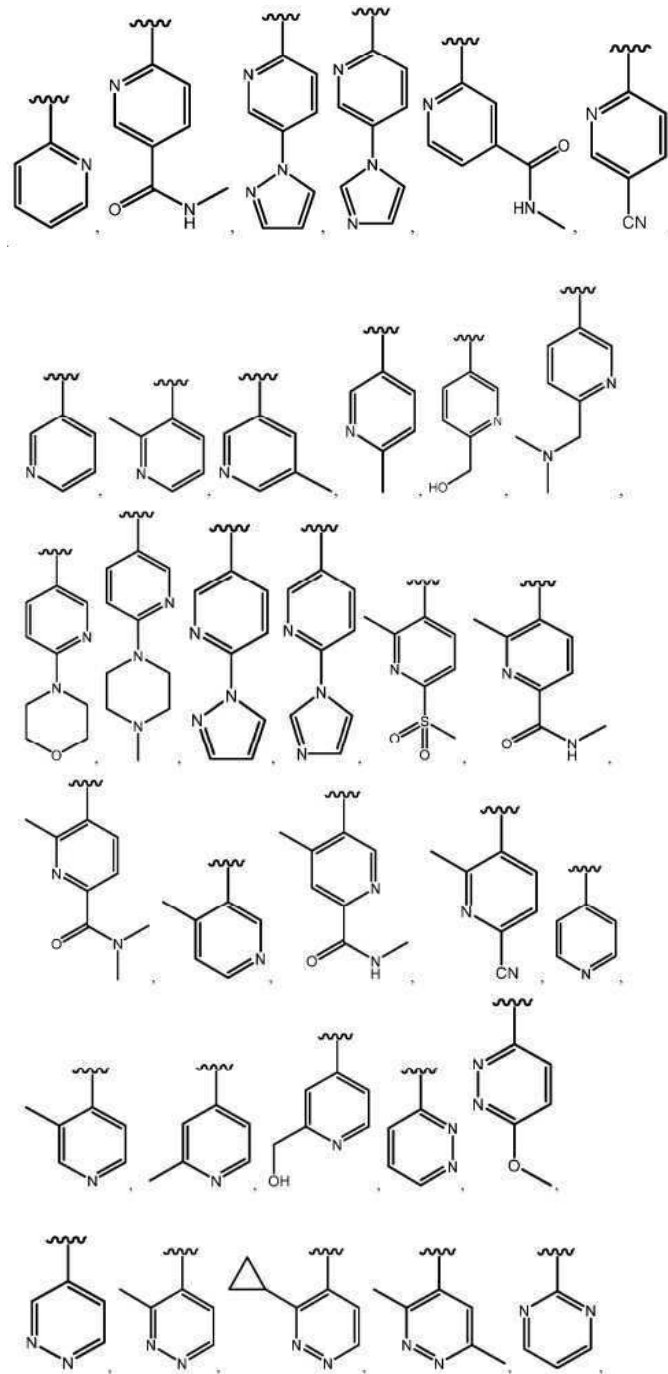
R<sup>4</sup>는 수소 또는 Me인

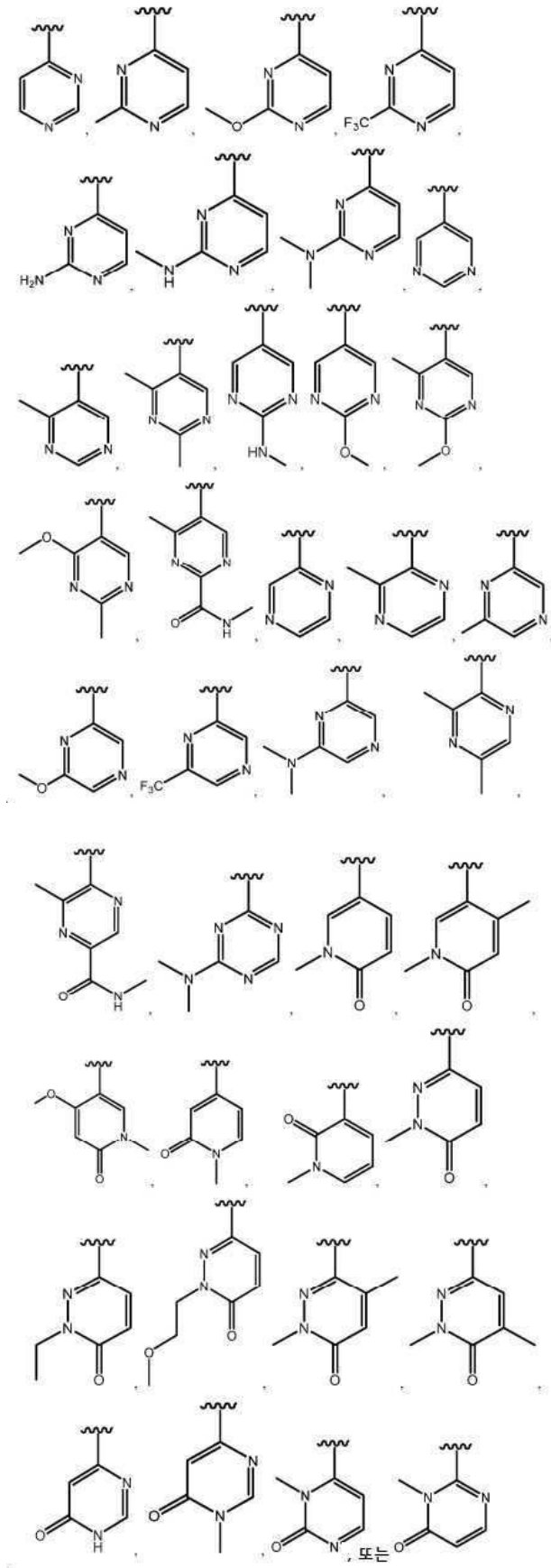
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 A는





인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, N 또는 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬, 또는  $C_{1-4}$  알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 0 개, 1개, 2개 또는 3개의  $R^{2a}$  기로 치환되고,

각  $R^{2a}$ 는 독립적으로  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬 또는 히드록시인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 0개 또는 1개의  $R^{2a}$  기로 치환되고,

$R^{2a}$ 는  $C_{1-3}$  알킬인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 또는 페닐에틸이고, 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의  $R^{2a}$  기로 치환되고, 여기서 각  $R^{2a}$ 는 Me,  $CF_3$  또는  $-OH$ 이고, 여기서 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히드로푸란 또는 테트라히드로피란은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 Me 기로 치환되는 것인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 40**

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

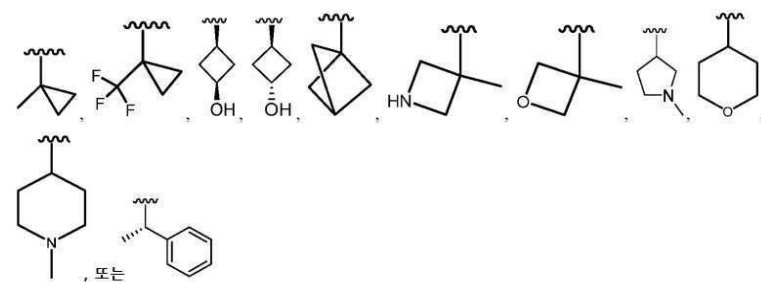
$R^2$ 는 독립적으로  $C_{3-4}$  알킬, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 비시클로[1.1.1]펜틸이고, 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 Me 기로 치환되는 것인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 41**

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^2$ 는 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu,  $-CH(CH_3)CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CF_2$ ,

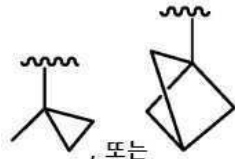


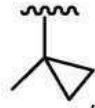

인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 42**

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,



$R^2$ 는 독립적으로 t-Bu, , 또는  인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 43**

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은 수소 또는  $C_{1-3}$  알킬인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 44**

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^3$ 은 수소 또는 Me인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 45**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

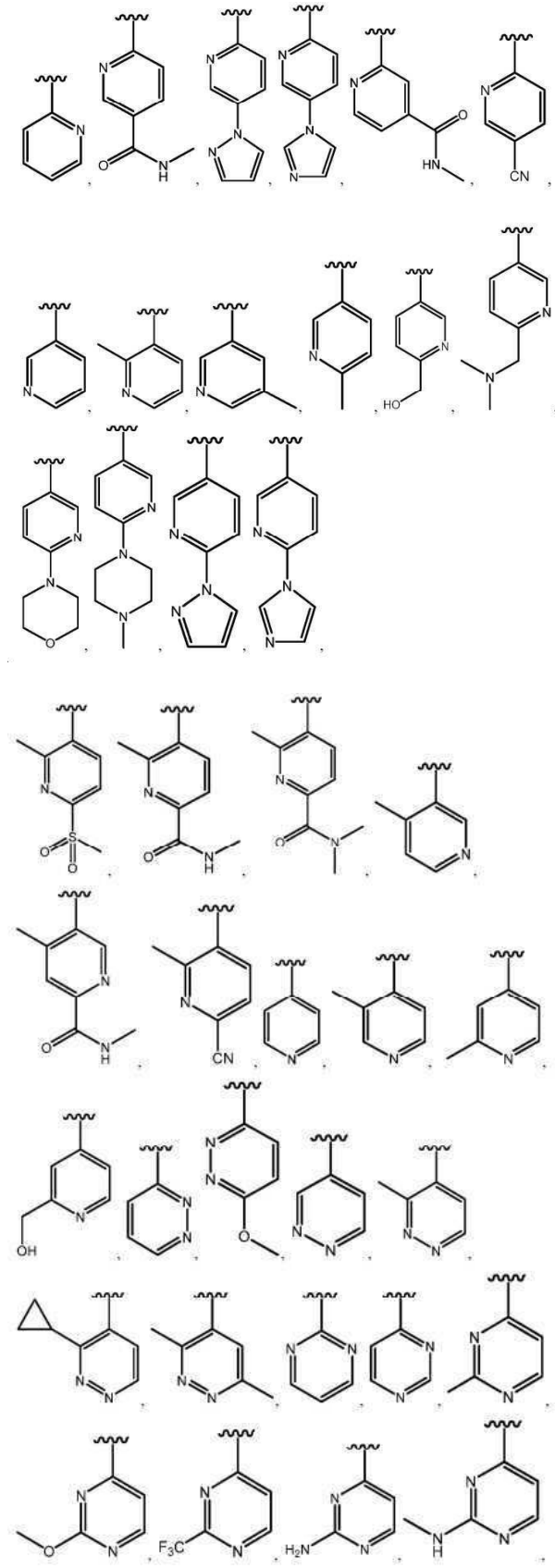
$R^3$ 은 수소인

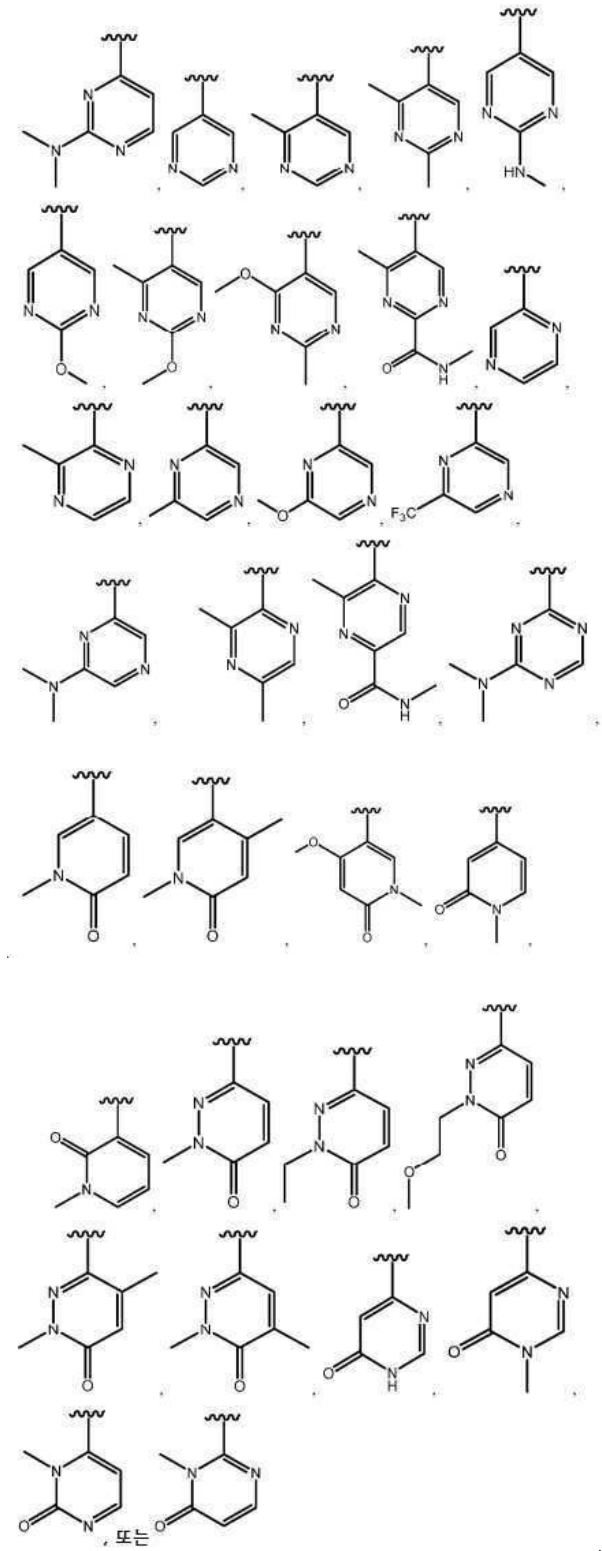
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 46**

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

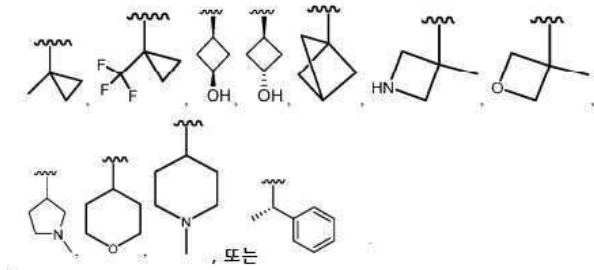
고리 A는





이고,

R<sup>2</sup>는 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>,



이고,

R<sup>3</sup>은 수소인

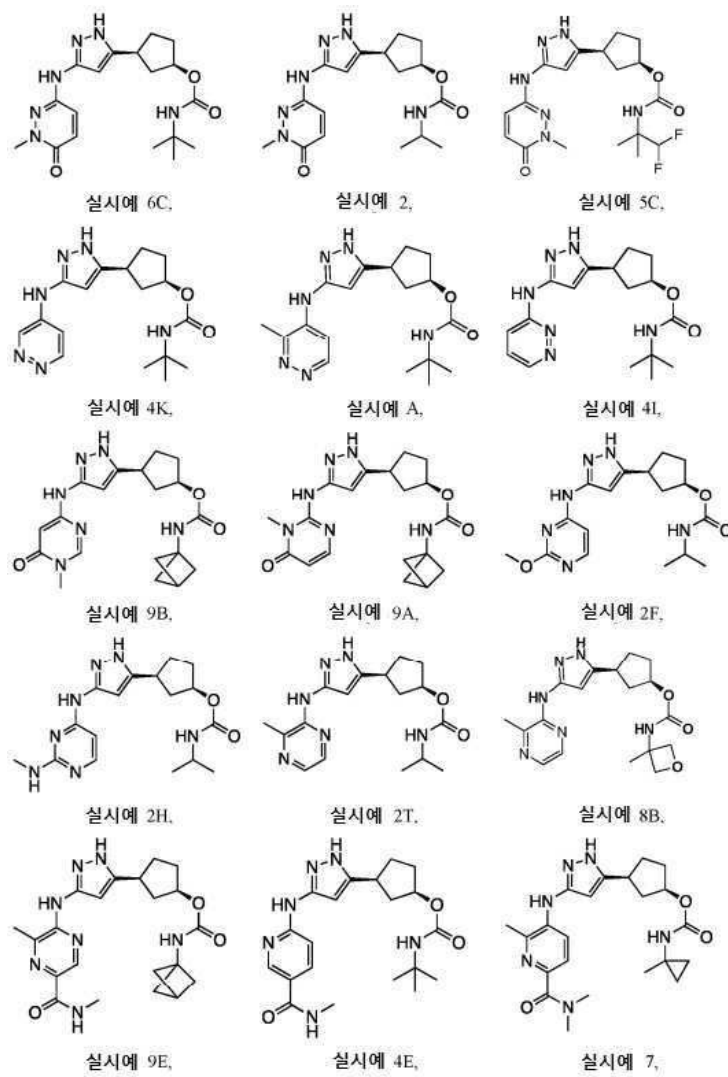
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

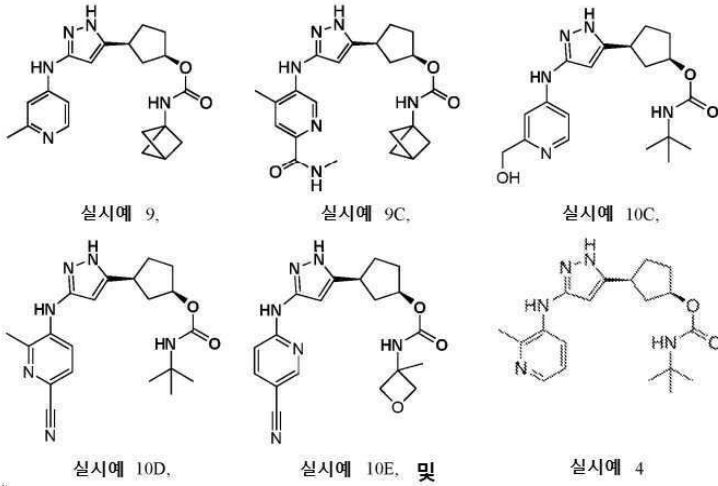
**청구항 47**

제1항에 있어서, 표 1 또는 표 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 48**

제1항에 있어서,

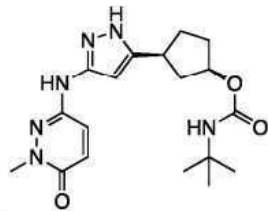




로 구성된 군으로부터 선택되는 것인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

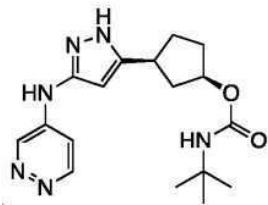
청구항 49



제1항에 있어서, 화학식

실시예 6C의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

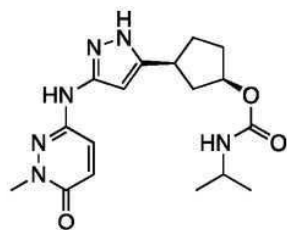
청구항 50



제1항에 있어서, 화학식

실시예 4K의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

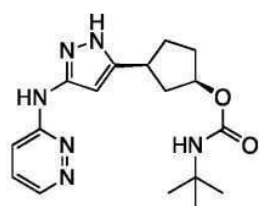
청구항 51



제1항에 있어서, 화학식

실시예 2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

청구항 52

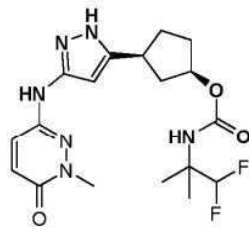


제1항에 있어서, 화학식

실시예 4I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

염.

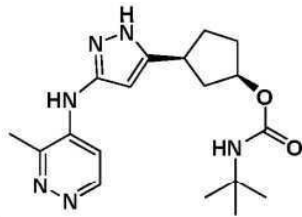
청구항 53



제1항에 있어서, 화학식

실시예 5C의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

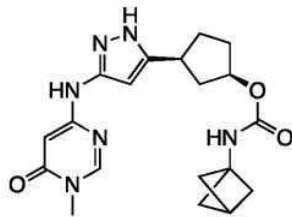
청구항 54



제1항에 있어서, 화학식

실시예 11A의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

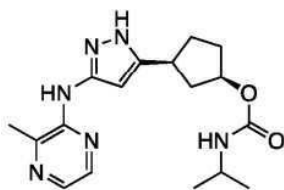
청구항 55



제1항에 있어서, 화학식

실시예 9B의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

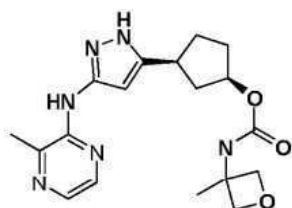
청구항 56



제1항에 있어서, 화학식

실시예 2T의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

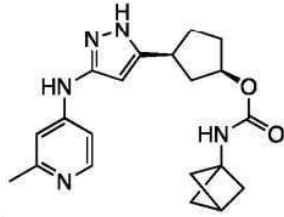
청구항 57



제1항에 있어서, 화학식

실시예 8B의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

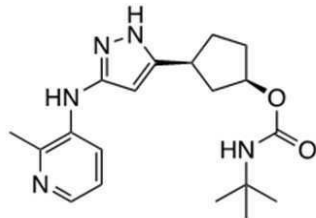
청구항 58



제1항에 있어서, 화학식 59

실시예 9의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

**청구항 59**



제1항에 있어서, 화학식 60

실시예 4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

**청구항 60**

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 1개의 N-고리 헤테로원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 61**

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 2개의 N-고리 헤테로원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 62**

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 A는 3개의 N-고리 헤테로원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 63**

제1항 또는 제2항에 있어서,

m은 1인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 64**

제1항 또는 제2항에 있어서,

m은 1이고,

적어도 1개의 N-고리 헤테로원자는 R<sup>4</sup> 기로 치환되고,

고리 A는 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 포함하는 것인

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 65**

제1항 또는 제2항에 있어서,  
적어도 1개의 N-고리 헤테로원자는 부착 지점에 대해 메타인  
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 66**

제1항 또는 제2항에 있어서,  
적어도 1개의 N-고리 헤테로원자는 부착 지점에 대해 파라인  
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 67**

제1항, 제2항, 제61항, 제63항 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서,  
고리 A는 2개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 2개의 N 원자는 부착 지점에 대해 메타 및 파라인  
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 68**

제1항, 제2항, 제61항, 제63항 및 제64항 중 어느 한 항에 있어서,  
적어도 1개의 N-고리 헤테로원자는 부착 지점에 대해 메타이고,  
고리 A는 부착 지점에 대해 파라인 옥소(=O) 기를 추가로 포함하는 것인  
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 69**

제68항에 있어서,  
고리 A는 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 포함하는 것인  
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 70**

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및  
약제학적으로 허용되는 부형제  
를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 71**

CDK2 매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CDK2 매개 장애를 치료하는 방법으로서,  
대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염,  
또는 제70항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 장애는 암인 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 암은 급성 골수성 백혈병, 방광암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 직장암, 자궁내막암,  
식도암, 위 선암종, 신세포 암종, 간세포암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 신경모세포종, 장액성 난소암, 전립  
선암, 흑색종, 갑상선암 또는 자궁 암육종인 방법.

**청구항 74**

CDK2 매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CDK2 매개 장애를 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제70항의 약제학적 조성물이 사용됨을 특징으로 하는 것인 방법.

**청구항 75**

CDK2 매개 장애의 대상체의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제70항의 약제학적 조성물의 용도.

**청구항 76**

CDK2 매개 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CDK2 매개 장애를 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제69항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 제70항의 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 10월 5일에 출원된 미국 가출원 63/252,394에 대한 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 포함된다.

[0003] **배경기술**

[0004] 진핵생물 전체에서, 세포 주기는 사이클린 의존성 키나아제(CDK)의 패밀리에 의해 제어된다. CDK는 여러 상이한 조절 사이클린 단백질의 결합에 의해 활성화되어 세포 주기 진행 및 많은 세포 주기 의존성 사건을 촉진한다. 증식을 촉진하기 위해 독특한 사이클린 파트너가 세포 주기에서 상이한 시점에 발현된다: 사이클린 D1/2/3은 G1에서 발현되고, 사이클린 E1/2는 G1/S에서 발현되고, 사이클린 A2는 S/G2 동안 발현되고, 사이클린 B1/2/3은 G2/M 동안 발현된다. 인간 유전체는 21개의 CDK를 암호화하지만, 소수- CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 및 CDK7-만이 대부분의 포유동물 세포 유형에서 사이클린 파트너와 세포 주기에서 직접적인 역할을 하는 것으로 나타났다. 예를 들어 Lu *et al.*, *Toxicological Sciences* (2020) 177:226-234, and Asghar *et al.*, *Nature Rev.* (2015) 14:130-146를 참조하라. CDK 패밀리 구성원은 높은 서열 상동성을 공유하여, 이소형 선택적 소분자 억제제의 개발에 어려움을 제시한다. 예를 들어 Asghar *et al.*, *Nature Rev.* (2015) 14:130-146을 참조하라.

[0005] 일반적으로, 포유동물 세포 주기는 세포가 간기를 통하도록 유도하기 위해 세 간기 CDK 2, 4 및 6의 순차적인 활성화를 필요로 하고, CDK1에 의해 제어되는 유사분열이 이어진다. CDK4/6은 D형 사이클린과 함께 G1 기 동안 활성화되고, CDK2를 활성화시켜 G1/S 전이를 유도하는 E형 사이클린의 증가된 발현이 이어진다. CDK2는 A형 사이클린에 의해 활성화되어 S 기로부터 유사분열로의 전이를 유도한다. CDK1은 먼저 A형 사이클린에 의해 활성화되고 나중에 B형 사이클린에 의해 활성화되어 유사분열을 통한 세포 주기의 완료를 유도한다. 증가된 세포 증식은 이러한 세포 분열 주기의 직접적 또는 간접적 조절의 결과이다. 예를 들어 Lu *et al.*, *Toxicological Sciences* (2020) 177:226-234를 참조하라.

[0006] CDK4/6 억제제는 암 치료에 유용한 것으로 밝혀졌지만, 호중구감소증과 같은 부정적인 부작용과도 연관되어 있다. 예를 들어 Thill and Schmidt *Ther. Adv. Med. Oncol.* (2018) 10:1-12를 참조하라. 장 세포 증식과 같은 위장관 독성은 CDK1 억제와 연관되며, CDK1 억제는 마우스 녹아웃 연구의 결과에 기초하여 모든 증식 세포에 더 광범위한 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 Lu *et al.*, *Toxicological Sciences* (2020) 177:226-234; Santamaria *et al.*, *Nature* (2007) 448:811-815를 참조하라. CDK2의 조절완화는 암, 예컨대 유방암(예를 들어 Scaltriti *et al.*, *PNAS* (2011) 108:3761-3766, Akli *et al.*, *Cancer Res.* (2011) 71:3377-3386 참조) 및 난소암(예를 들어 Yang *et al.*, *Oncotarget* (2015) 6:20801-20812 참조), 그뿐만 아니라 기타 다수에서 빈번하게

발생하는 것으로 나타났다. CDK2의 결핍 또는 억제제가 정상(비암성 조직)에 부정적인 영향을 미치지 않을 것이라는 누적된 증거도 존재한다; 예를 들어 CDK2 (-/-) 마우스 및 조건부 널 마우스가 불임 외에 주요 세포 주기 결함이 없이 생존 가능함을 기술하는 Barbacid *et al.*, *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* (2005) 233-240 및 '키나아제 사멸' 돌연변이 마우스 모델도 불임이었으나, 정상적인 유사분열 세포 주기 진행을 보였음을 유사하게 나타내는 Chauhan *et al.*, *Biochemical Journal* (2016) 473:2783-2798을 참조하라. 따라서 CDK4/6 및 CDK1 억제를 최소화하는 선택적 CDK2 억제제의 개발이 필요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

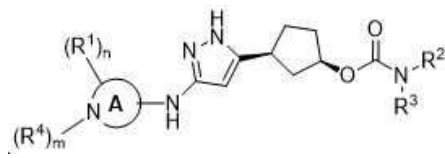
**발명의 효과**

[0007]

**요약**

[0008]

한 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 :



[0009]

[0010]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되고, 여기서:

[0011]

고리 A는 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 0개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고;

[0012]

각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -OR<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0013]

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0014]

R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고;

[0015]

R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고;

[0016]

각 R<sup>1d</sup> 및 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

[0017]

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0018]

R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

- [0019] 아래첨자  $n$ 은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고
- [0020] 아래첨자  $m$ 은 정수 0 또는 1이다.
- [0021] 또 다른 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0022] 또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 인간에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0023] 또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애를 치료하기 위한 약제의 제조 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물이 사용되는 것을 특징으로 하는 방법이 제공된다.
- [0024] 또 다른 구체예에서, CDK2 매개 장애의 인간의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.
- [0025] 또 다른 구체예에서, 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애의 치료에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0026] **상세한 설명**
- [0027] **I. 일반**
- [0028] 화학식 (I)의 CDK2의 시클로펜틸피라졸 억제제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 약제학적 조성물 및 예를 들어 이들의 압과 같은 CDK2 매개 질환을 치료하기 위한 용도 그리고 이들의 제조를 위한 용도가 본원에 제공된다.
- [0029] **II. 정의**
- [0030] 달리 구체적으로 나타나지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 또한, 본원에 기재된 방법 또는 물질과 유사하거나 동등한 임의의 방법 또는 물질이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 목적을 위해, 다음 용어가 정의된다.
- [0031] 본원에 사용된 "a," "an" 또는 "the"는 하나의 구성원을 갖는 양태를 포함할 뿐만 아니라, 하나 초과와 구성원을 갖는 양태도 포함한다. 예를 들어, 단수형 "a," "an" 및 "the"는 문맥에서 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고 "작용제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 작용제에 대한 언급을 포함하고, 기타 등등이다.
- [0032] "알킬"은 표시된 수의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형, 포화, 지방족 라디칼을 지칭한다. 알킬은  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-7}$ ,  $C_{1-8}$ ,  $C_{1-9}$ ,  $C_{1-10}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{4-6}$  및  $C_{5-6}$ 과 같이 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있다. 예를 들어  $C_{1-6}$  알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬은 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실 등과 같지만 이에 제한되지 않는 최대 20개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 지칭할 수도 있다. 약어 "Me"는 알킬 기 메틸(-CH<sub>3</sub>)을 지칭한다.
- [0033] "알콕시"는 알킬 기를 부착 지점에 연결하는 산소 원자를 갖는 알킬 기: 알킬-0-를 지칭한다. 알킬 기의 경우, 알콕시 기는  $C_{1-6}$ 과 같이 임의의 적합한 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알콕시 기는 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소-프로톡시, 부톡시, 2-부톡시, 이소-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등을 포함한다. 알콕시 기는 기재된 다양한 치환기로 추가로 치환될 수 있다.
- [0034] "알콕시알킬"은 알킬 성분 및 알콕시 성분을 갖는 라디칼을 지칭하고, 여기서 알킬 성분은 알콕시 성분을 부착 지점에 연결한다. 알킬 성분은 알콕시 성분 및 부착 지점에 연결되는 알킬 성분이 적어도 2개인 알킬렌이라는 것을 제외하고는 위에 정의된 바와 같다. 알킬 성분은  $C_{0-6}$ ,  $C_{1-2}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{2-3}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{4-6}$  및  $C_{5-6}$ 과 같이 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있다. 알콕시 성분은 위에 정의된 바와 같다. 알콕시알킬 기의 예는 2-에톡시-에틸 및 메톡시메틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0035] "할로겐"은 플루오린, 염소 및 브로민 및 아이오딘을 지칭한다.
- [0036] "할로알킬"은 수소 원자의 일부 또는 전부가 할로겐 원자로 대체된 위에 정의된 바와 같은 알킬을 지칭한다. 알킬 기의 경우, 할로알킬 기는 C<sub>1-6</sub>과 같이 임의의 적합한 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 할로알킬은 트리플루오로메틸, 플루오로메틸 등을 포함한다. 일부 경우에, 모든 수소가 플루오린으로 대체된 화합물 또는 라디칼을 정의하기 위해 용어 "퍼플루오로"가 사용될 수 있다. 예를 들어, 퍼플루오로메틸은 1,1,1-트리플루오로메틸을 지칭한다.
- [0037] "할로알콕시"는 수소 원자의 일부 또는 전부가 할로겐 원자로 치환된 알콕시 기를 지칭한다. 알킬 기의 경우, 할로알콕시 기는 C<sub>1-6</sub>과 같이 임의의 적합한 수의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알콕시 기는 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 할로겐으로 치환될 수 있다. 모든 수소가 할로겐, 예를 들어 플루오린으로 대체되는 경우, 화합물은 과치환, 예를 들어 과플루오린화된다. 할로알콕시는 트리플루오로메톡시, 2,2,2,-트리플루오로에톡시, 퍼플루오로에톡시 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0038] 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 바이시클릭 (접합, 다리 걸친, 또는 스피로시클릭) 또는 폴리시클릭 (접합, 다리 걸친, 또는 스피로시클릭) 고리 시스템은 고리 시스템의 특성 및/또는 부착 지점을 기준으로 정의된다. 예를 들어, 전체 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템이 완전히 비방향족이고 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 경우, 고리 시스템은 헤테로시클로알킬 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템이다. 전체 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템이 완전히 방향족이고 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 포함하는 경우, 고리 시스템은 헤테로아릴 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템으로 간주된다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템이 비방향족 및 방향족 고리 시스템의 혼합을 포함하는 경우, 고리 시스템의 특성을 지시하는 것은 부착 지점이다: 비방향족 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리에 부착된 경우, 이는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템으로 간주되고; 방향족 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 부착된 경우, 이는 아릴 또는 헤테로아릴 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템으로 간주된다.
- [0039] "시클로알킬"은 3개 내지 12개의 고리 탄소 원자를 포함하지만, 헤테로원자 고리 원자를 포함하지 않는, 비방향족, 포화 또는 부분적 불포화, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 시클로알킬은 C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>4-8</sub>, C<sub>5-8</sub>, C<sub>6-8</sub>, C<sub>3-9</sub>, C<sub>3-10</sub>, C<sub>3-11</sub> 및 C<sub>3-12</sub>와 같이 임의의 수의 탄소를 포함할 수 있다. 포화 모노시클릭 시클로알킬 고리는 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로옥틸을 포함한다. 포화 바이시클릭 및 폴리시클릭 시클로알킬 고리는 예를 들어 비시클로[1.1.1]펜탄, 노르보르난, [2.2.2] 비시클로옥탄, 데카히드로나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 시클로알킬 기는 부분적으로 불포화되어, 고리에 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가질 수도 있다. 부분적으로 불포화된 대표적인 시클로알킬 기는 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헥사디엔(1,3- 및 1,4-이성질체), 시클로헵텐, 시클로헵타디엔, 시클로옥텐, 시클로옥타디엔(1,3-, 1,4- 및 1,5-이성질체), 노르보르넨 및 노르보르나디엔을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 시클로알킬이 포화 모노시클릭 C<sub>3-8</sub> 시클로알킬인 경우, 예시적인 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 시클로알킬이 포화 모노시클릭 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬인 경우, 예시적인 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0040] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릴"은 3개 내지 12개의 고리 탄소 또는 헤테로원자를 갖는 비방향족, 포화 또는 불포화, 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 폴리시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 고리 시스템은 N, O 및 S 중에서 선택된 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 포함한다. B, Al, Si 및 P를 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 헤테로원자도 유용할 수 있다. 헤테로원자는 -S(O)- 및 -S(O)<sub>2</sub>-와 같이 산화될 수도 있지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬 기는 3개 내지 6개, 4개 내지 6개, 5개 내지 6개, 3개 내지 8개, 4개 내지 8개, 5개 내지 8개, 6개 내지 8개, 3개 내지 9개, 3개 내지 10개, 3개 내지 11개 또는 3개 내지 12개의 고리 구성원과 같은 임의의 수의 고리 원자를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 수의 헤테로원자가 헤테로시클로알킬 기에 포함될 수 있고, 예컨대 1개, 2개, 3개 또는 4개, 또는 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 1개 내지 4개, 2개 내지 3개, 2개 내지 4개, 또는 3개 내지 4개이다. 헤테로시클로알킬 기는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 아조칸, 퀴누클리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진(1,2-, 1,3- 및 1,4-이성질체), 옥시란, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 옥산(테트라히드로피란), 옥세판, 티이란, 티에탄, 티올란(테트라히드로티오펜), 티안(테트라히드로티오피란), 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 디옥솔란, 디티올란, 모르폴린, 티오

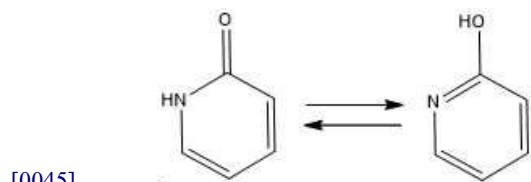
모르폴린, 디옥산 또는 디티안과 같은 기를 포함할 수 있다.

[0041] 헤테로시클로알킬 기는 고리상의 임의의 위치를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 아지리딘은 1- 또는 2-아지리딘일 수 있고, 아제티딘은 1- 또는 2- 아제티딘일 수 있고, 피롤리딘은 1-, 2- 또는 3-피롤리딘일 수 있고, 피페리딘은 1-, 2-, 3- 또는 4-피페리딘일 수 있고, 피라졸리딘은 1-, 2-, 3-, 또는 4-피라졸리딘일 수 있고, 이미다졸리딘은 1-, 2-, 3- 또는 4-이미다졸리딘일 수 있고, 피페라진은 1-, 2-, 3- 또는 4-피페라진일 수 있고, 테트라히드로푸란은 1- 또는 2-테트라히드로푸란일 수 있고, 옥사졸리딘은 2-, 3-, 4- 또는 5-옥사졸리딘일 수 있고, 이속사졸리딘은 2-, 3-, 4- 또는 5-이속사졸리딘일 수 있고, 티아졸리딘은 2-, 3-, 4- 또는 5-티아졸리딘일 수 있고, 이소티아졸리딘은 2-, 3-, 4- 또는 5- 이소티아졸리딘일 수 있고, 모르폴린은 2-, 3- 또는 4-모르폴린일 수 있다.

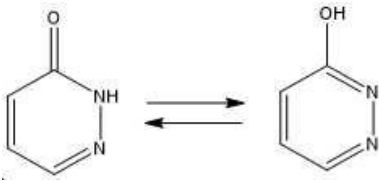
[0042] 헤테로시클로알킬이 3개 내지 8개의 고리 구성원 및 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 경우, 대표적인 구성원은 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로푸란, 옥산, 테트라히드로티오펜, 티안, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 옥사졸리딘, 이속소알리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 디옥산 및 디티안을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬은 또한 5개 내지 6개의 고리 구성원 및 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 고리를 형성할 수 있고, 대표적인 구성원은 피롤리딘, 피페리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 피페라진, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘 및 모르폴린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0043] "아릴"은 임의의 적합한 수의 고리 탄소 원자 및 임의의 적합한 수의 고리를 갖지만, 헤테로원자 고리 원자를 갖지 않는 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 아릴 기는 임의의 적합한 수의 고리 원자를 포함할 수 있고, 예컨대 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개의 고리 원자, 그뿐만 아니라 6개 내지 10개, 6개 내지 12개, 또는 6개 내지 14개의 고리 구성원이다. 아릴 기는 모노시클릭이거나, 접합되어 바이시클릭 또는 트리시클릭 기를 형성하거나, 결합에 의해 연결되어 바이아릴 기를 형성할 수 있다. 대표적인 아릴 기는 페닐, 나프틸 및 비페닐을 포함한다. 일부 아릴 기는 6개 내지 12개의 고리 구성원을 갖고, 예컨대 페닐, 나프틸 또는 비페닐이다. 다른 아릴 기는 6개 내지 10개의 고리 구성원을 갖고, 예컨대 페닐 또는 나프틸이다. 일부 다른 아릴 기는 6개의 고리 구성원을 갖고, 예컨대 페닐이다.

[0044] "헤테로아릴"은 5개 내지 16개의 고리 탄소 및 헤테로원자를 포함하는 모노시클릭 또는 접합 바이시클릭 또는 트리시클릭 방향족 고리 조립체를 지칭하고, 여기서 고리 원자 중 1개 내지 5개는 N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자이다. B, Al, Si 및 P를 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 헤테로원자도 유용할 수 있다. 헤테로원자는 -S(O)- 및 -S(O)<sub>2</sub>-와 같이 산화될 수도 있지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴 기는 임의의 수의 고리 원자를 포함할 수 있고, 예컨대 5개 내지 6개, 5개 내지 8개, 6개 내지 8개, 5개 내지 9개, 5개 내지 10개, 5개 내지 11개, 또는 5개 내지 12개의 고리 구성원이다. 임의의 적합한 수의 헤테로원자가 헤테로아릴 기에 포함될 수 있고, 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개, 또는 1개 내지 2개, 1개 내지 3개, 1개 내지 4개, 1개 내지 5개, 2개 내지 3개, 2개 내지 4개, 2개 내지 5개, 3개 내지 4개, 또는 3개 내지 5개이다. 헤테로아릴 기는 5개 내지 8개의 고리 구성원 및 1개 내지 4개의 헤테로원자, 또는 5개 내지 8개의 고리 구성원 및 1개 내지 3개의 헤테로원자, 또는 5개 내지 6개의 고리 구성원 및 1개 내지 4개의 헤테로원자, 또는 5개 내지 6개의 고리 구성원 및 1개 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로아릴 기는 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸 및 이속사졸과 같은 기를 포함할 수 있다. 헤테로아릴 기는 피리디논, 예컨대 피리딘-2-온, 피리딘-3-온, 또는 피리딘-4-온, 피리다진, 예컨대 피리다진-3(2H)-온 또는 피리다진-4(1H)-온, 피리미디논, 예컨대 피리미딘-2(1H)-온 또는 피리미딘-4(3H)-온 및 피라지논과 같은 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 각각의 호변이성질체가 예시된다:

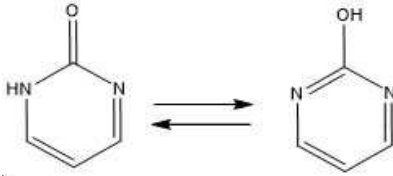


[0046] 피리디논



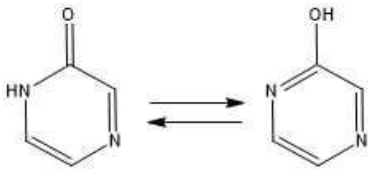
[0047]

[0048] 피리다지논



[0049]

[0050] 피리미디논



[0051]

[0052] 피라지논

[0053] 헤테로아릴 기는 페닐 고리와 같은 방향족 고리 시스템에 접합되어 인돌 및 이소인돌과 같은 벤조피롤, 퀴놀린 및 이소퀴놀린과 같은 벤조피리딘, 벤조피라진(퀴녹살린), 벤조피리미딘(퀴나졸린), 프탈라진 및 신놀린과 같은 벤조피리다진, 벤조티오펜, 및 벤조푸란을 포함하지만 이에 제한되지 않는 구성원을 형성할 수도 있다.

[0054] 헤테로아릴 기는 고리상의 임의의 위치를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 피롤은 1-, 2- 및 3-피롤을 포함하고, 피리딘은 2-, 3- 및 4-피리딘을 포함하고, 이미다졸은 1-, 2-, 4- 및 5-이미다졸을 포함하고, 피라졸은 1-, 3-, 4- 및 5-피라졸을 포함하고, 트리아졸은 1-, 4- 및 5-트리아졸을 포함하고, 테트라졸은 1- 및 5-테트라졸을 포함하고, 피리미딘은 2-, 4-, 5- 및 6- 피리미딘을 포함하고, 피리다진은 3- 및 4-피리다진을 포함하고, 1,2,3-트리아진은 4- 및 5-트리아진을 포함하고, 1,2,4-트리아진은 3-, 5- 및 6-트리아진을 포함하고, 1,3,5-트리아진은 2-트리아진을 포함하고, 티오펜은 2- 및 3-티오펜을 포함하고, 푸란은 2- 및 3-푸란을 포함하고, 티아졸은 2-, 4- 및 5-티아졸을 포함하고, 이소티아졸은 3-, 4- 및 5-이소티아졸을 포함하고, 옥사졸은 2-, 4- 및 5-옥사졸을 포함하고, 이속사졸은 3-, 4- 및 5-이속사졸을 포함하고, 인돌은 1-, 2- 및 3-인돌을 포함하고, 이소인돌은 1- 및 2-이소인돌을 포함하고, 퀴놀린은 2-, 3- 및 4-퀴놀린을 포함하고, 이소퀴놀린은 1-, 3- 및 4-이소퀴놀린을 포함하고, 퀴나졸린은 2- 및 4-퀴노아졸린을 포함하고, 신놀린은 3- 및 4-신놀린을 포함하고, 벤조티오펜은 2- 및 3-벤조티오펜을 포함하고, 벤조푸란은 2- 및 3-벤조푸란을 포함한다.

[0055] 일부 헤테로아릴 기는 5개 내지 10개의 고리 구성원 및 N, O 또는 S를 포함하는 1개 내지 3개의 고리 원자를 갖는 것을 포함하고, 예컨대 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 신놀린, 벤조티오펜 및 벤조푸란이다. 다른 헤테로아릴 기는 5개 내지 8개의 고리 구성원 및 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것을 포함하고, 예컨대 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸 및 이속사졸이다. 일부 다른 헤테로아릴 기는 9개 내지 12개의 고리 구성원 및 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것을 포함하고, 예컨대 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 신놀린, 벤조티오펜, 벤조푸란 및 비피리딘이다. 또 다른 헤테로아릴 기는 5개 내지 6개의 고리 구성원 및 N, O 또는 S를 포함하는 1개 내지 2개의 고리 원자를 갖는 것을 포함하고, 예컨대 피롤, 피리딘, 이미다졸, 피라졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 티오펜, 푸란, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸 및 이속사졸이다.

[0056] 일부 헤테로아릴 기는 5개 내지 10개의 고리 구성원 및 질소 헤테로원자만을 포함하고, 예컨대 피롤, 피리딘,

이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 인돌, 이소인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진 및 신놀린이다. 다른 헤테로아릴 기는 5개 내지 10개의 고리 구성원 및 산소 헤테로원자만을 포함하고, 예컨대 푸란 및 벤조푸란이다. 일부 다른 헤테로아릴 기는 5개 내지 10개의 고리 구성원 및 황 헤테로원자만을 포함하고, 예컨대 티오펜 및 벤조티오펜이다. 또 다른 헤테로아릴 기는 5개 내지 10개의 고리 구성원 및 적어도 두 개의 헤테로원자를 포함하고, 예컨대 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 트리아진(1,2,3-, 1,2,4- 및 1,3,5-이성질체), 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진 및 신놀린이다.

[0057] "치환" 또는 "치환하다"는 본원에 더 상세히 기재된 바와 같이 수소 원자를 상이한 (즉 비수소) 기로 대체하는 것을 지칭한다. 영(0)인 아래첨자 n 또는 m 및/또는 영(0) 개의 치환기로 치환된 기는, R<sup>1</sup> 또는 R<sup>4</sup> 기의 부재(변수 n 또는 m의 경우) 및/또는 수소가 주어진 치환기의 목록으로 대체되지 않음을 의미한다.

[0058] "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는 부상, 병리, 병태 또는 증상(예를 들어 통증)의 치료 또는 개선, 예컨대 감소; 완화; 증상의 약화 또는 환자가 증상, 부상, 병리 또는 병태를 더 잘 견딜 수 있게 만드는 것; 증상 또는 병태의 빈도 또는 기간 감소; 또는, 일부 상황에서, 증상의 발현 예방의 성공의 임의의 징후를 지칭한다. 증상의 치료 또는 개선은 예를 들어 신체 검사 결과를 비롯한 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다.

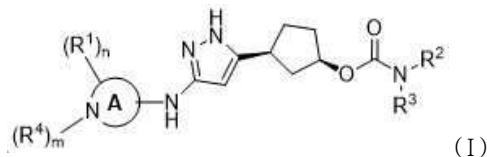
[0059] "치료적으로 유효한 양 또는 용량" 또는 "치료적으로 충분한 양 또는 용량" 또는 "유효한 양 또는 용량" 또는 "충분한 양 또는 용량"은 투여된 경우 치료 효과를 발생시키는 용량을 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 정확한 용량은 치료 목적에 따라 달라질 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다.

[0060] "대상체"는 영장류(예를 들어 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물과 같은 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0061] **III. 화합물**

[0062] 화학식 (I) 중 어느 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0063] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물:



[0064] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되고, 여기서:

[0065] 고리 A는 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 0개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고;

[0066] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3, 4, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0067] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0068] R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고;

[0069] R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및

아틸은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의  $R^{2a}$  기로 치환되고;

[0071] 각  $R^{1d}$  및  $R^{2a}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는 히드록시이고;

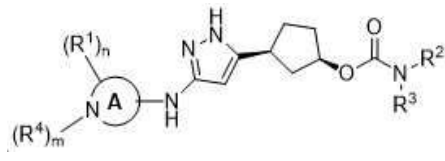
[0072]  $R^3$ 은 수소,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  할로알킬이고;

[0073]  $R^4$ 는 수소,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

[0074] 아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

[0075] 아래첨자 m은 정수 0 또는 1이다.

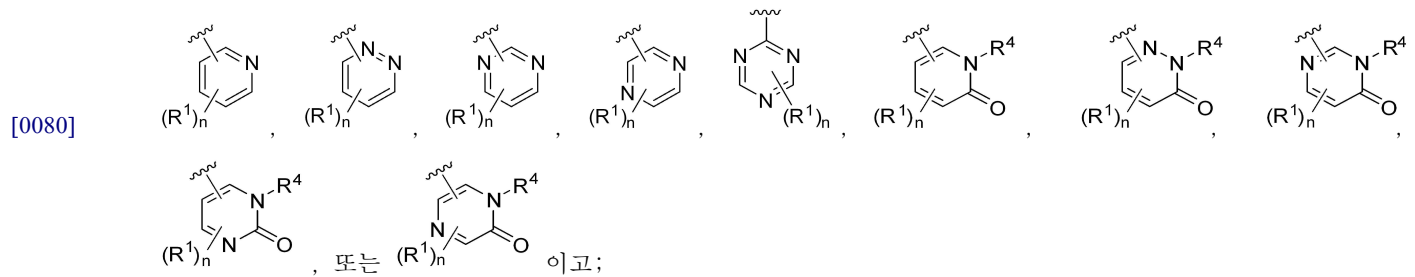
[0076] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물:



[0077] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되고, 여기서:

[0078] 고리 A는

[0079] 고리 A는



[0081] 각  $R^1$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  히드록시알킬,  $C_{2-6}$  알콕시알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $-CN$ ,  $-N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C_{1-6}$  알킬- $N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})$ ,  $-OR^{1c}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $C_{3-8}$  시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3, 4, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아틸이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아틸은 0개, 1개, 2개 또는 3개의  $R^{1d}$ 로 치환되고;

[0082] 각  $R^{1a}$  및  $R^{1b}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 또는  $C_{1-6}$  할로알킬이고;

[0083]  $R^{1c}$ 는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고;

[0084]  $R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{3-8}$  시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는  $C_{1-6}$  알킬아틸이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아틸은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의  $R^{2a}$  기로 치환되고;

[0085] 각  $R^{1d}$  및  $R^{2a}$ 는 독립적으로 수소,  $C_{1-6}$  알킬, 할로젠,  $C_{1-6}$  할로알킬 또는 히드록시이고;

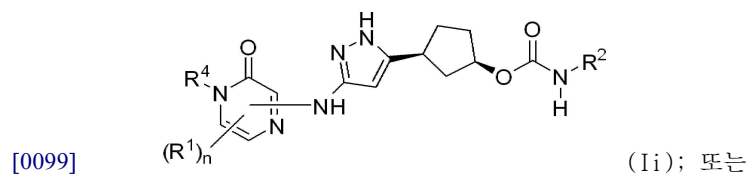
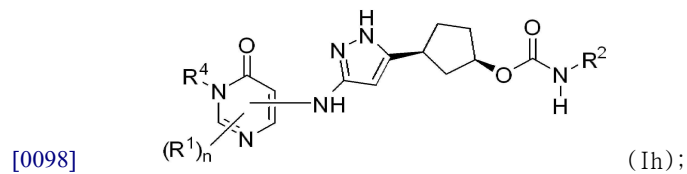
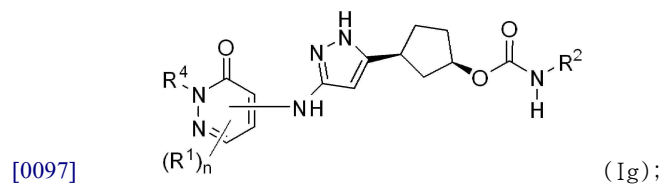
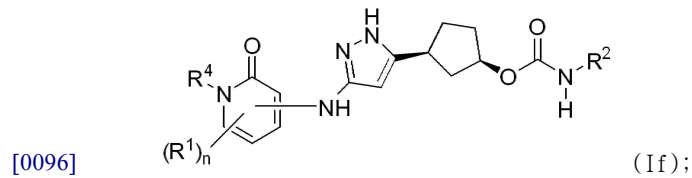
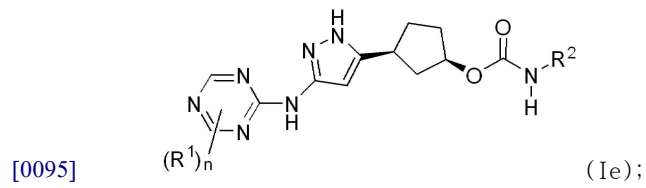
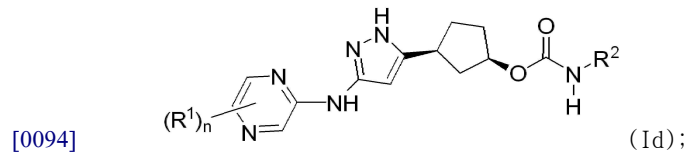
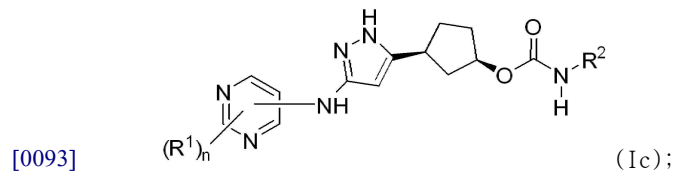
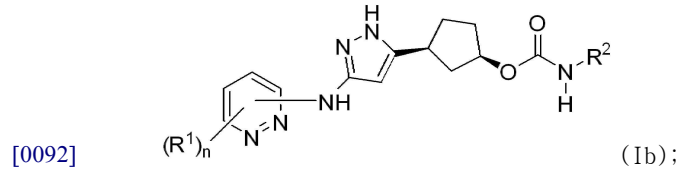
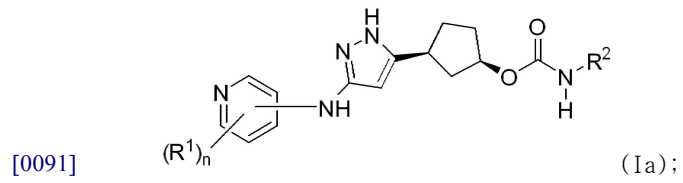
[0086]  $R^3$ 은 수소,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  할로알킬이고;

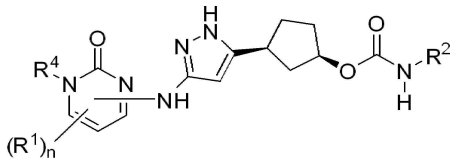
[0087]  $R^4$ 는 수소,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알콕시알킬 또는  $C_{1-3}$  할로알킬이고;

[0088] 아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

[0089] 아래첨자 m은 정수 0 또는 1이다.

[0090] 일부 구현예에서,





[0100] (Ij)의 화합물;

[0101] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되고, 여기서:

[0102] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0103] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0104] R<sup>1c</sup>는 각각 독립적으로 N 및 0인 1개 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 6원 헤테로시클로알킬이고;

[0105] R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3- 내지 6-원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고;

[0106] 각 R<sup>1d</sup> 및 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

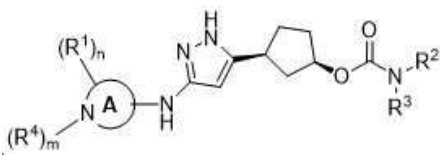
[0107] R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

[0108] R<sup>4</sup>는 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

[0109] 아래첨자 n은 정수 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

[0110] 아래첨자 m은 정수 0 또는 1이다.

[0111] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물:



[0112] (I)

[0113] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공되고, 여기서:

[0114] 고리 A는 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 1개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고;

[0115] 각 R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-6</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-6</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, C<sub>3-8</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 3, 4, 5 또는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N 또는 0인 1개 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0116] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 할로알킬이고;

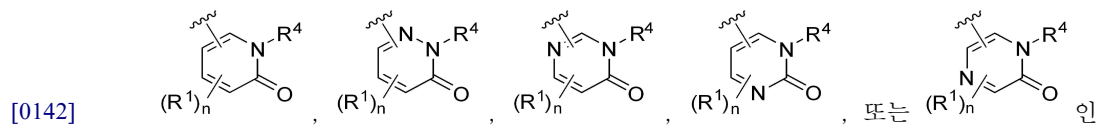
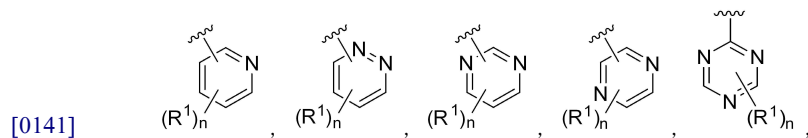


자"는 6-원 고리 시스템의 구성원인 질소(N) 헤테로원자인 것으로 이해된다. 특정 구현예에서, 고리 A는 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, 고리 A는 2개의 N-고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, 고리 A는 3개의 N-고리 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리이다. m이 1이고 원자가가 허용하는 특정 구현예에서, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자 또는 선택적인 1개 내지 2개의 추가 헤테로원자는 R<sup>4</sup> 기로 치환된다. m이 1이고 원자가가 허용하는 특정 구현예에서, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자는 R<sup>4</sup> 기로 치환되고, 고리 A는 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 포함한다.

[0138] 고리 A의 특정 구현예에서, 적어도 한(1) 개의 N-고리 헤테로원자는 부착 지점에 대해 메타이다. 특정 구현예에서, 적어도 한(1) 개의 N-고리 헤테로원자는 부착 지점에 대해 파라이다. 고리 A가 2개의 N-고리 헤테로원자를 갖는 특정 구현예에서, N 원자는 부착 지점에 대해 메타 및 파라이다. 특정 구현예에서, 고리 A는 부착 지점에 대해 메타인 적어도 한(1) 개의 N-고리 헤테로원자를 포함하고 고리 A는 부착 지점에 대해 파라인 옥소(=O) 기를 추가로 포함하고, 선택적으로 여기서 고리 A는 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 추가로 포함한다.

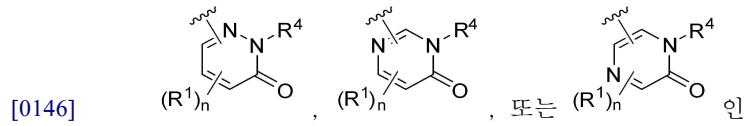
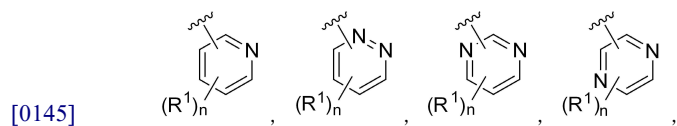
[0139] 일부 구현예에서, 고리 A는 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 선택적으로 1개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 고리 A는 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자를 갖고, 0개 내지 2개의 추가 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이고; 일부 구현예에서, 고리 A는 1개 내지 3개의 N-고리 헤테로원자를 갖는 6-원 헤테로아릴이다.

[0140] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



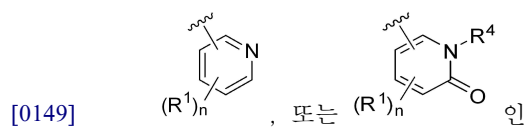
[0143] 화합물이다.

[0144] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



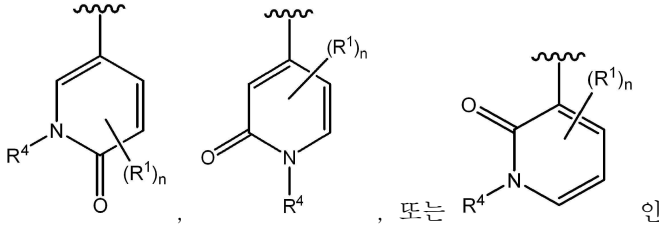
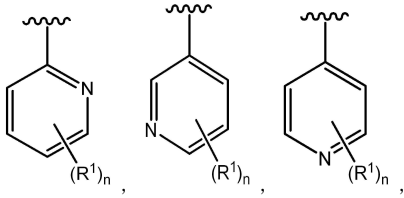
[0147] 화합물이다.

[0148] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



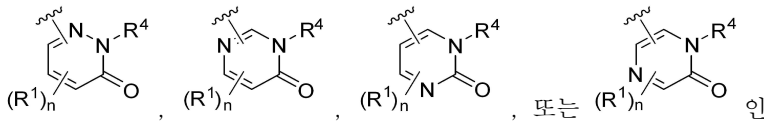
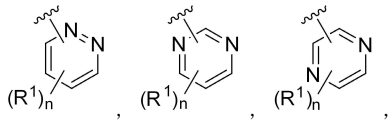
[0150] 화합물이다.

[0151] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



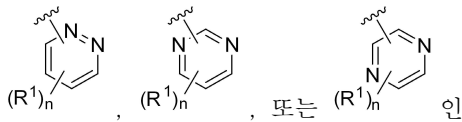
[0154] 화합물이다.

[0155] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



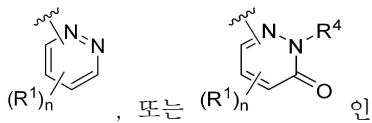
[0158] 화합물이다.

[0159] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



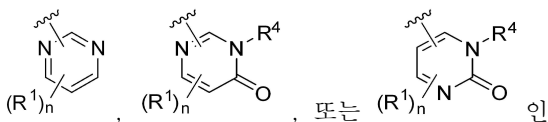
[0161] 화합물이다.

[0162] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



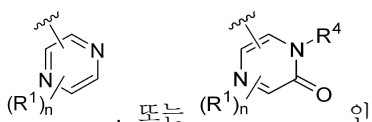
[0164] 화합물이다.

[0165] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



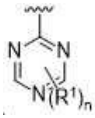
[0167] 화합물이다.

[0168] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



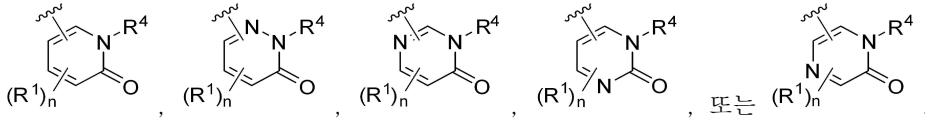
[0170] 화합물이다.

[0171] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



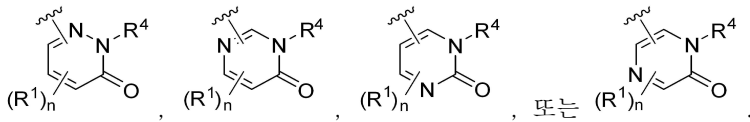
[0172]  $(R^1)_n$  인 화합물이다.

[0173] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



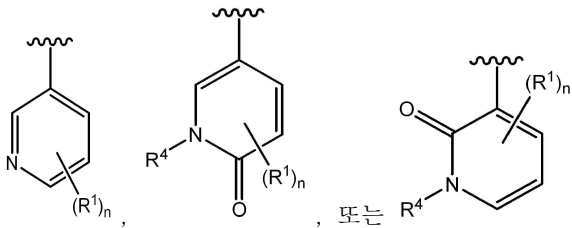
[0174] , 또는  $(R^1)_n$  .

[0175] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



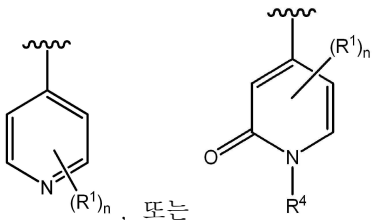
[0176] , 또는  $(R^1)_n$  .

[0177] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



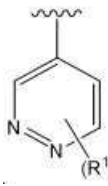
[0178] , 또는  $(R^1)_n$  .

[0179] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



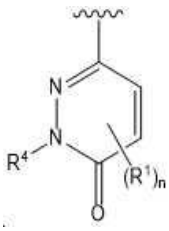
[0180] , 또는  $(R^1)_n$  .

[0181] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



[0182] .

[0183] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 하기 구조를 갖는 화합물이다:



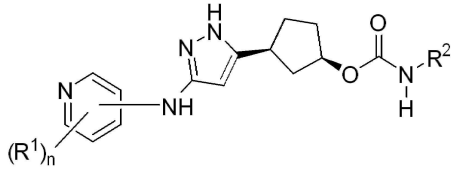
[0184]

[0185]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온, 또는 피라진-2-온인 화합물이다.

[0186]

일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 화합물:



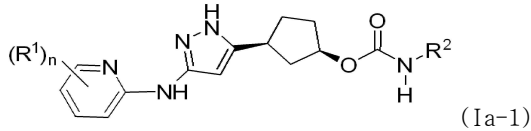
[0187]

[0188]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0189]

일부 구현예에서, 화학식 (Ia-1)의 화합물:



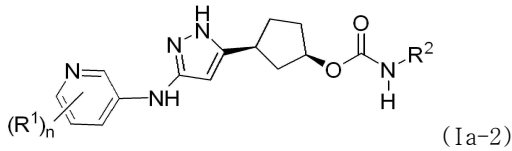
[0190]

[0191]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0192]

일부 구현예에서, 화학식 (Ia-2)의 화합물:



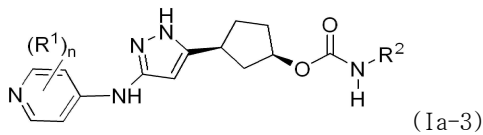
[0193]

[0194]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0195]

일부 구현예에서, 화학식 (Ia-3)의 화합물:



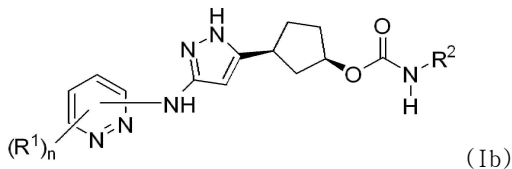
[0196]

[0197]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0198]

일부 구현예에서, 화학식 (Ib)의 화합물:



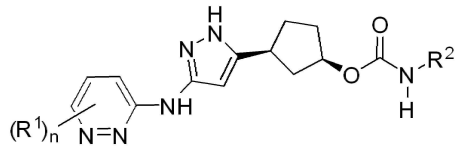
[0199]

[0200]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0201]

일부 구현예에서, 화학식 (Ib-1)의 화합물:



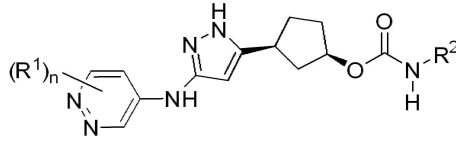
[0202]

[0203]

[0204]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ib-2)의 화합물:



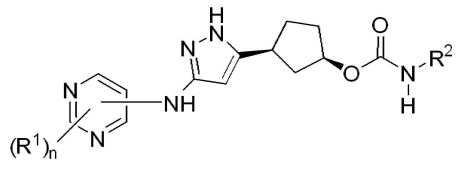
[0205]

[0206]

[0207]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ic)의 화합물:



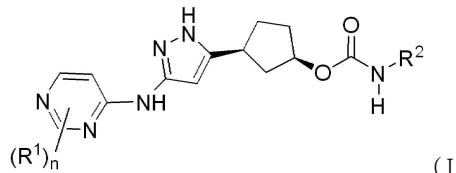
[0208]

[0209]

[0210]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ic-1)의 화합물:



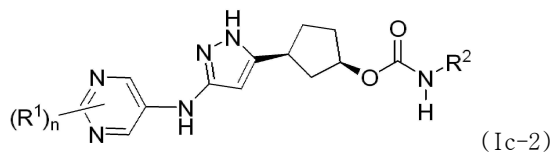
[0211]

[0212]

[0213]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ic-2)의 화합물:



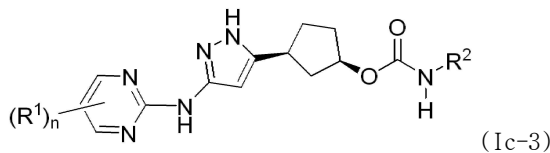
[0214]

[0215]

[0216]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ic-3)의 화합물:



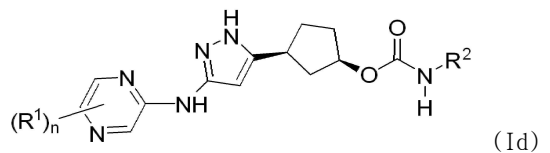
[0217]

[0218]

[0219]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

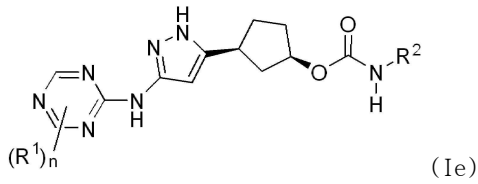
일부 구현예에서, 화학식 (Id)의 화합물:



[0220]

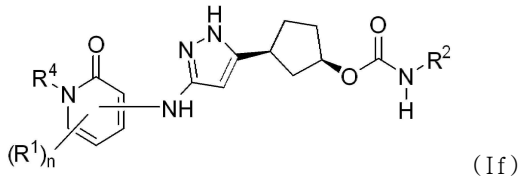
[0221] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0222] 일부 구현예에서, 화학식 (Ie)의 화합물:



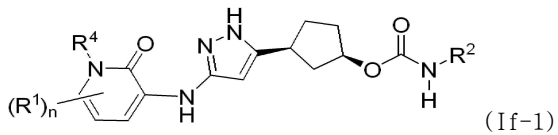
[0224] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0225] 일부 구현예에서, 화학식 (If)의 화합물:



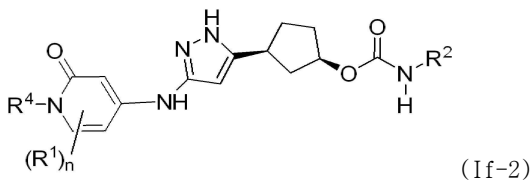
[0227] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0228] 일부 구현예에서, 화학식 (If-1)의 화합물:



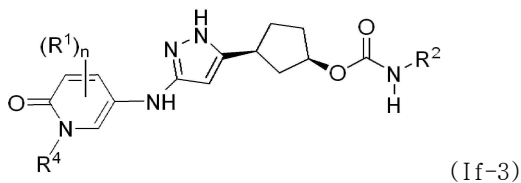
[0230] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0231] 일부 구현예에서, 화학식 (If-2)의 화합물:



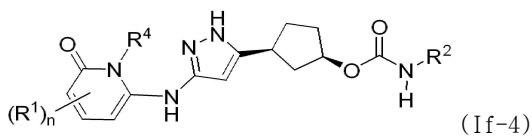
[0233] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0234] 일부 구현예에서, 화학식 (If-3)의 화합물:



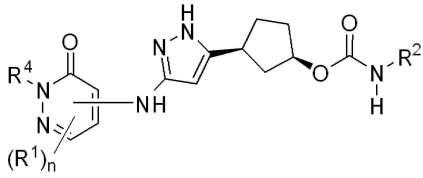
[0236] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0237] 일부 구현예에서, 화학식 (If-4)의 화합물:



[0239] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

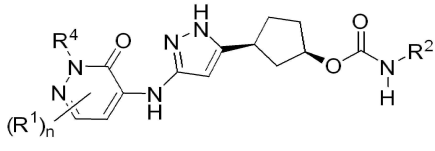
[0240] 일부 구현예에서, 화학식 (Ig)의 화합물:



[0241] (Ig)

[0242] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

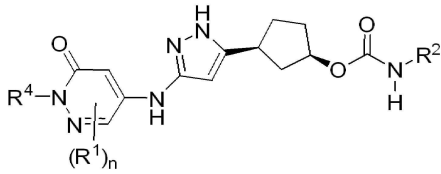
[0243] 일부 구현예에서, 화학식 (Ig-1)의 화합물:



[0244] (Ig-1)

[0245] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

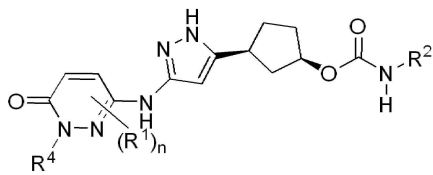
[0246] 일부 구현예에서, 화학식 (Ig-2)의 화합물:



[0247] (Ig-2)

[0248] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

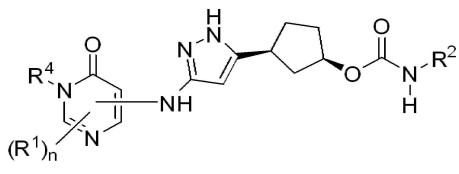
[0249] 일부 구현예에서, 화학식 (Ig-3)의 화합물:



[0250] (Ig-3)

[0251] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

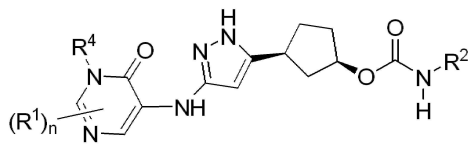
[0252] 일부 구현예에서, 화학식 (Ih)의 화합물:



[0253] (Ih)

[0254] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

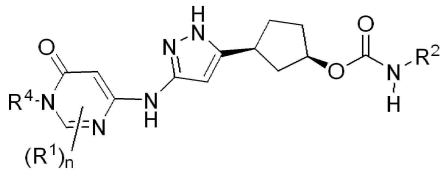
[0255] 일부 구현예에서, 화학식 (Ih-1)의 화합물:



[0256] (Ih-1)

[0257] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0258] 일부 구현예에서, 화학식 (Ih-2)의 화합물



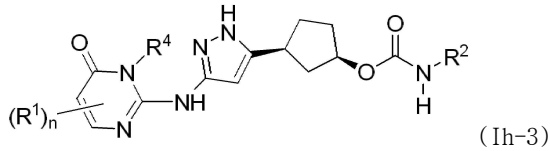
[0259]

[0260]

[0261]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ih-3)의 화합물:



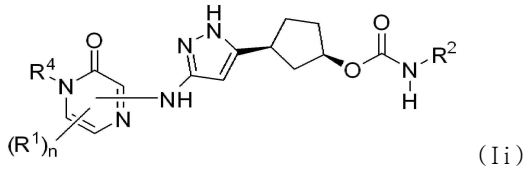
[0262]

[0263]

[0264]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ii)의 화합물:



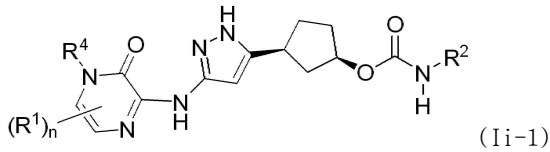
[0265]

[0266]

[0267]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ii-1)의 화합물:



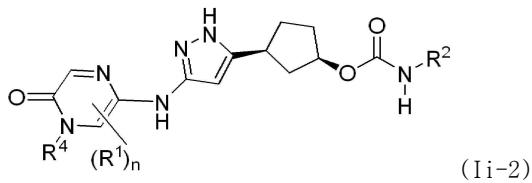
[0268]

[0269]

[0270]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ii-2)의 화합물:



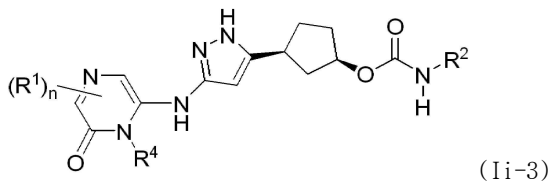
[0271]

[0272]

[0273]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ii-3)의 화합물:



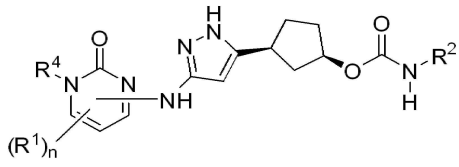
[0274]

[0275]

[0276]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

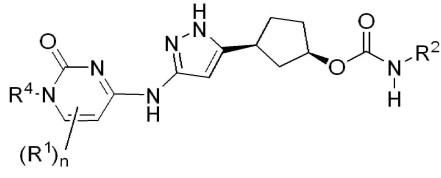
일부 구현예에서, 화학식 (Ij)의 화합물:



[0277]

[0278] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

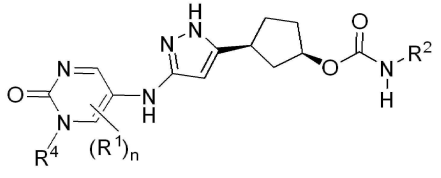
[0279] 일부 구현예에서, 화학식 (Ij-1)의 화합물:



[0280]

[0281] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

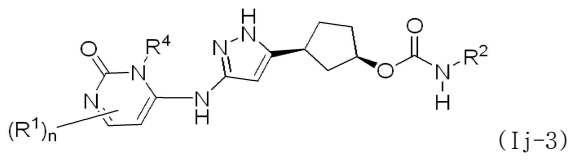
[0282] 일부 구현예에서, 화학식 (Ij-2)의 화합물:



[0283]

[0284] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

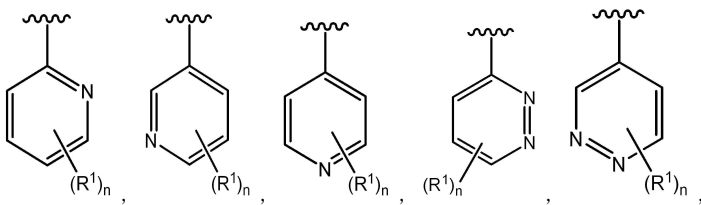
[0285] 일부 구현예에서, 화학식 (Ij-3)의 화합물:



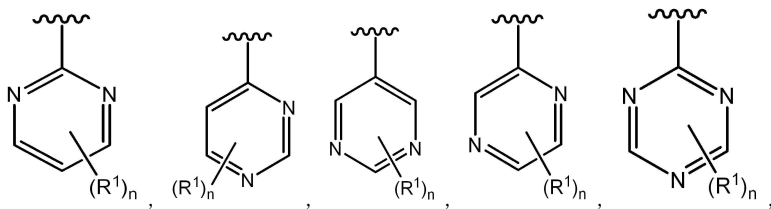
[0286]

[0287] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

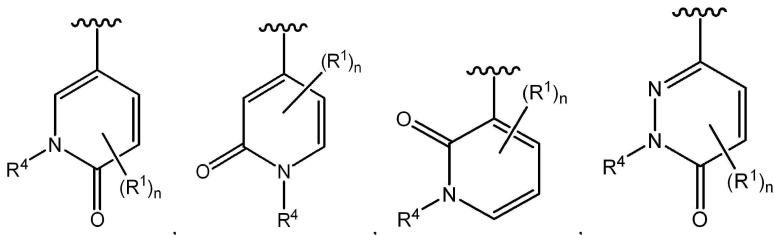
[0288] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



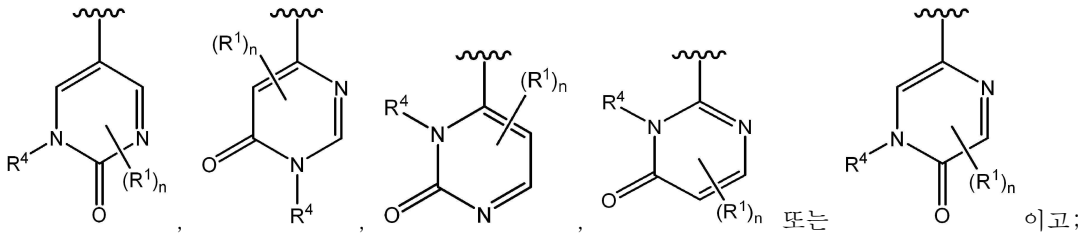
[0289]



[0290]



[0291]



[0292]

[0293] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0294] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

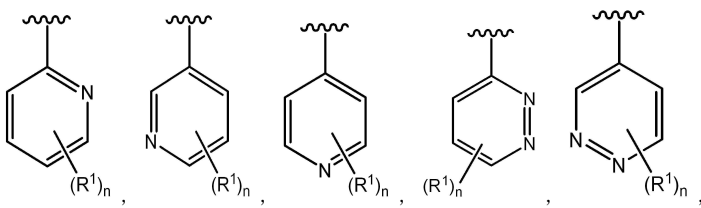
[0295] R<sup>1c</sup>가 N 및 0인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0296] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

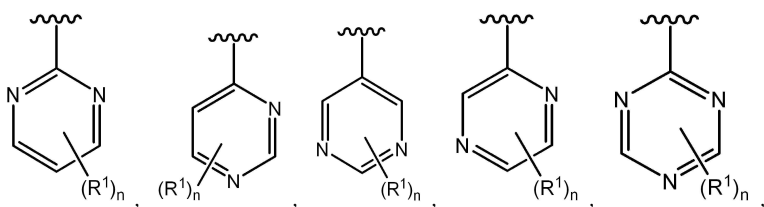
[0297] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0298] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물이다.

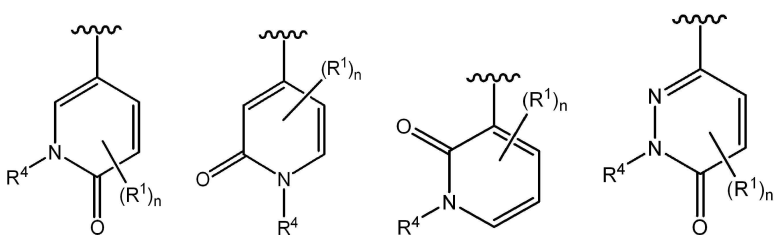
[0299] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



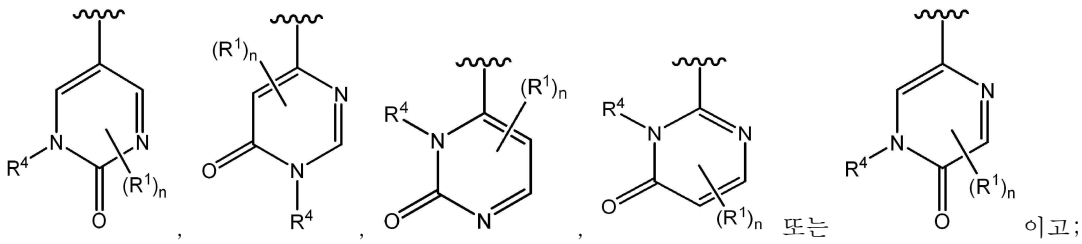
[0300]



[0301]



[0302]



[0304] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -OR<sup>1c</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0305] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

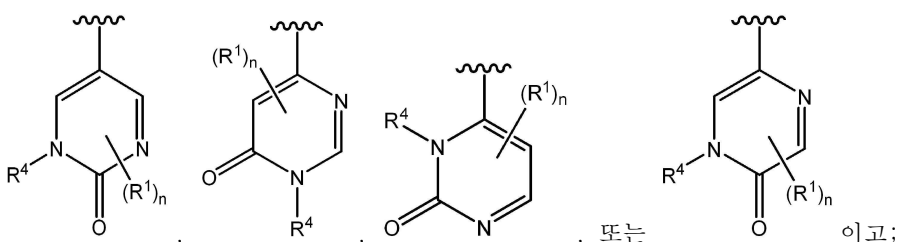
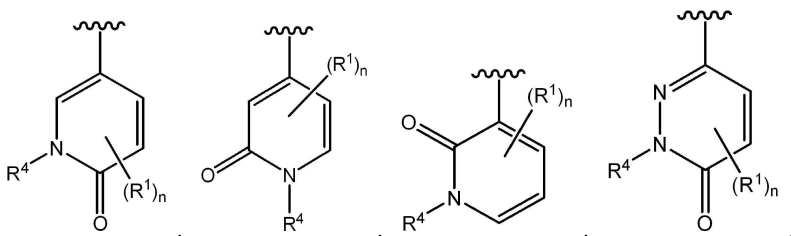
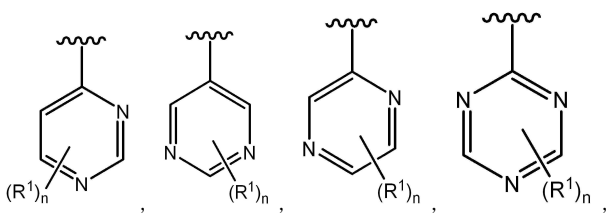
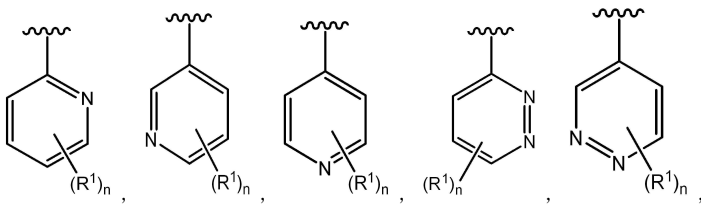
[0306] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0307] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

[0308] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0309] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물이다.

[0310] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



[0315] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0316] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

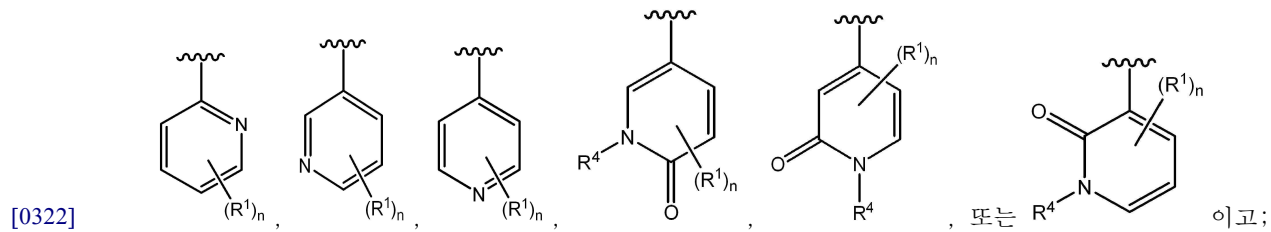
[0317] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0318] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

[0319] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0320] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물이다.

[0321] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



[0323] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0324] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

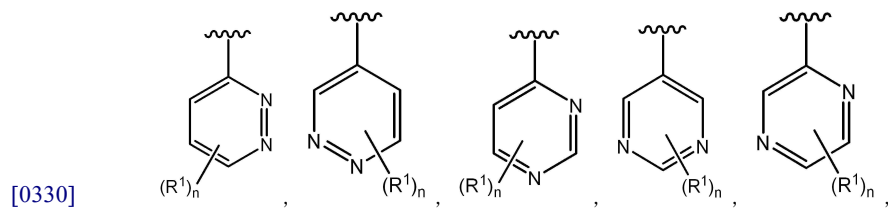
[0325] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

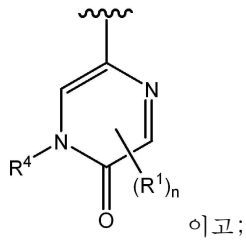
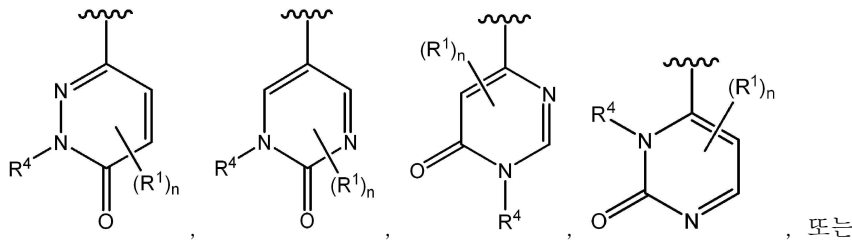
[0326] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

[0327] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0328] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물이다.

[0329] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가





[0333] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0334] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

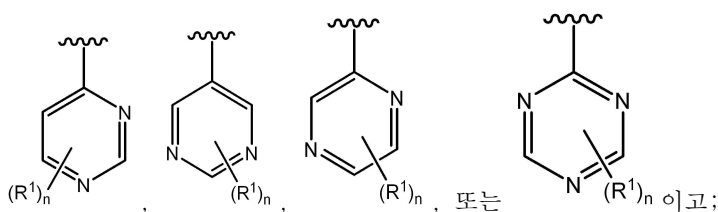
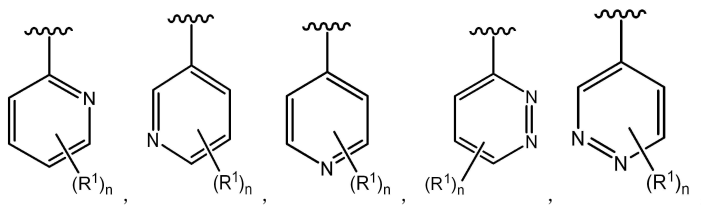
[0335] R<sup>1c</sup>가 N 및 0인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0336] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

[0337] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0338] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물이다.

[0339] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



[0342] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 0인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

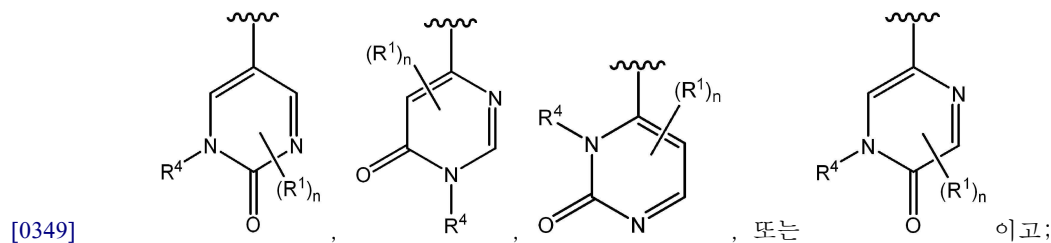
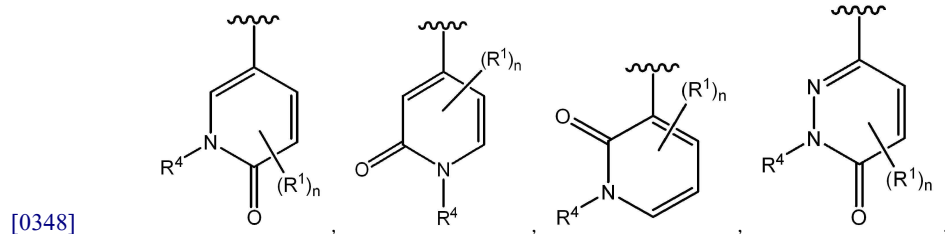
[0343] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

[0344] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0345] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고; 그리고

[0346] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물이다.

[0347] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



[0350] 각 R<sup>1e</sup>가 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0351] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

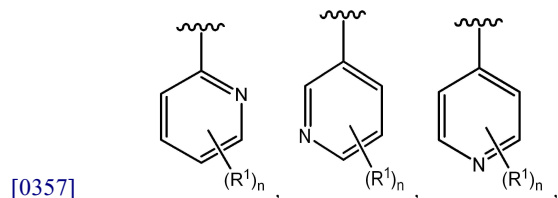
[0352] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0353] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고;

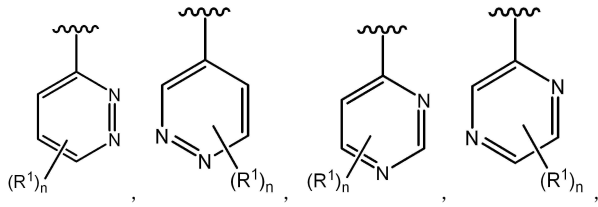
[0354] R<sup>1e</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

[0355] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3 또는 4인 화합물이다.

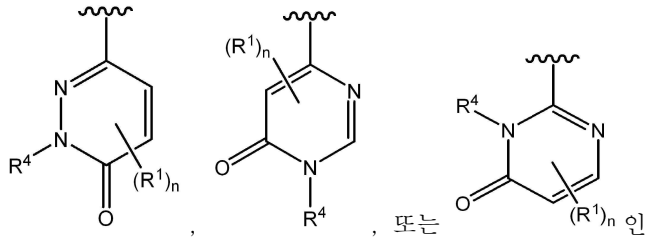
[0356] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



[0358]



[0359]



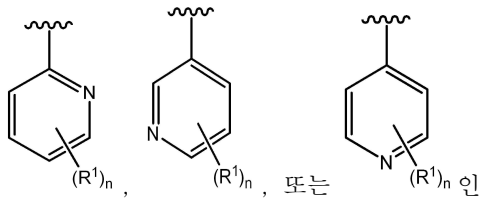
[0360]

화합물이다.

[0361]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0362]



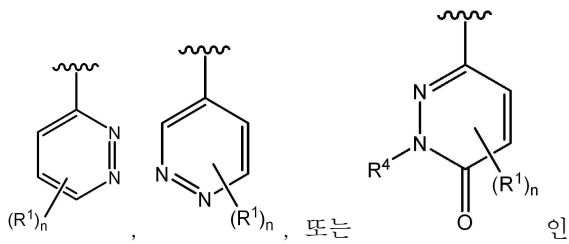
[0363]

화합물이다.

[0364]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0365]



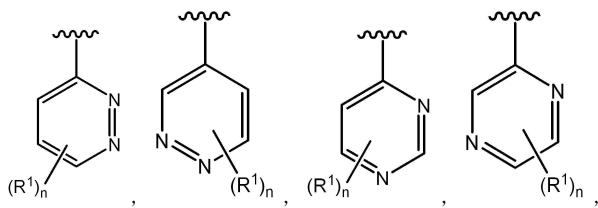
[0366]

화합물이다.

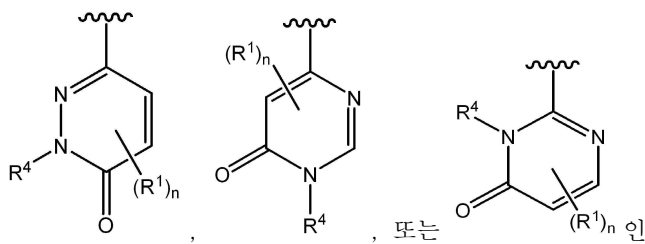
[0367]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0368]



[0369]

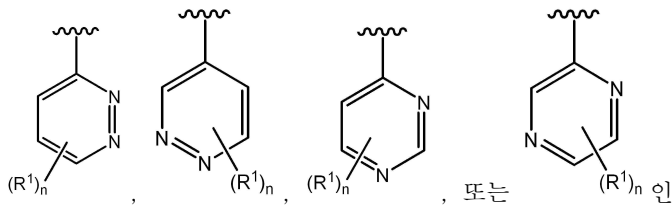


[0370]

화합물이다.

[0371]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



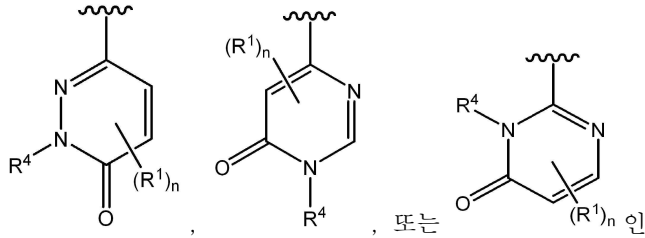
[0372]

화합물이다.

[0373]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0374]



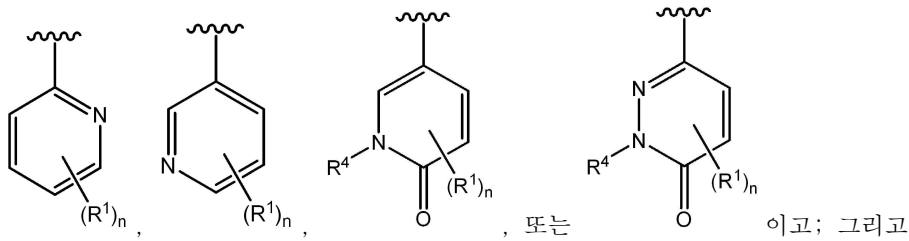
[0375]

화합물이다.

[0376]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0377]



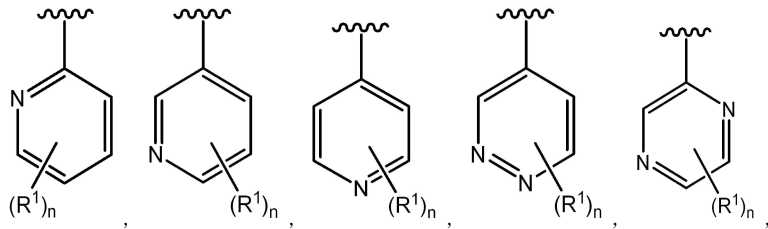
[0378]

아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물이다.

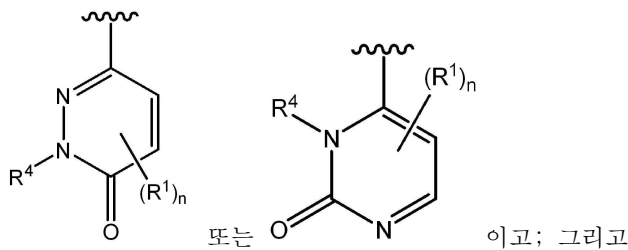
[0379]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0380]



[0381]



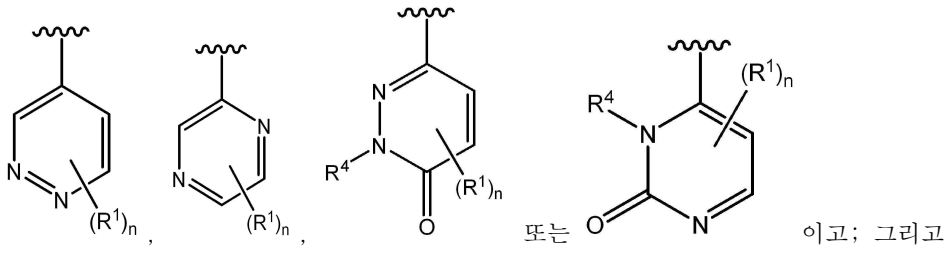
[0382]

아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물이다.

[0383]

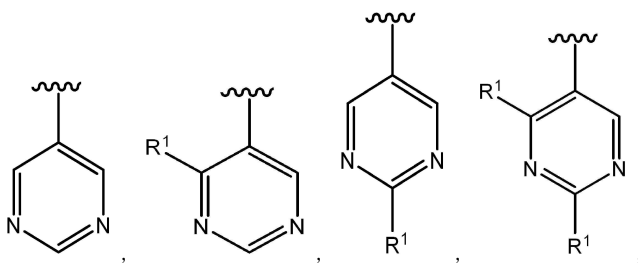
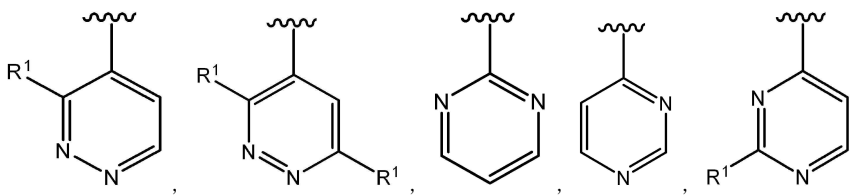
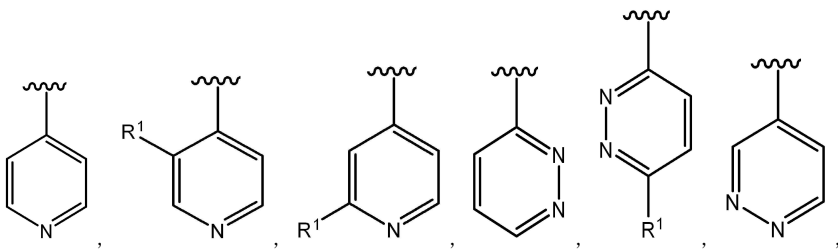
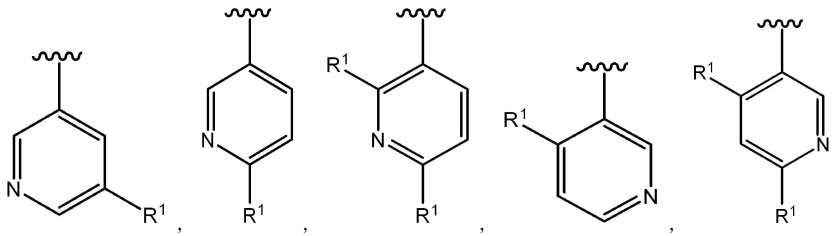
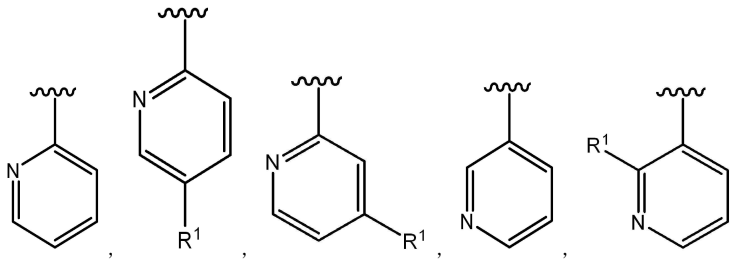
일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0384]

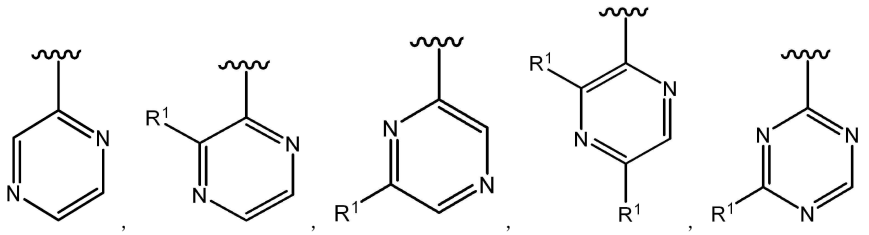


[0386] 아래첨자 n이 정수 0, 1, 2, 3, 또는 4인 화합물이다.

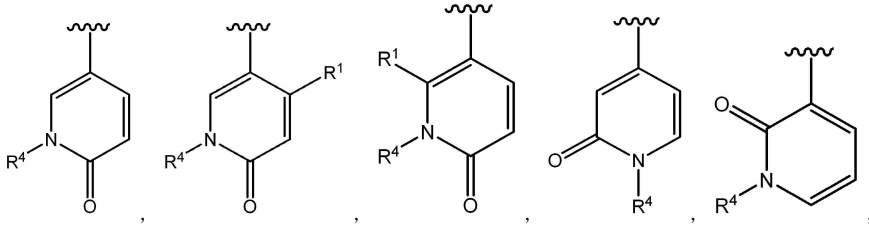
[0387] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가



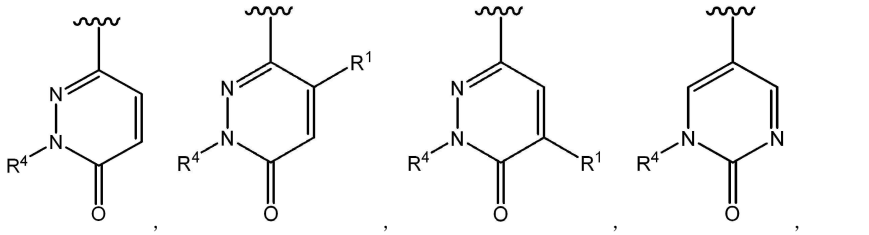
[0393]



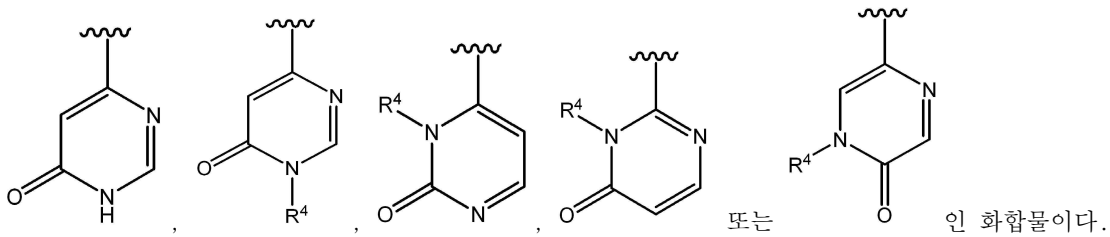
[0394]



[0395]



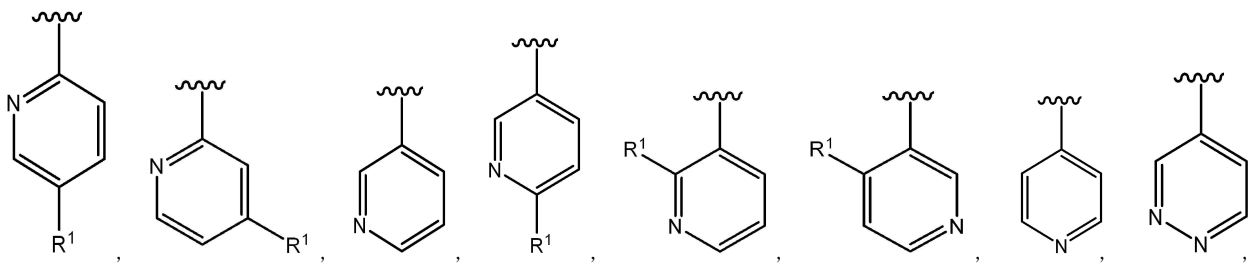
[0396]



[0397]

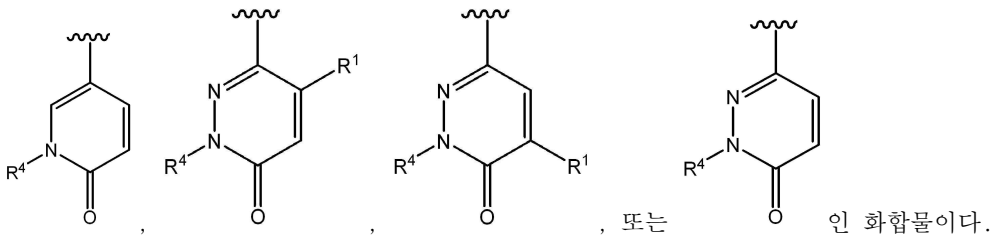
일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

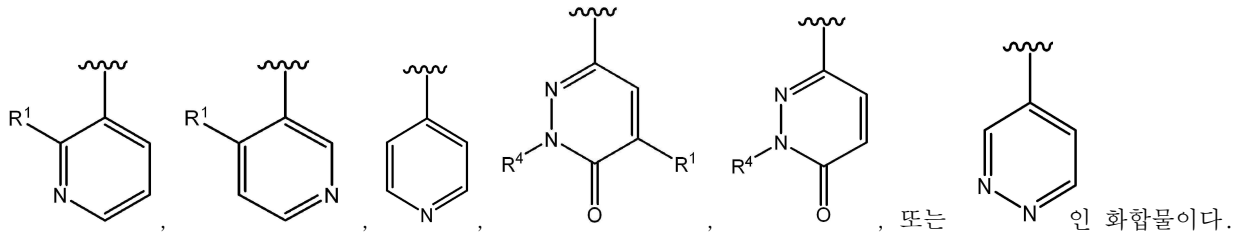
[0398]



[0399]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

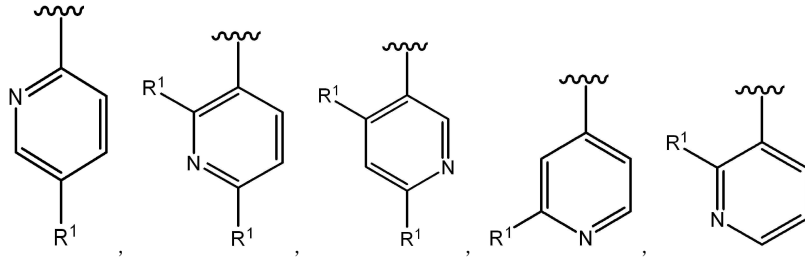




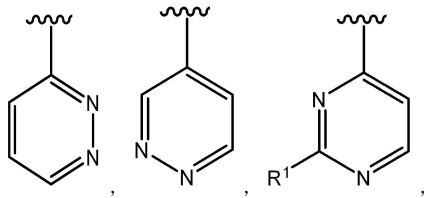
[0400]

[0401] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

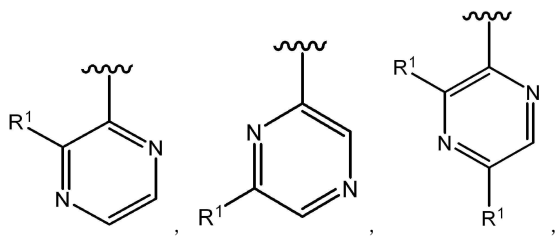
[0401]



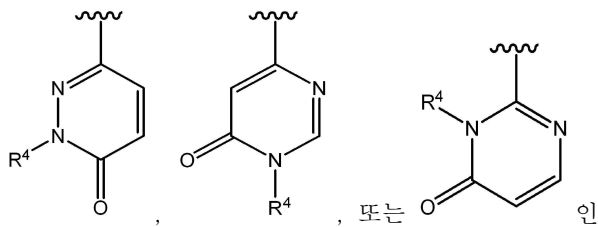
[0402]



[0403]



[0404]



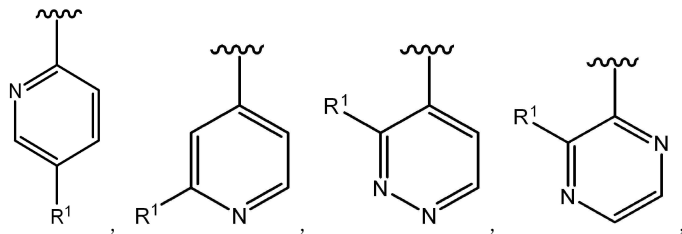
[0405]

[0406] 화합물이다.

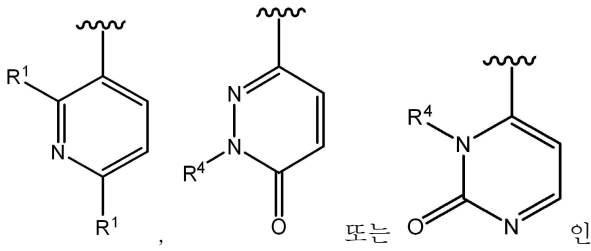
[0406]

[0407] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가

[0407]



[0408]



[0409]

[0410]

[0411]

[0412]

[0413]

[0414]

[0415]

[0416]

[0417]

[0418]

[0419]

[0420]

[0421]

[0422]

[0423]

[0424]

[0425]

화합물이다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고; 그리고

R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시인 화합물이다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고; 그리고

R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시인 화합물이다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 피페라진, 모르폴린, 디옥산, 피라졸 또는 이미다졸이고, 여기서 피페라진은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소 또는 Me이고; 그리고

R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시인 화합물이다.

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

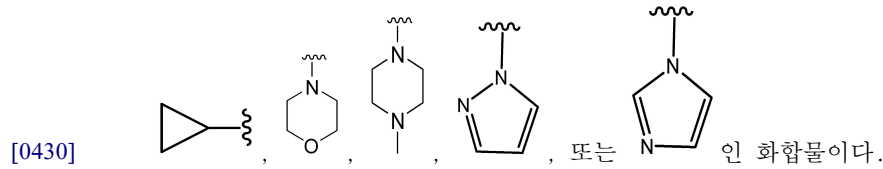
각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 피페라진, 모르폴린, 디옥산, 피라졸, 또는 이미다졸이고, 여기서 피페라진은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0426] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소 또는 Me이고;

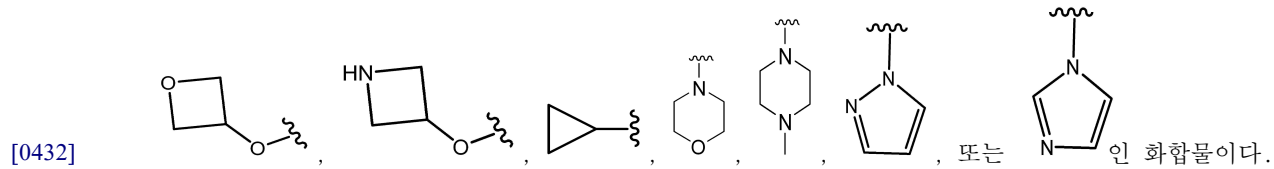
[0427] R<sup>1c</sup>가 아제티딘 또는 옥세탄이고; 그리고

[0428] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록실인 화합물이다.

[0429] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>1</sup>이 독립적으로 Me, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



[0431] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>1</sup>이 독립적으로 Me, Et, iPr, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,



[0433] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>4</sup>가 수소, Me, Et, 또는 iPr인 화합물이다.

[0434] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬인 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>4</sup>가 수소, Me, Et, iPr, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>인 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>4</sup>가 수소 또는 Me인 화합물이다.

[0435] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0436] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0437] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

[0438] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고; 그리고

[0439] R<sup>4</sup>가 수소, 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물이다.

[0440] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0441] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, C<sub>3-5</sub> 시클로알킬, 각각 독립적으로 N 또는 O인 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 각각 독립적으로 N인 2개의 헤테로원자를 갖는 5원 헤테로아릴이고, 여기서 각 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0442] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

[0443] R<sup>1c</sup>가 N 및 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4원 헤테로시클로알킬이고;

[0444] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고; 그리고

[0445] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬인 화합물이다.

[0446] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0447] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 피페라진, 모르폴린, 디옥산, 피라졸 또는 이미다졸이고, 여기서 피페라진은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0448] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소 또는 Me이고;

[0449] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고; 그리고

[0450] R<sup>4</sup>가 수소 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬인 화합물이다.

[0451] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0452] 각 R<sup>1</sup>이 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 알콕시, C<sub>1-3</sub> 히드록시알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬, 할로젠, C<sub>1-3</sub> 할로알킬, -CN, -N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C<sub>1-3</sub> 알킬-N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -O-R<sup>1c</sup>, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 피페라진, 모르폴린, 디옥산, 피라졸, 또는 이미다졸이고, 여기서 피페라진은 0개 또는 1개의 R<sup>1d</sup>로 치환되고;

[0453] 각 R<sup>1a</sup> 및 R<sup>1b</sup>가 독립적으로 수소 또는 Me이고;

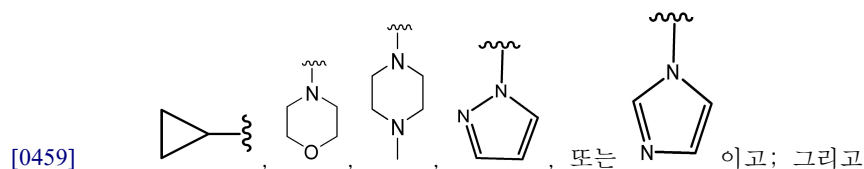
[0454] R<sup>1c</sup>가 아제티딘 또는 옥세탄이고;

[0455] R<sup>1d</sup>가 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 할로알킬 또는 히드록시이고; 그리고

[0456] R<sup>4</sup>가 수소, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알콕시알킬 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬인 화합물이다.

[0457] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

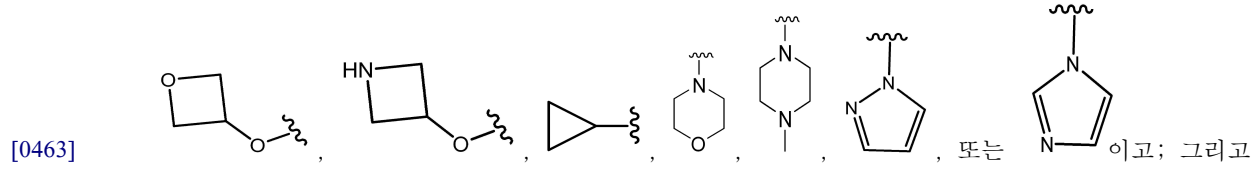
[0458] R<sup>1</sup>이 독립적으로 Me, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



[0460] R<sup>4</sup>가 수소 또는 Me인 화합물이다.

[0461] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

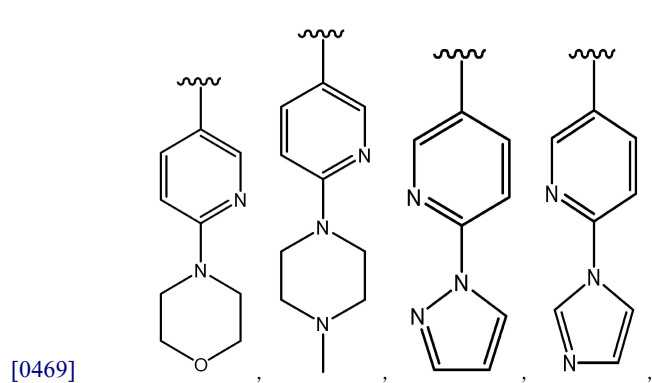
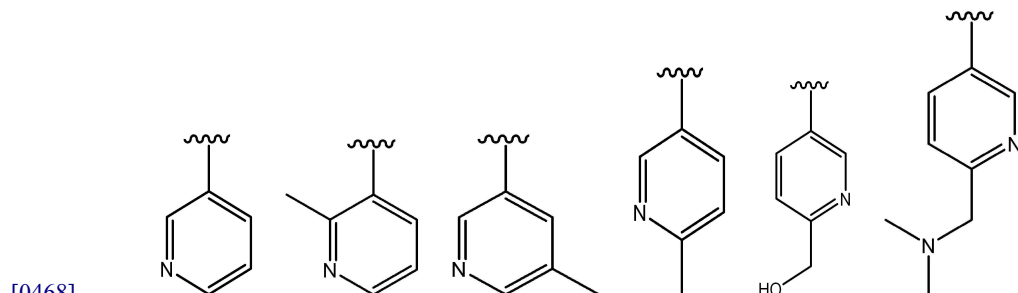
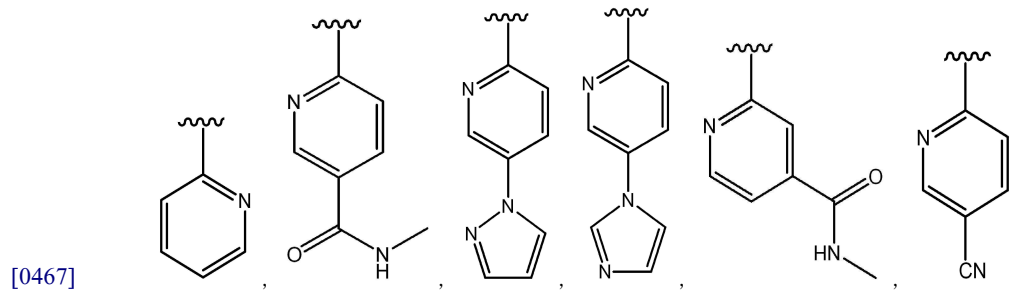
[0462] R<sup>1</sup>은 독립적으로 Me, Et, iPr, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -Cl, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,



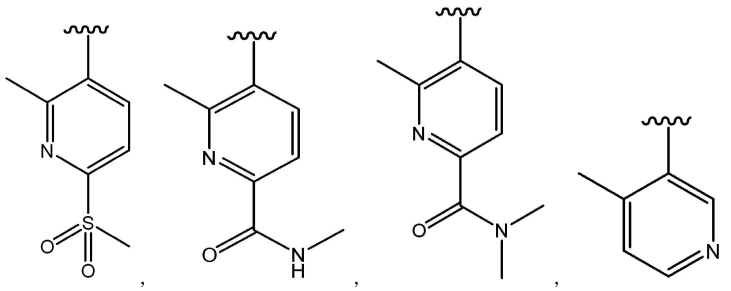
[0464] R<sup>4</sup>가 수소 또는 Me인 화합물이다.

[0465] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

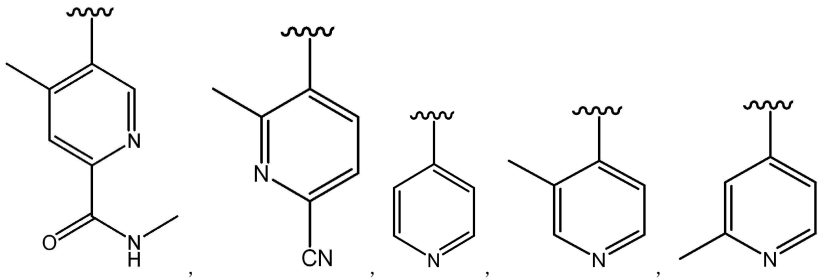
[0466] 고리 A가



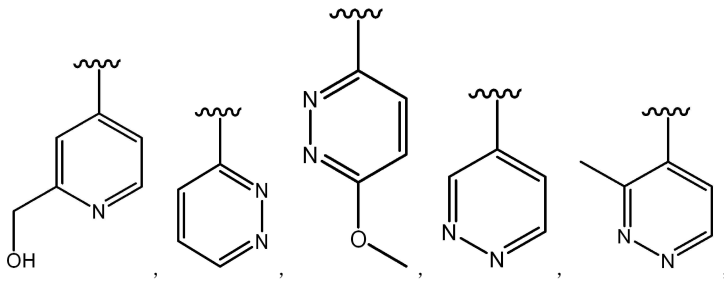
[0470]



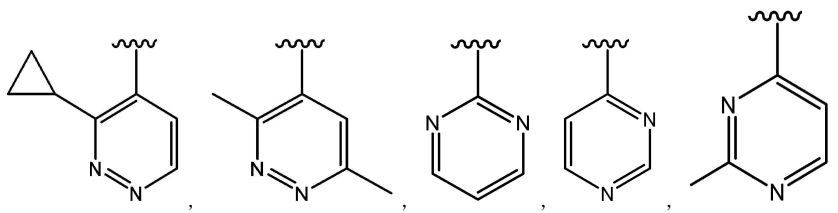
[0471]



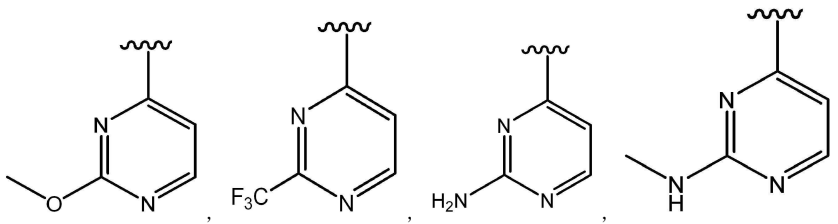
[0472]



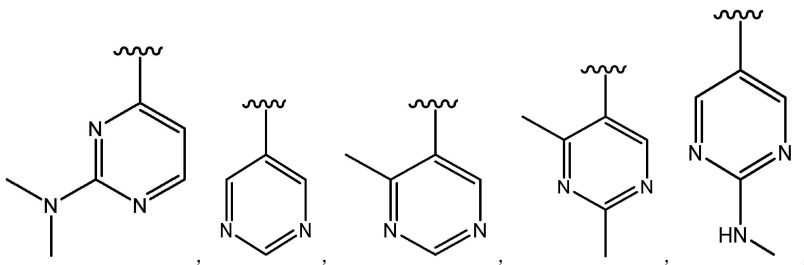
[0473]



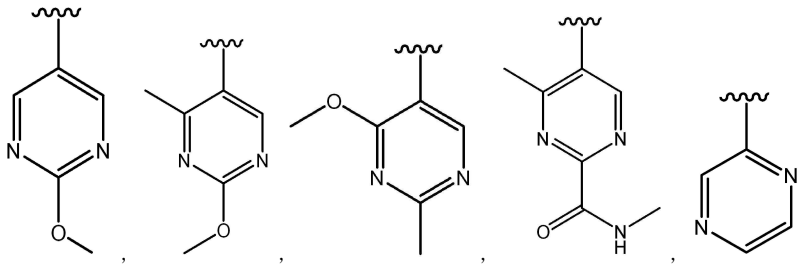
[0474]



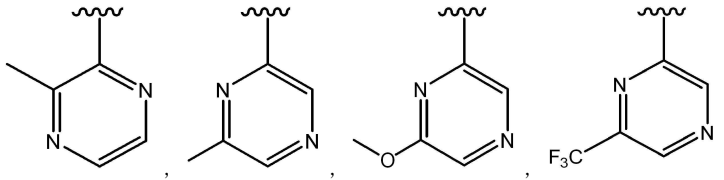
[0475]



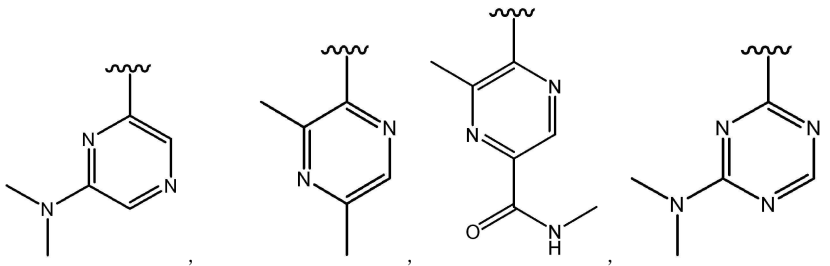
[0476]



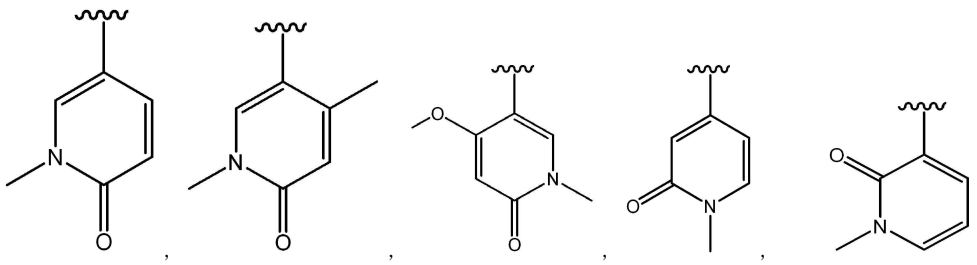
[0477]



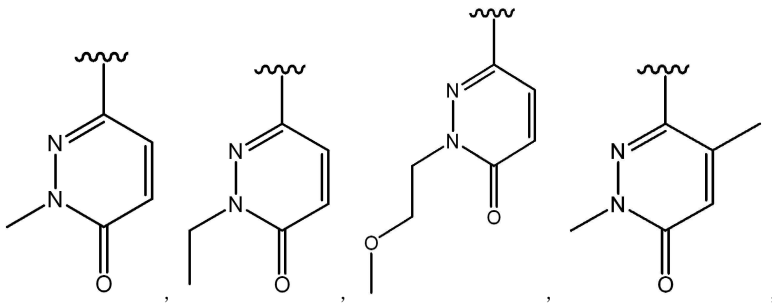
[0478]



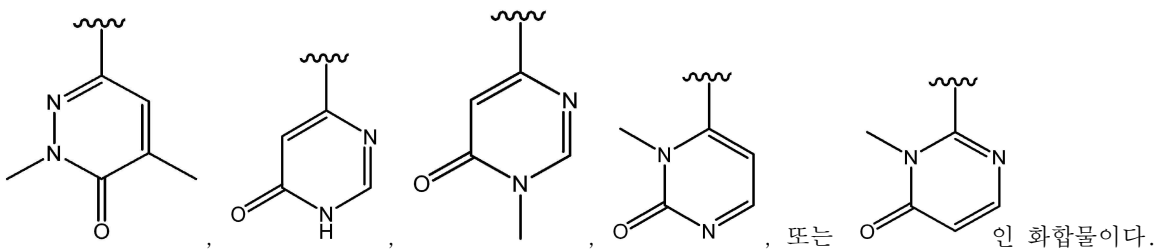
[0479]



[0480]



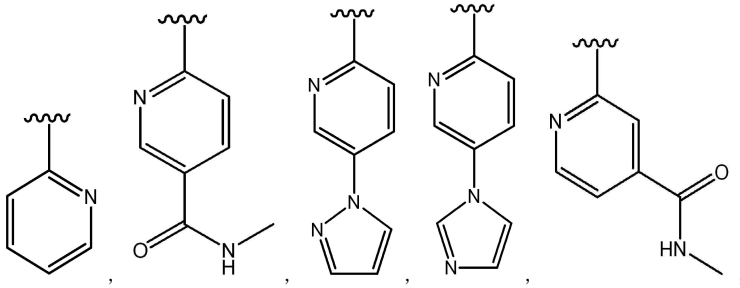
[0481]



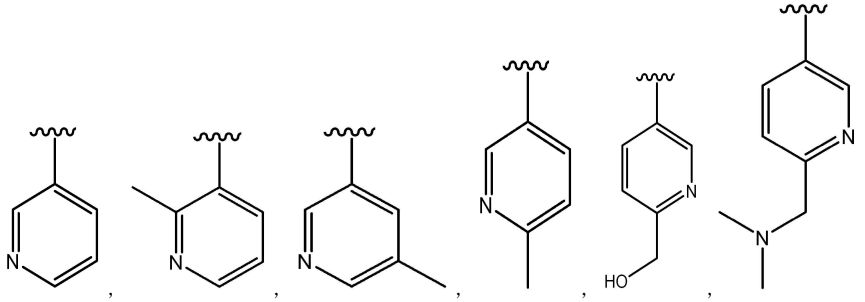
[0482] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0483] 고리 A가

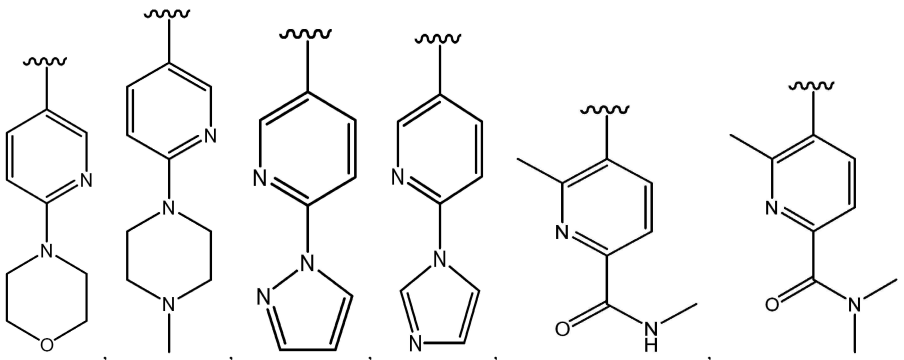
[0484]



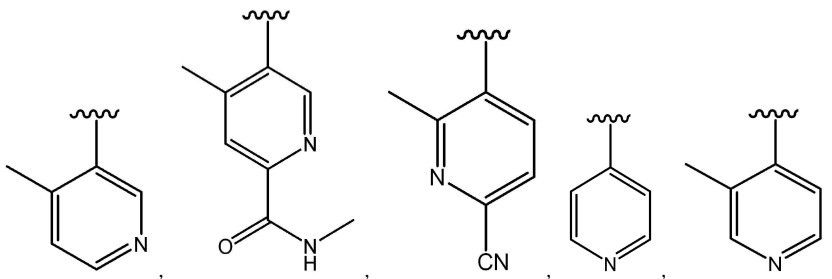
[0485]



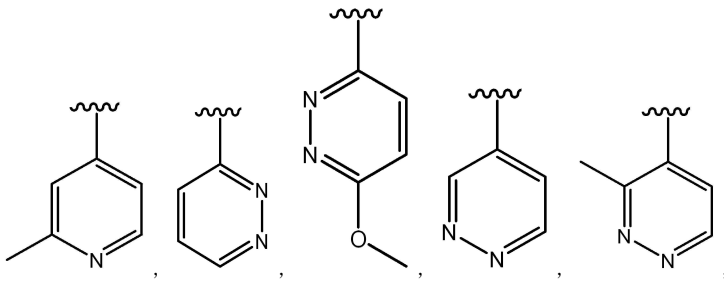
[0486]



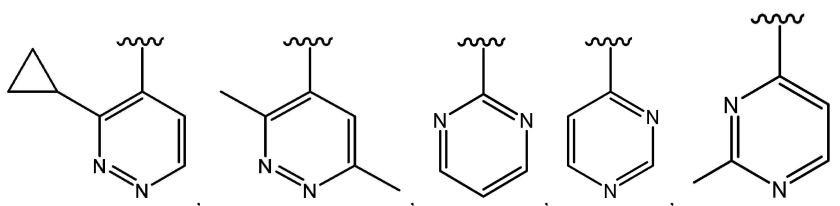
[0487]



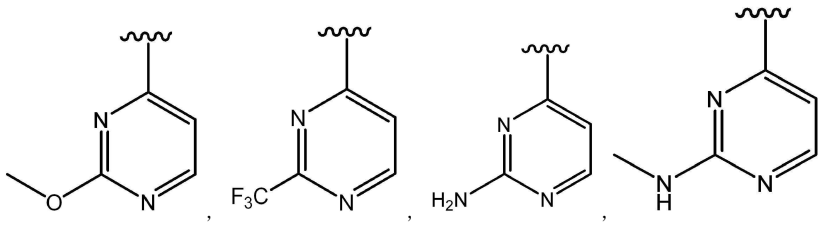
[0488]



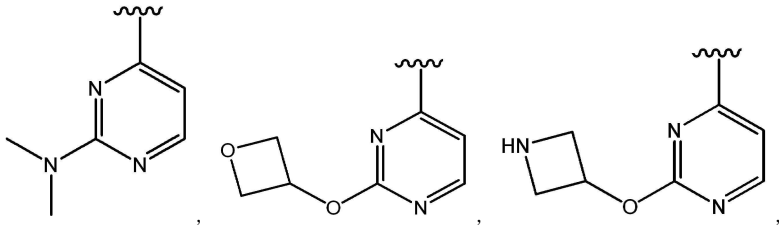
[0489]



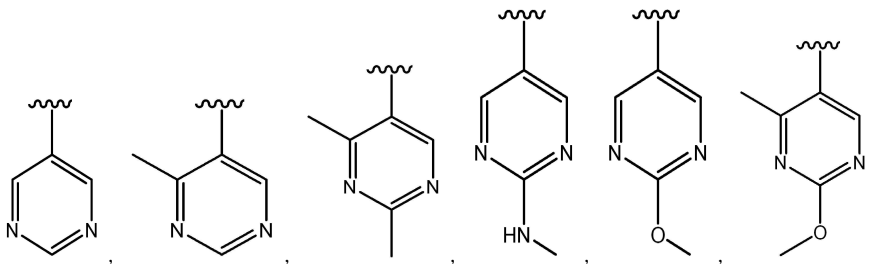
[0490]



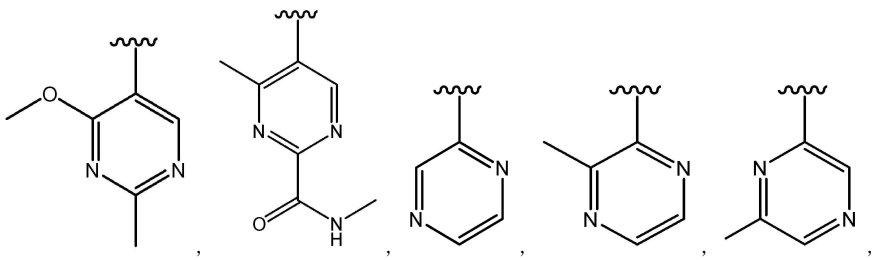
[0491]



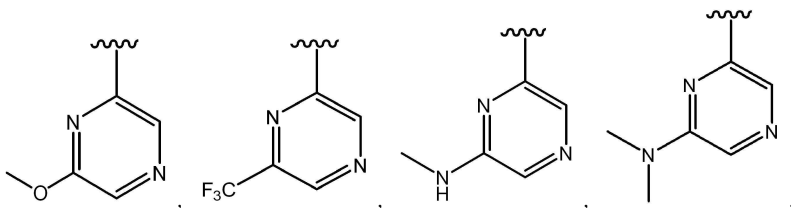
[0492]



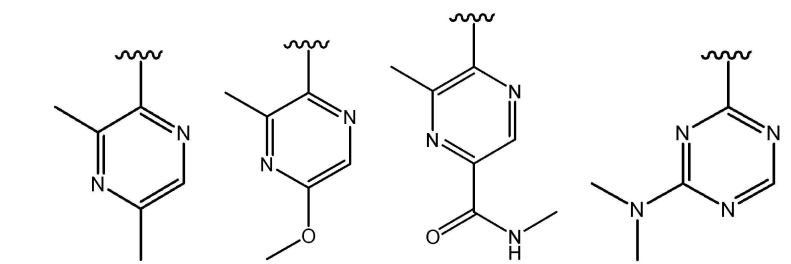
[0493]



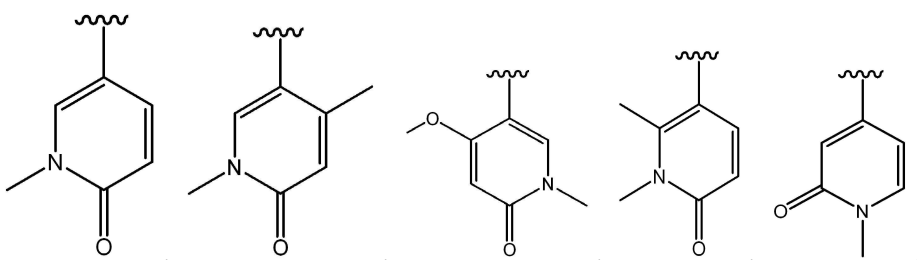
[0494]



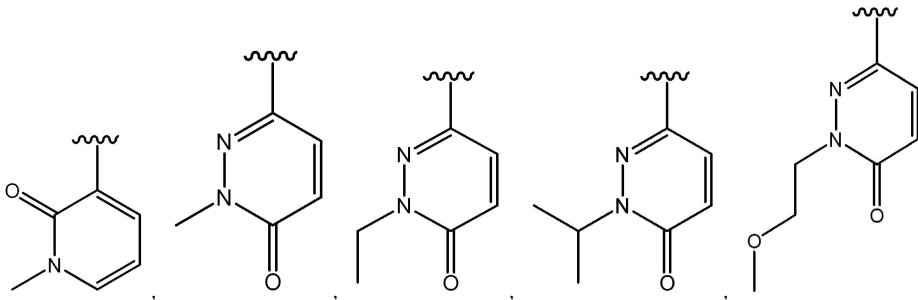
[0495]



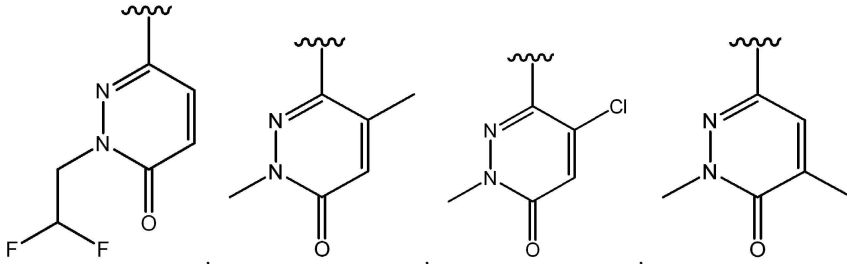
[0496]



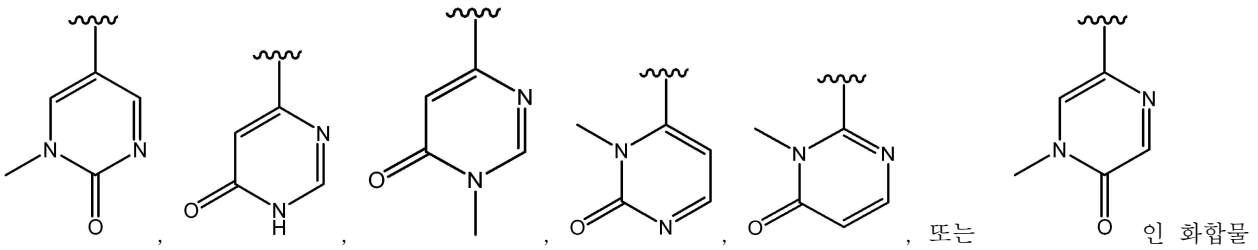
[0497]



[0498]



[0499]



이다.

[0500]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0501]

$R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, N 또는 O인 1 개의 헤테로원자를 갖는 4, 5 또는 6 원 헤테로시클로알킬,  $C_{1-4}$  알킬아틸이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아틸은 각각 독립적으로 0, 1, 2 또는 3 개의  $R^{2a}$  기로 치환되고; 그리고

[0502]

각  $R^{2a}$ 가 독립적으로  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬 또는 히드록실인 화합물이다.

[0503]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0504]

$R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬 또는 4, 5, 또는 6원 N 또는 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3개의  $R^{2a}$  기로 치환되고; 그리고

[0505]

각  $R^{2a}$ 가 독립적으로  $C_{1-3}$  알킬,  $C_{1-3}$  할로알킬 또는 히드록실인 화합물이다.

[0506]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0507]

$R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 0 또는 1 개의  $R^{2a}$  기로 치환되고; 그리고

[0508]

$R^{2a}$ 가  $C_{1-3}$  알킬인 화합물이다.

[0509]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,  $R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히

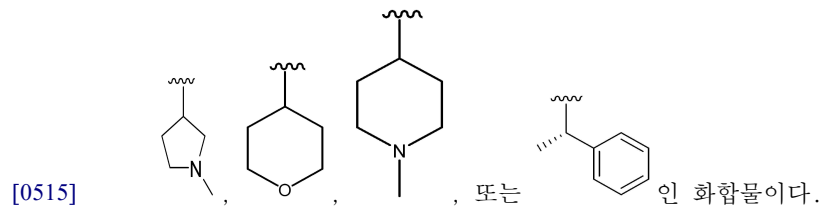
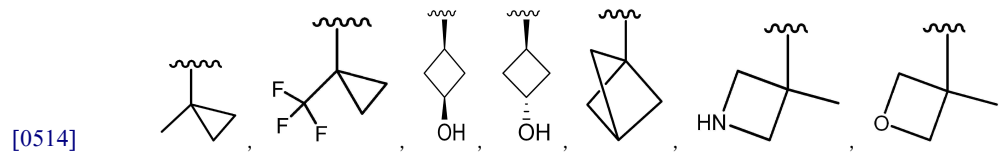
드로푸란, 테트라히드로피란 또는 페닐에틸이고, 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의  $R^{2a}$  기로 치환되고, 여기서 각  $R^{2a}$ 는 Me,  $CF_3$  또는  $-OH$ 이고, 여기서 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 Me 기로 치환된 화합물이다.

[0510] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,  $R^2$ 가 독립적으로  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬, 시클로프로필, 시클로부틸, 비시클로[1.1.1]헵틸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란이고, 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의  $R^{2a}$  기로 치환되고, 여기서 각  $R^{2a}$ 는 Me,  $CF_3$  또는  $-OH$ 이고, 여기서 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 옥세탄, 테트라히드로푸란, 또는 테트라히드로피란은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 Me 기로 치환된 화합물이다.

[0511] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,  $R^2$ 가 독립적으로  $C_{3-4}$  알킬, 시클로프로필, 시클로부틸 또는 비시클로[1.1.1]헵틸이고, 여기서 시클로프로필 및 시클로부틸은 각각 독립적으로 0개 또는 1개의 Me 기로 치환된 화합물이다.

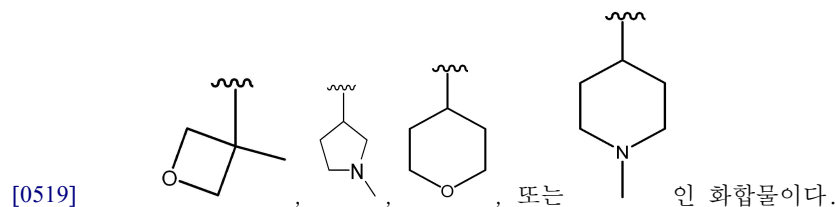
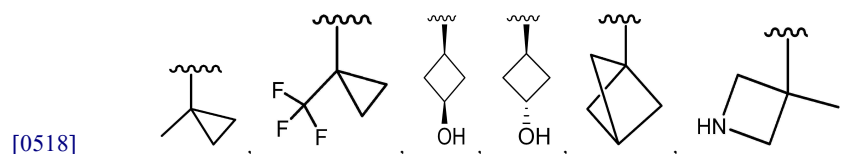
[0512] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0513]  $R^2$ 가 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu,  $-CH(CH_3)CF_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CF_3$ ,  $-C(CH_3)_2CF_2$ ,

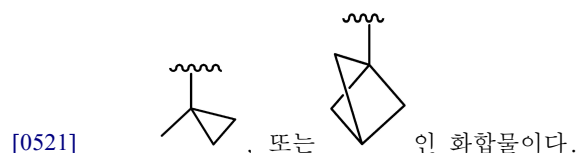


[0516] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,

[0517]  $R^2$ 가 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu,  $-CH(CH_3)CF_3$ ,



[0520] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은,  $R^2$ 가 독립적으로 t-Bu,



[0522] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>3</sup>이 수소 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬인 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>3</sup>이 수소 또는 Me인 화합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, R<sup>3</sup>이 수소인 화합물이다.

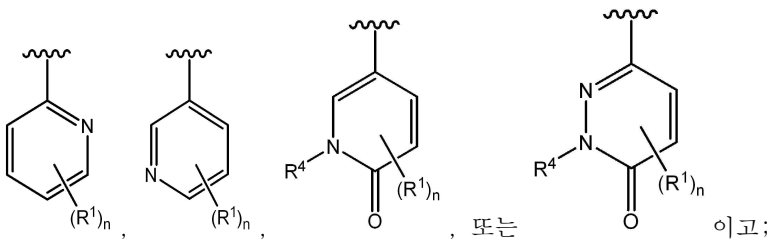
[0523] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고리 A가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온 또는 피라진-2-온이고; R<sup>2</sup>가 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, N 또는 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4, 5, 또는 6원 헤테로시클로알킬, 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬아릴이고, 여기서 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 아릴은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개, 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고; 각 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 히드록실로 치환된 화합물이다.

[0524] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고리 A가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온 또는 피라진-2-온이고; R<sup>2</sup>가 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 N 또는 O인 1개의 헤테로원자를 갖는 4, 5, 또는 6원 헤테로시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬은 각각 독립적으로 0개, 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고; 각 R<sup>2a</sup>는 독립적으로 C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>1-3</sub> 할로알킬 또는 히드록실인 화합물이다.

[0525] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고리 A가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온 또는 피라진-2-온이고; R<sup>2</sup>가 독립적으로 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고, 여기서 시클로알킬은 0개 또는 1개의 R<sup>2a</sup> 기로 치환되고; R<sup>2a</sup>는 C<sub>1-3</sub> 알킬인 화합물이다.

[0526] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고리 A가 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 트리아진, 피리딘-2-온, 피리다진-3-온, 피리미딘-2-온 또는 피라진-2-온이고 R<sup>3</sup>이 수소인 화합물이다.

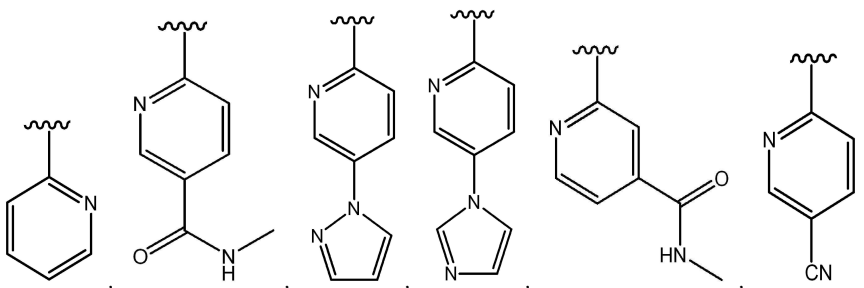
[0527] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 고리 A가



[0528] , 또는 이고;

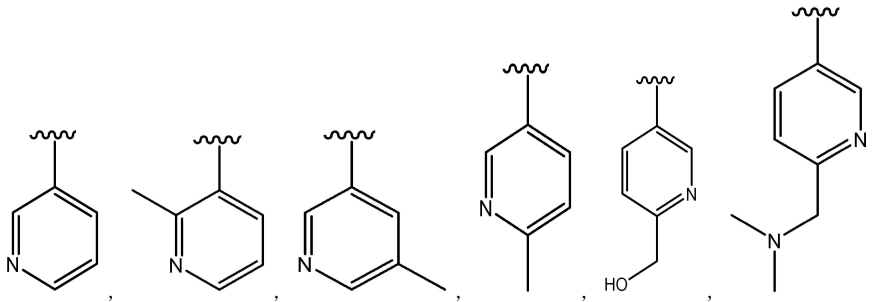
[0529] 아래첨자 n이 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고; 그리고 R<sup>3</sup>이 수소인 화합물이다.

[0530] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가:

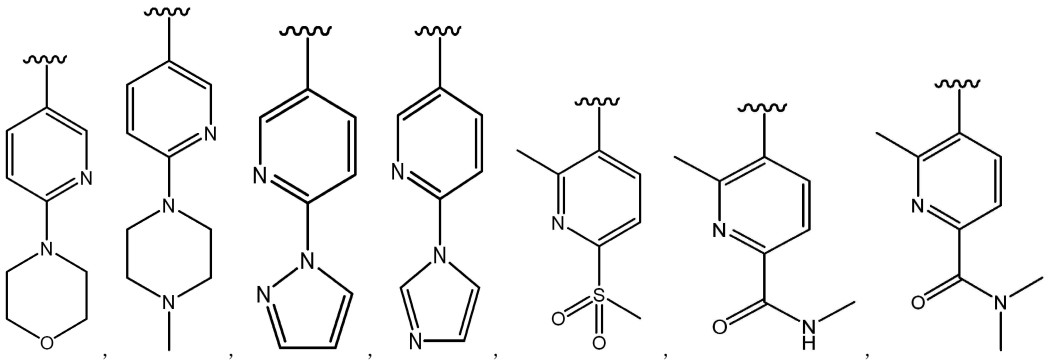


[0531] , , , , , ,

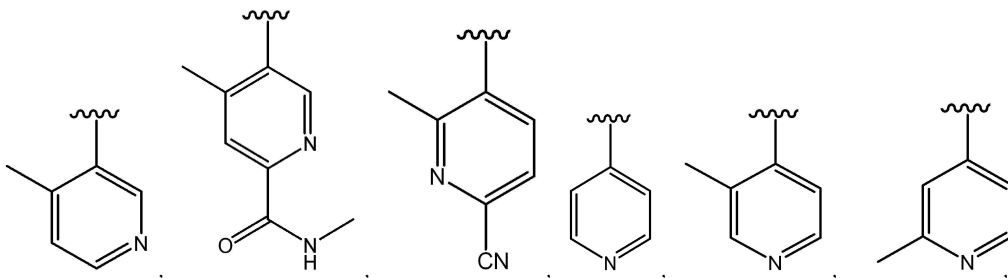
[0532]



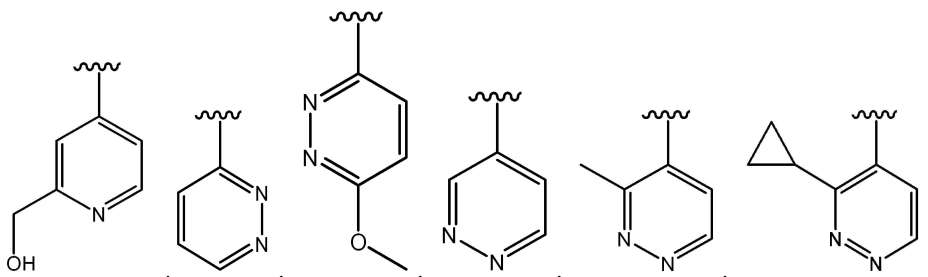
[0533]



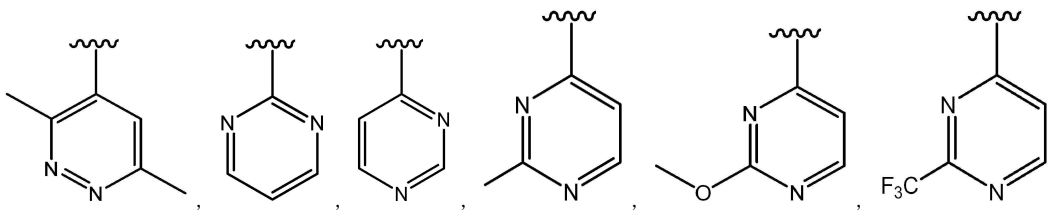
[0534]



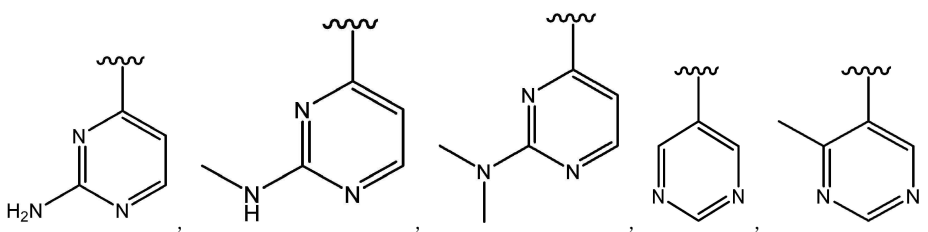
[0535]



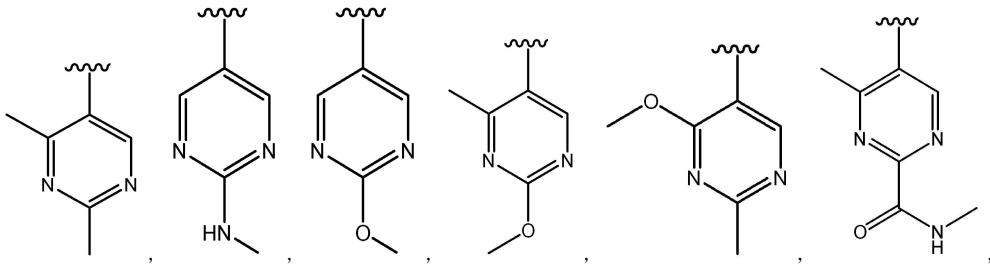
[0536]



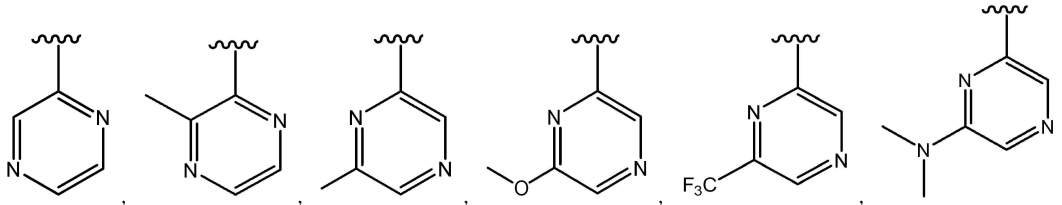
[0537]



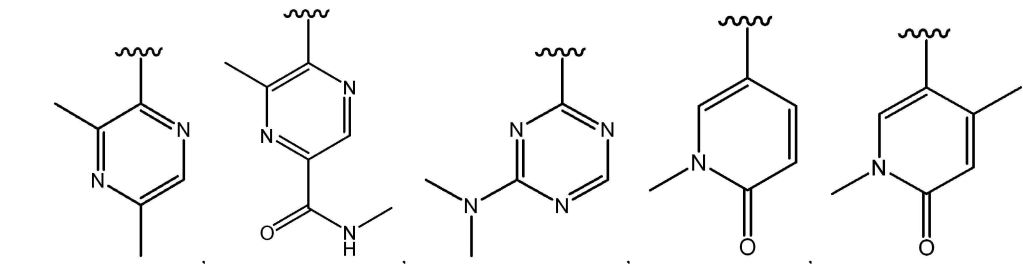
[0538]



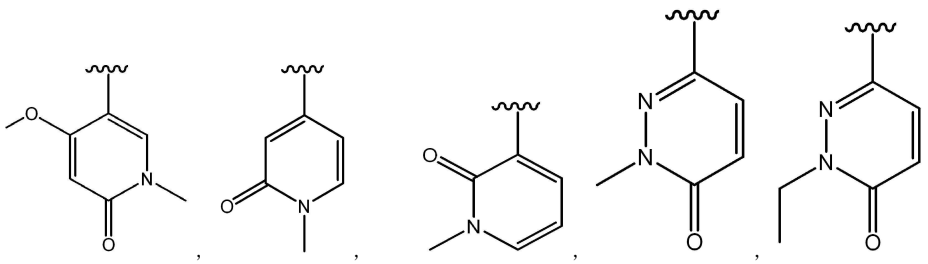
[0539]



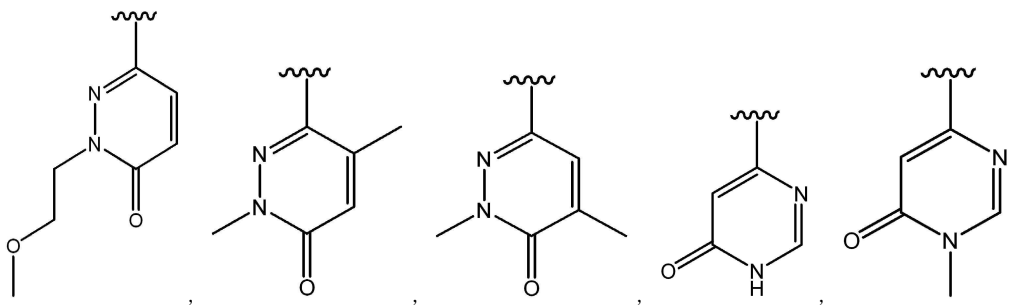
[0540]



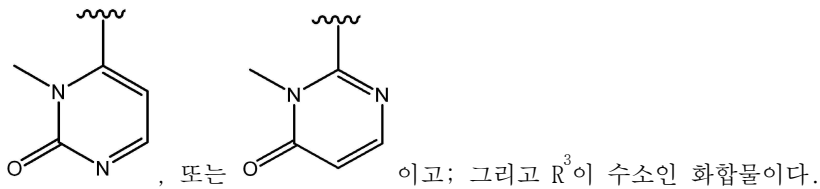
[0541]



[0542]



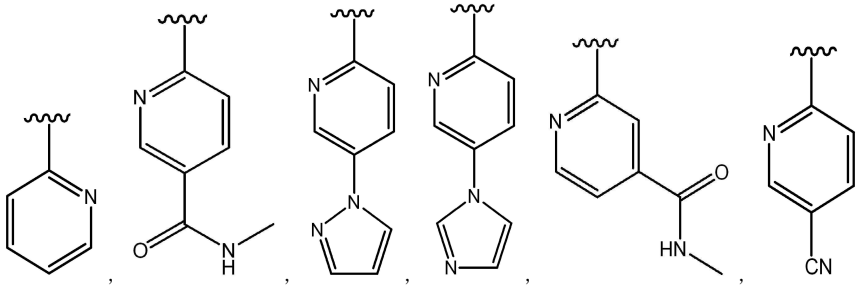
[0543]



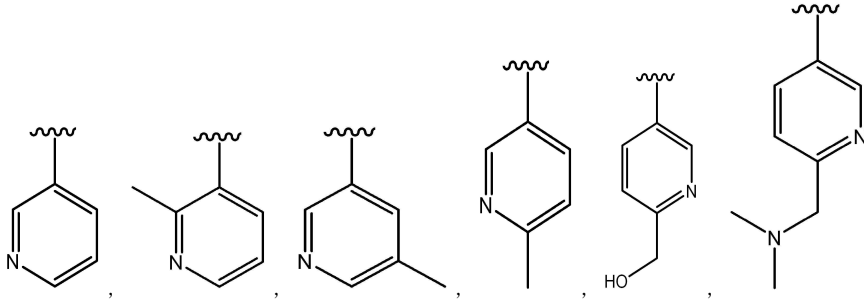
[0544]

일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가:

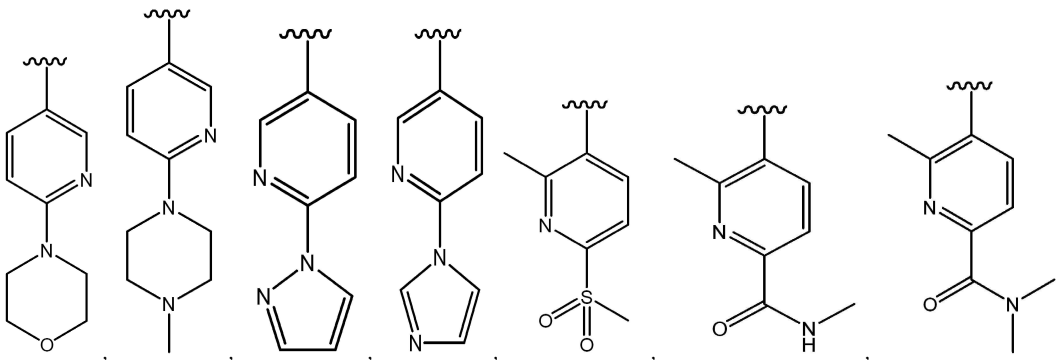
[0545]



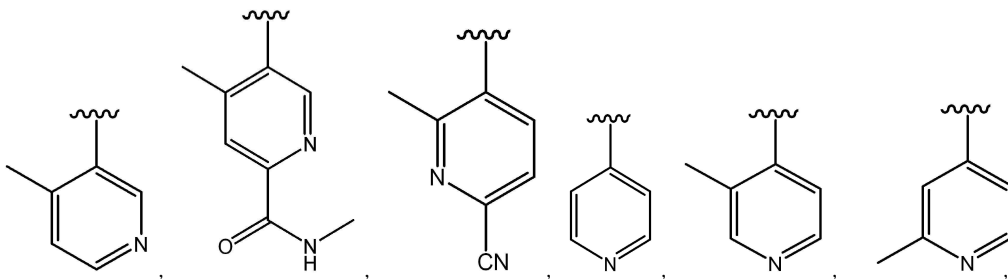
[0546]



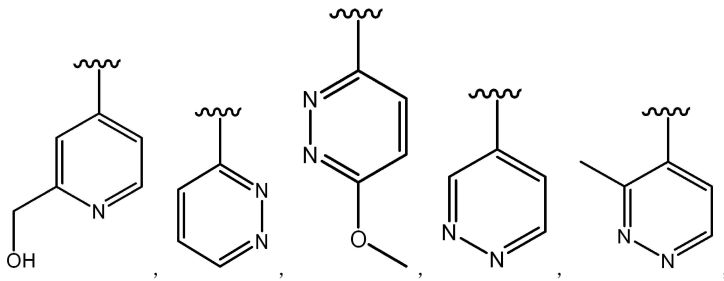
[0547]



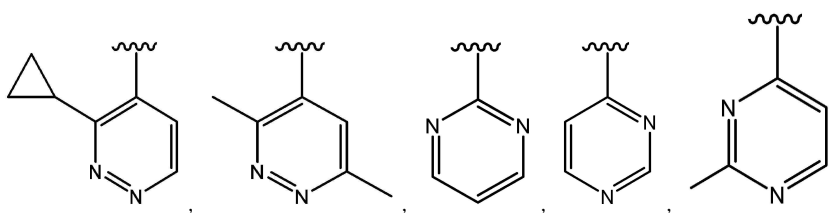
[0548]



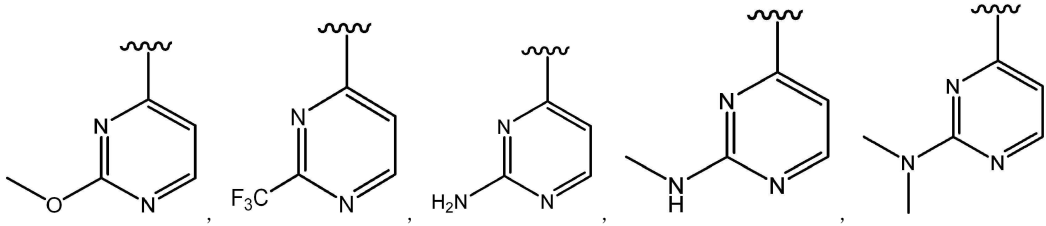
[0549]



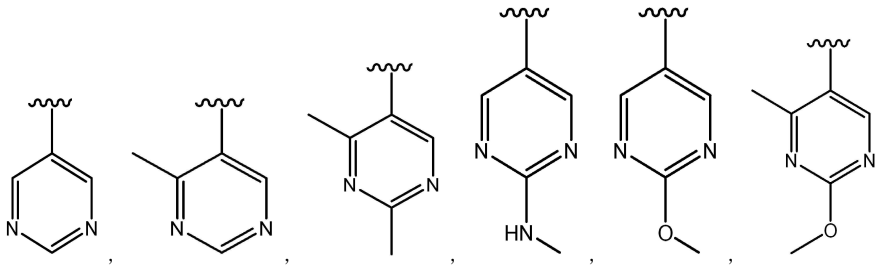
[0550]



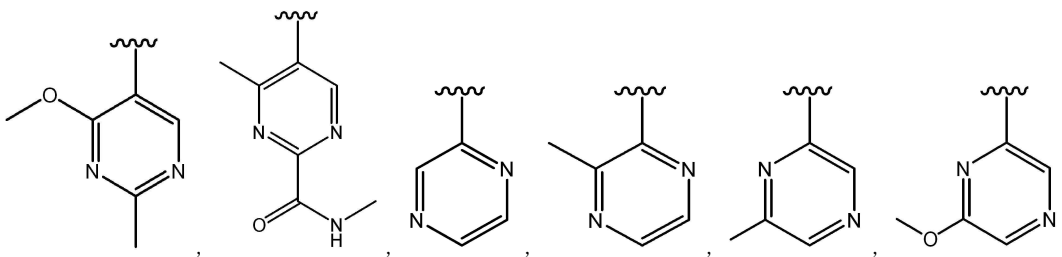
[0551]



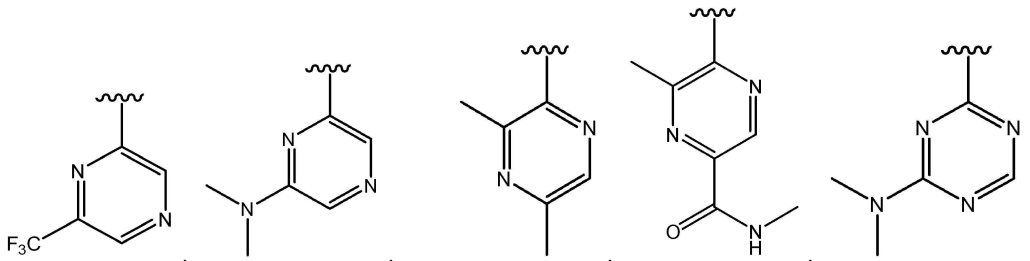
[0552]



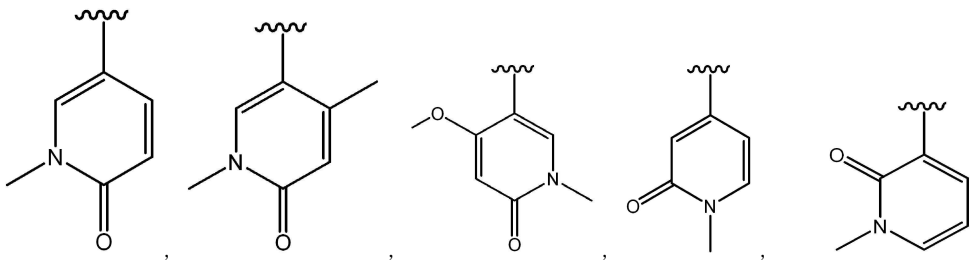
[0553]



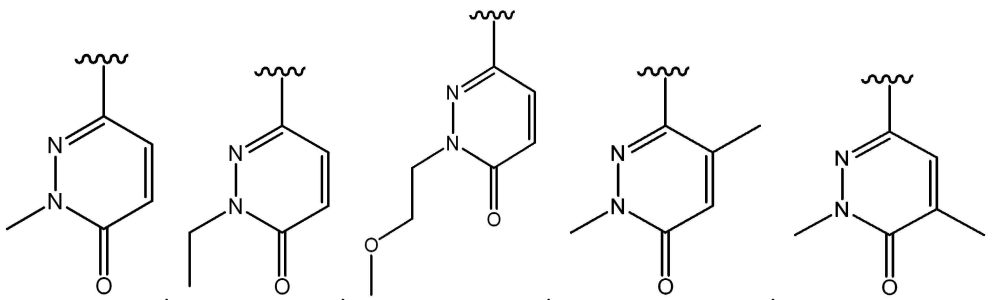
[0554]

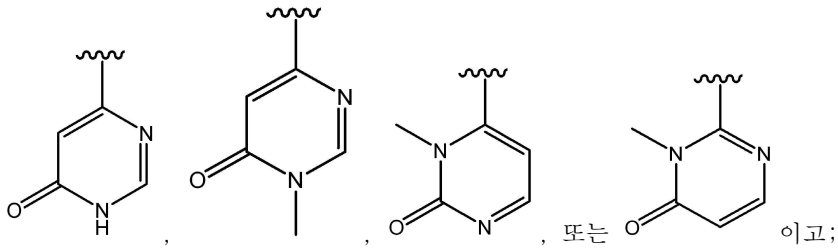


[0555]

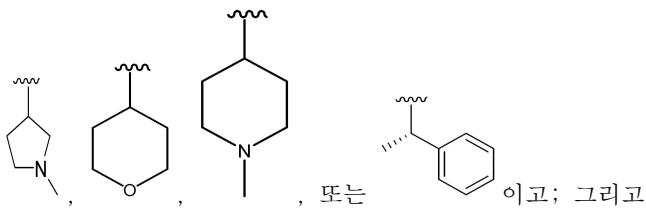
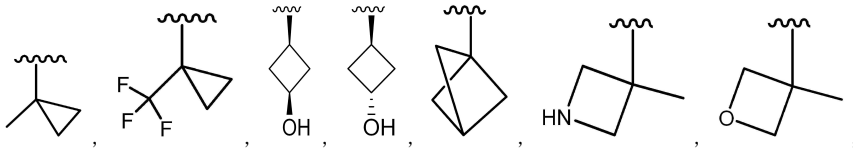


[0556]



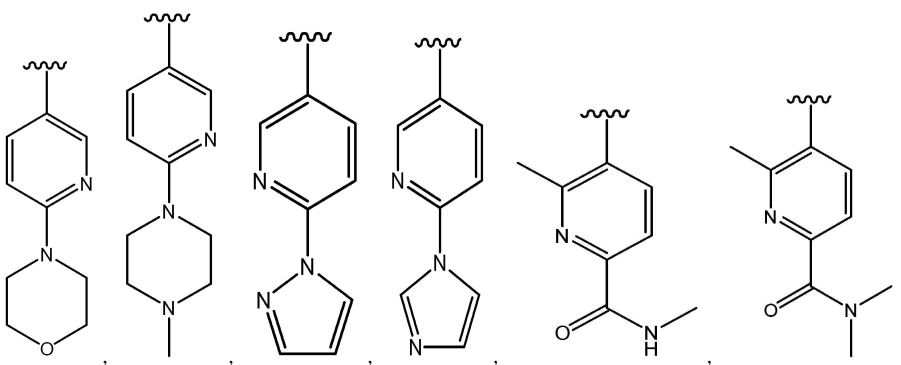
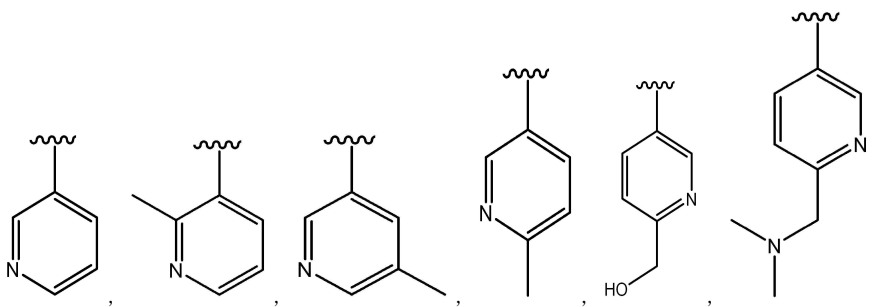
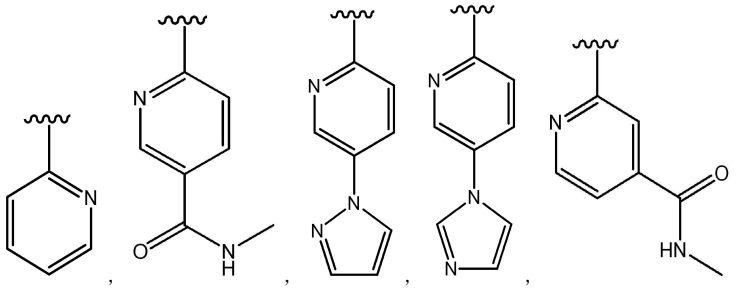


[0558] R<sup>2</sup>가 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu, -CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>,

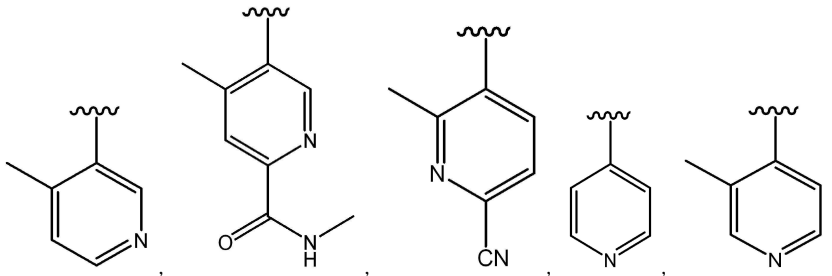


[0561] R<sup>3</sup>이 수소인 화합물이다.

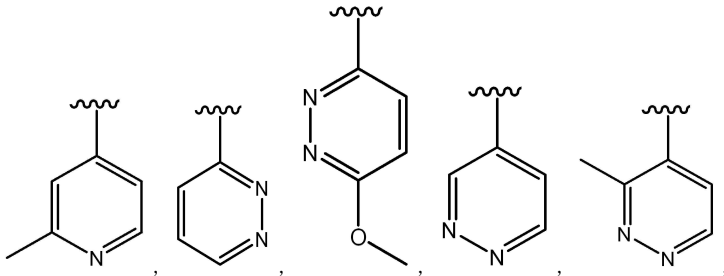
[0562] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가:



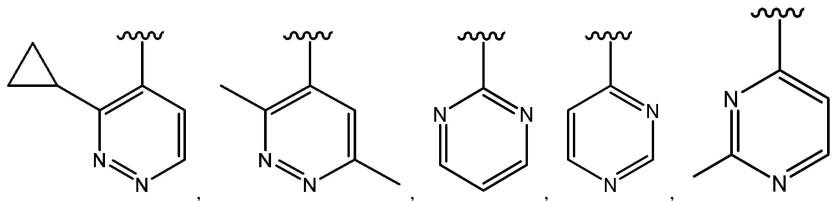
[0566]



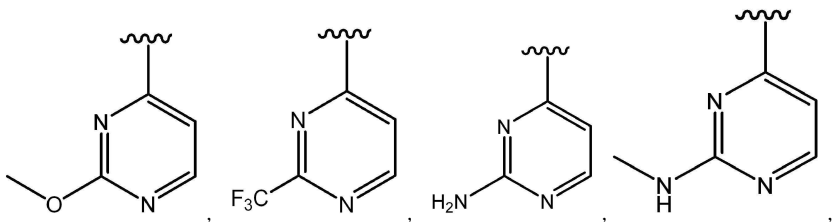
[0567]



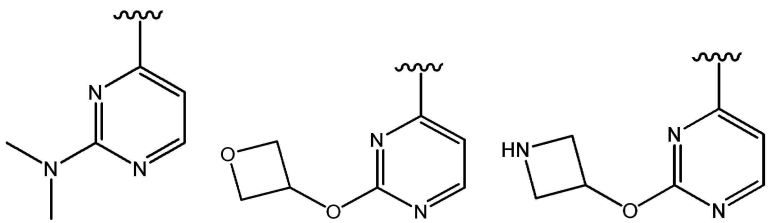
[0568]



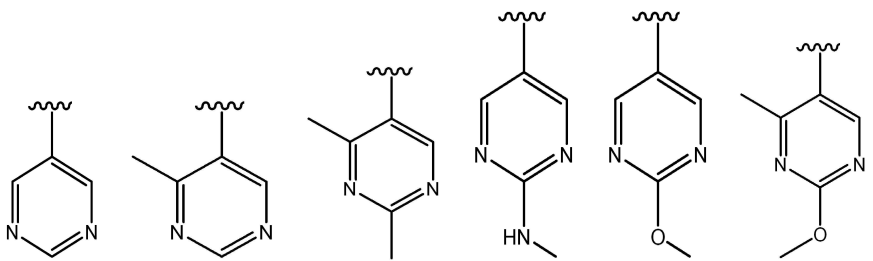
[0569]



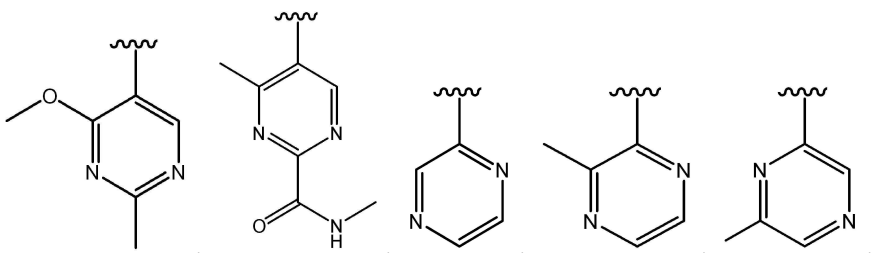
[0570]



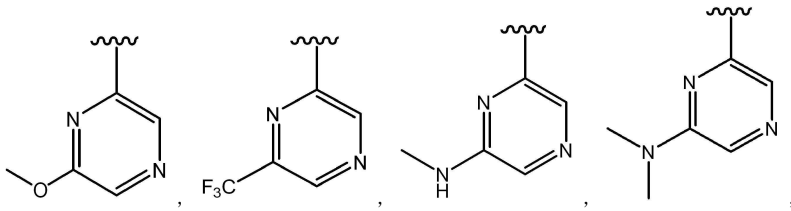
[0571]



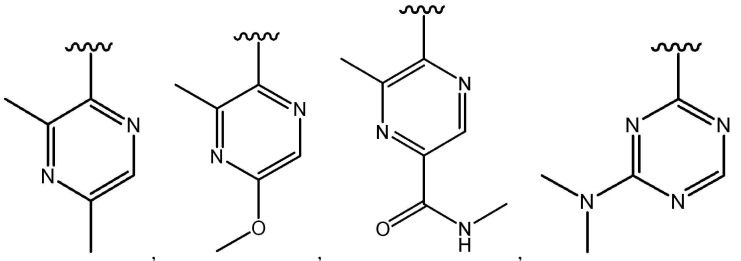
[0572]



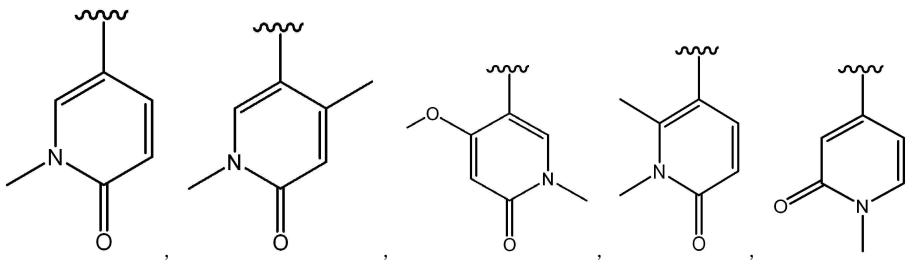
[0573]



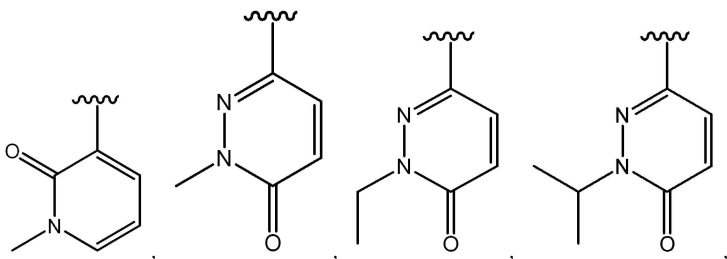
[0574]



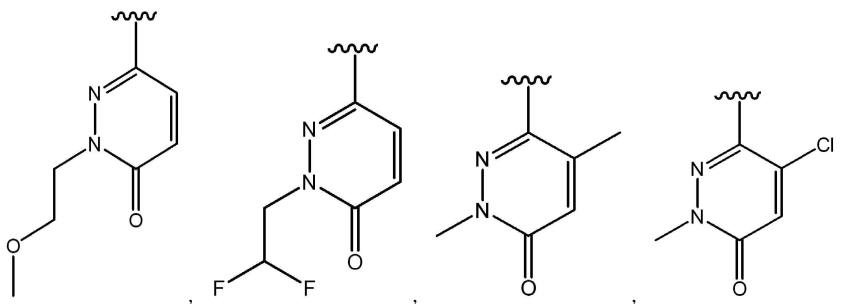
[0575]



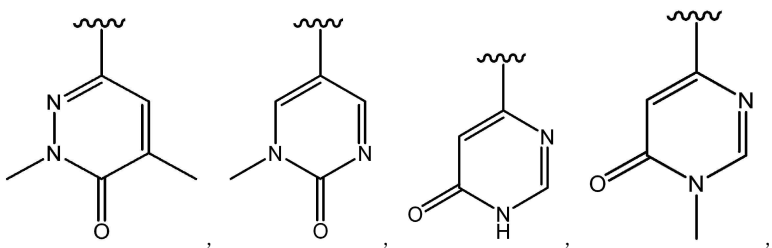
[0576]



[0577]

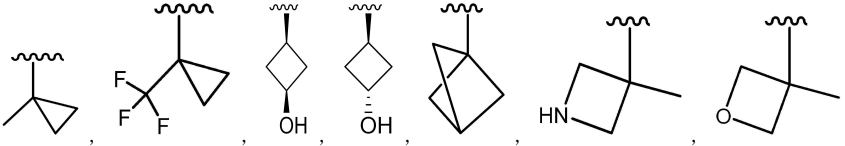


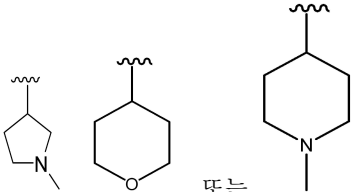
[0578]



[0579]  이고;

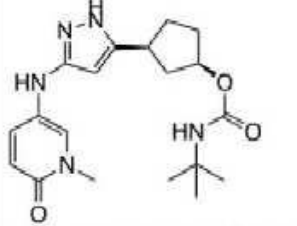
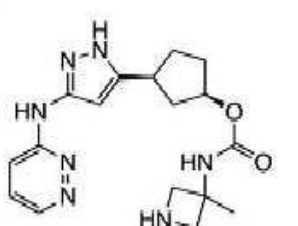
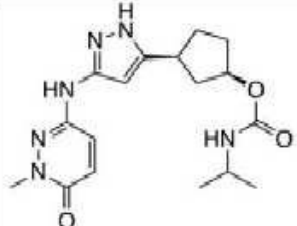
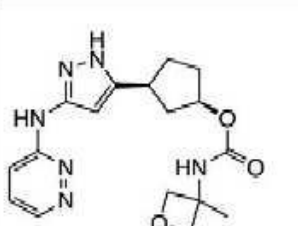
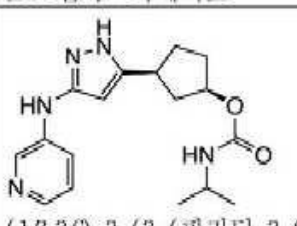
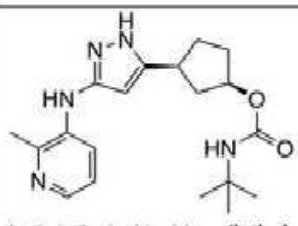
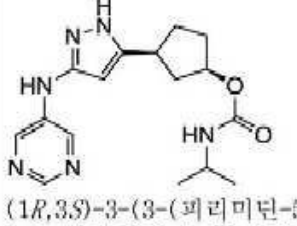
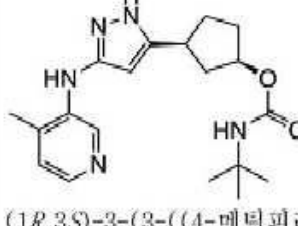
[0580]  $R^2$ 가 독립적으로 iPr, s-Bu, t-Bu,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ ,

[0581]  ,

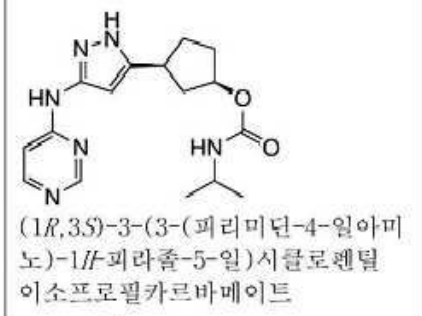
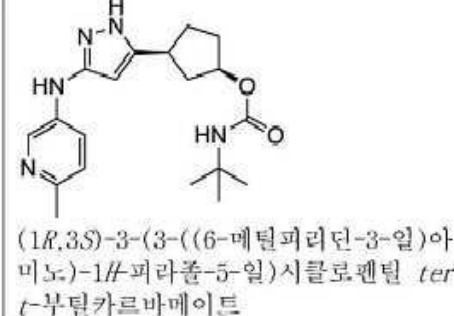
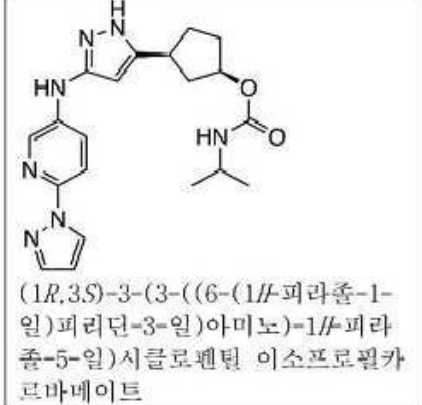
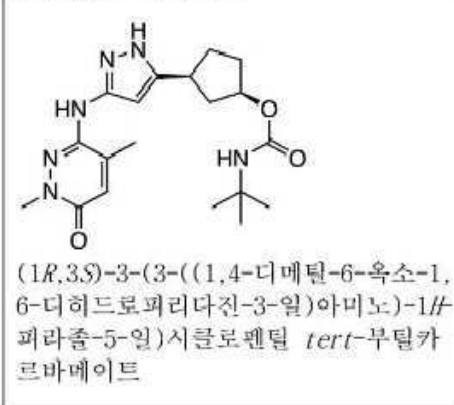
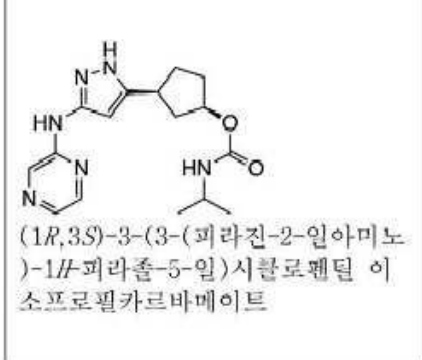
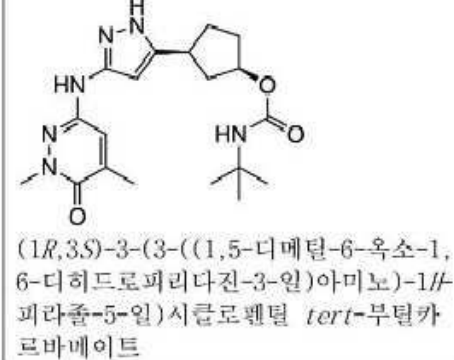
[0582]  이고; 그리고

[0583]  $R^3$ 이 수소인 화합물이다.

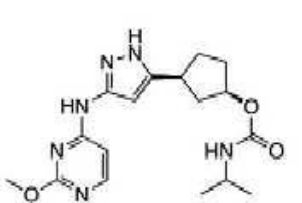
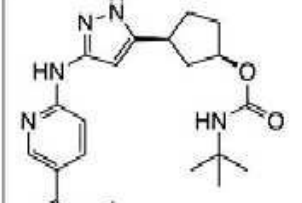
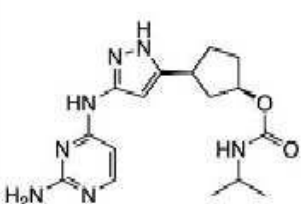
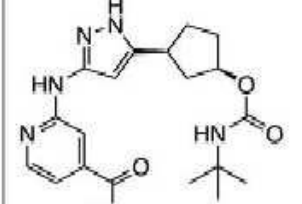
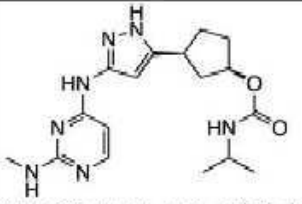
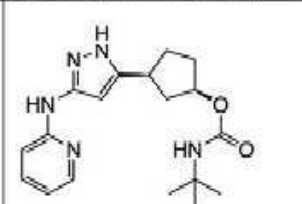
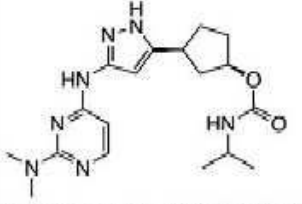
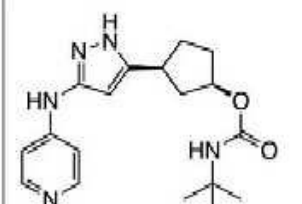
[0584] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 표 1 또는 표 2에 제공된 임의의 한 화합물이다:

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
1	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>
3F	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트</p>
2	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
3G	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>
2A	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리딘-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
4	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>
2B	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리미딘-5-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
4A	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>

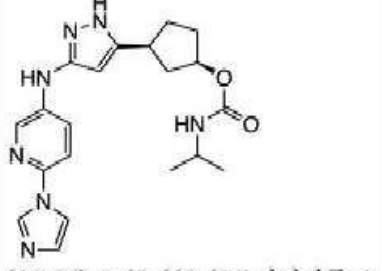
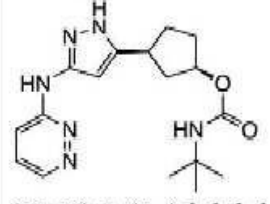
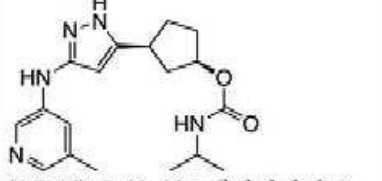
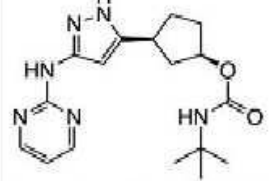
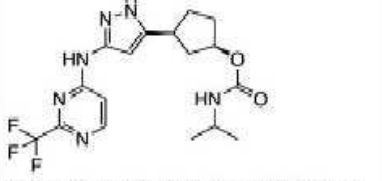
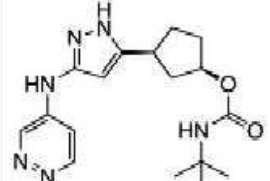
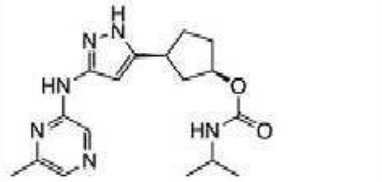
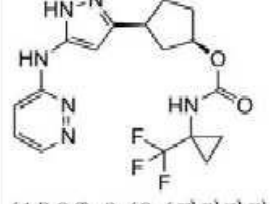
[0585]

표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
2C	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리미딘-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
4B	 <p>(1R,3S)-3-(3-(6-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>
2D	 <p>(1R,3S)-3-(3-(6-(1H-피라졸-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
4C	 <p>(1R,3S)-3-(3-(1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>
2E	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피라진-2-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
4D	 <p>(1R,3S)-3-(3-(1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>

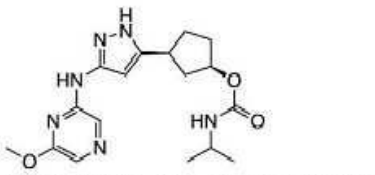

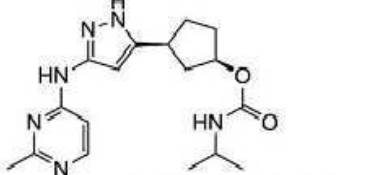
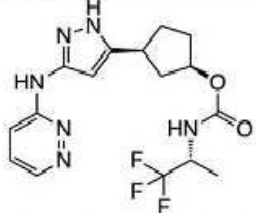
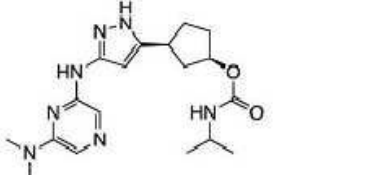
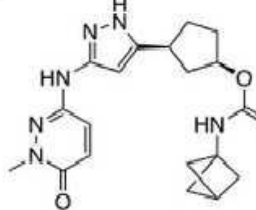
[0586]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물			
2F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>
2G	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-아미노피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>
2H	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4G	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-2-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>
2I	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4H	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>

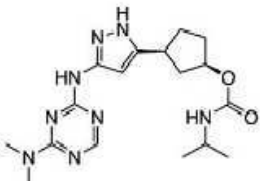
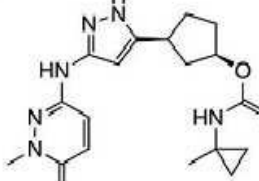
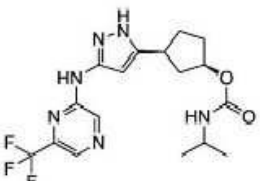
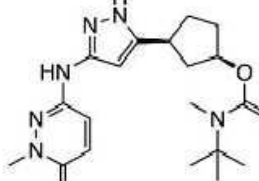
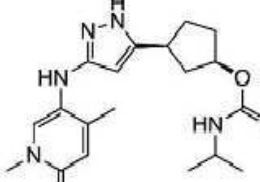
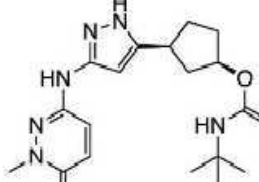
[0587]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
<p>2J</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(1<i>H</i>-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>4I</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸 카르바메이트</p>
<p>2K</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>4J</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리미딘-2-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸 카르바메이트</p>
<p>2L</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>4K</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-4-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸 카르바메이트</p>
<p>2M</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메틸피리딘-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>5</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트</p>

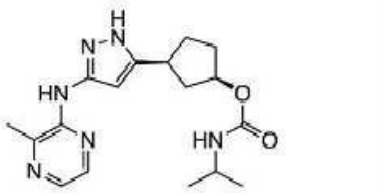
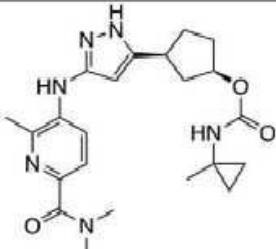
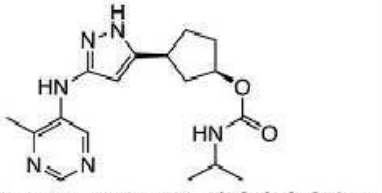
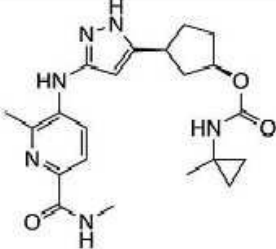
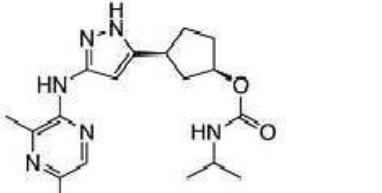
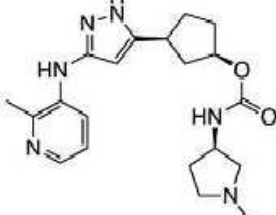
[0588]

표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물		
<p>2N</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>5A*</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>S</i>)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트</p>
<p>2O</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>5B*</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>R</i>)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트</p>
<p>2P</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(디메틸아미노)피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>6</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-3-일)시클로펜틸 비스클로[1.1.1]헥탄-1-일카르바메이트</p>

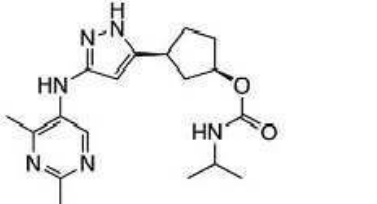
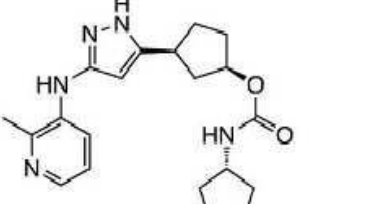
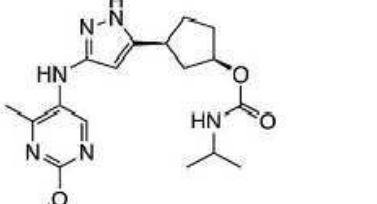
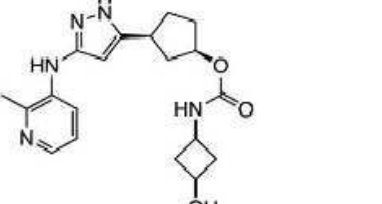
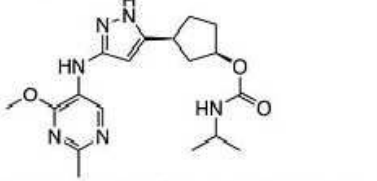
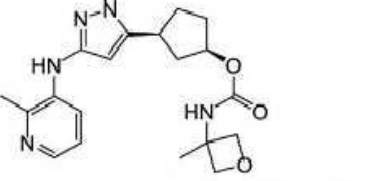
[0589]

표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>2Q</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-(디에틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>6A</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>
<p>2R</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>6B</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸(메틸)카르바메이트</p>
<p>2S</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>6C</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>

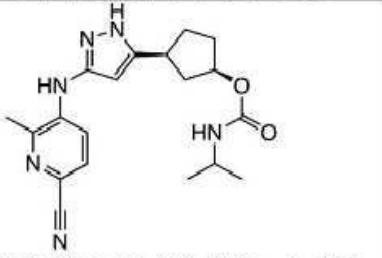
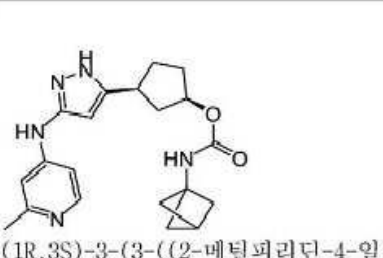
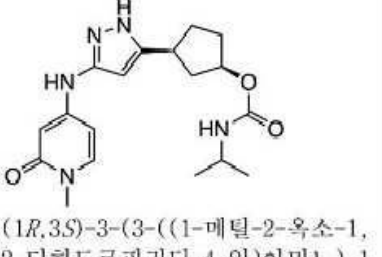
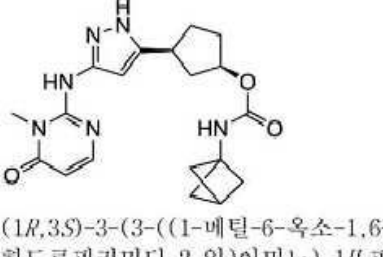

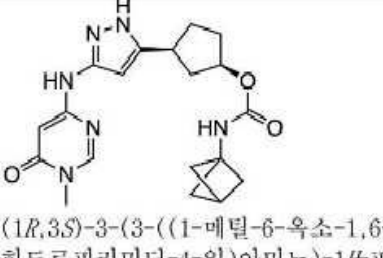
[0590]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
<p>2T</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-에틸피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 이소프로필카르바메이트</p>	<p>7</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>
<p>2U</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸피리미딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 이소프로필카르바메이트</p>	<p>7A</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>
<p>2V</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3,5-디메틸피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 이소프로필카르바메이트</p>	<p>7B</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜탄 ((<i>R</i>)-1-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트</p>

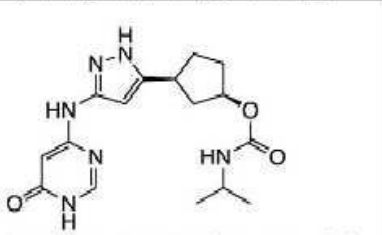
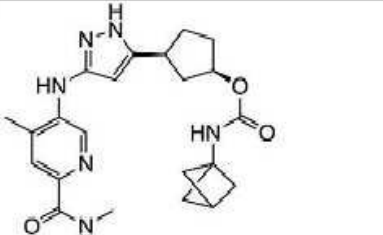
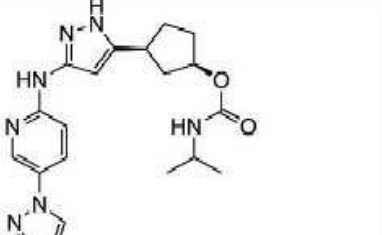
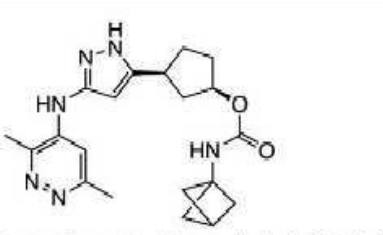
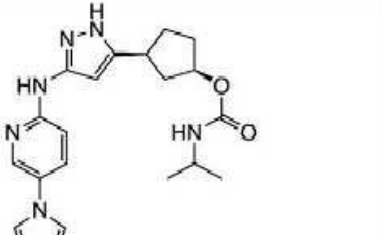
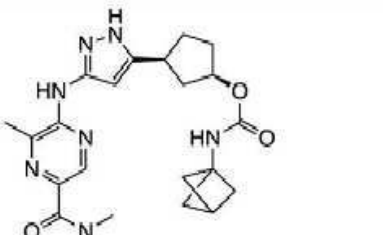
[0591]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
<p>2W</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2,4-디메틸피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>7C</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 ((<i>S</i>)-1-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트</p>
<p>2X</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시-4-메틸피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>7D</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 ((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-히드록시시클로부틸)카르바메이트</p>
<p>2Y</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시-2-메틸피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>8</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>

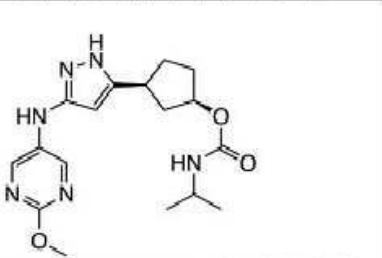
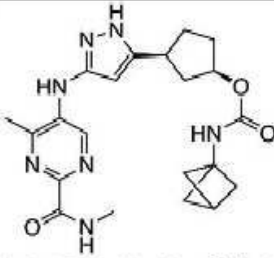
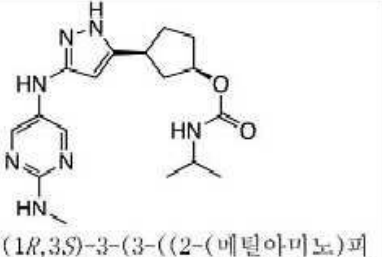
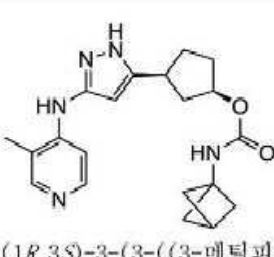
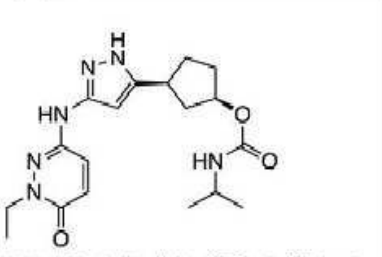
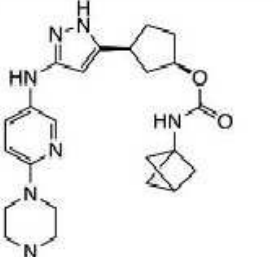
[0592]

표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>2Z</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2AA</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9A</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2BB</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9B</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>

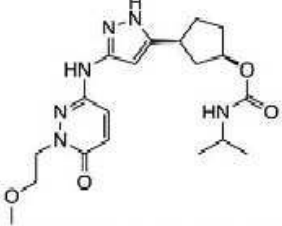
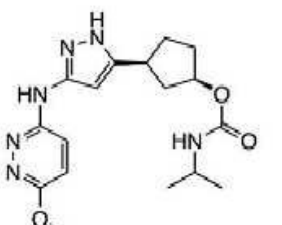
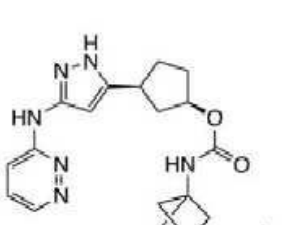
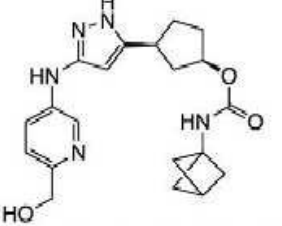
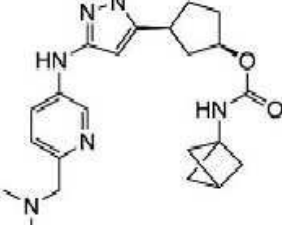
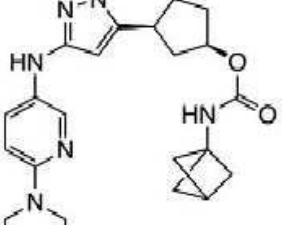
[0593]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
<p>2CC</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9C</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헥탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2DD</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-(1<i>H</i>-피라졸-1-일)피리딘-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9D</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3,6-디메틸피리다진-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헥탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2EE</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-(1<i>H</i>-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9E</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-5-(메틸카르바모일)피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헥탄-1-일카르바메이트</p>

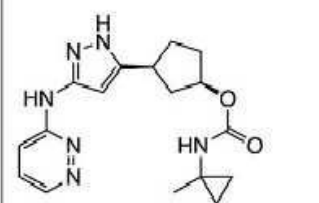
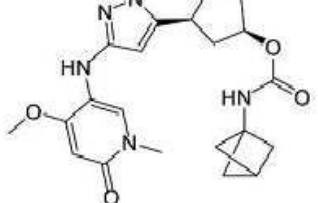
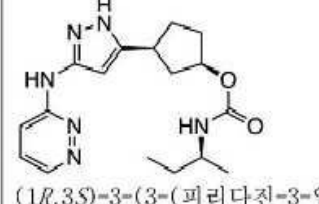
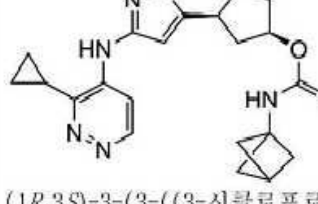
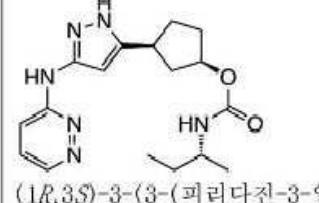
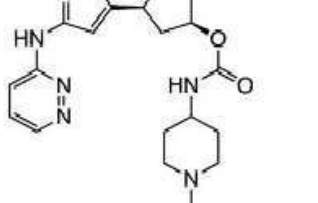
[0594]

표 1. 예시적인 화학식 (1)의 화합물	
<p>2FF</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메톡시피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9F</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-2-(메틸카르바모일)피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2GG</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-(메틸아미노)피리딘-5-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9G</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-메틸피리딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>2HH</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 이소프로필카르바메이트</p>	<p>9H</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>

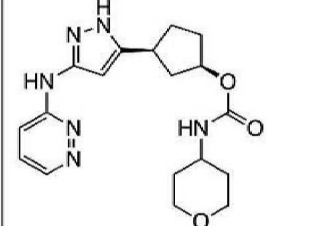
[0595]

표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>2II</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-(2-메톡시에틸)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
<p>2JJ</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>
<p>3</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>9I</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(히드록시메틸)피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>9J</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-((디메틸아미노)메틸)피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>
<p>9K</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-모르폴리노피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>

[0596]

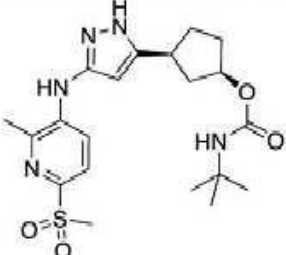
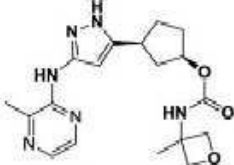
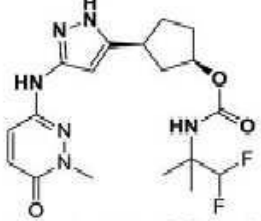
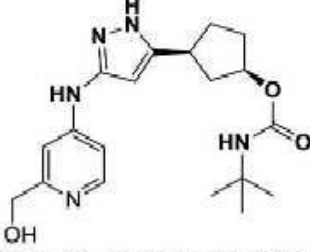
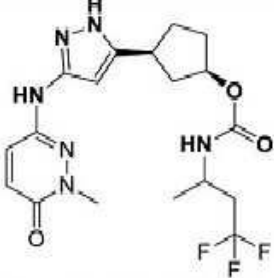
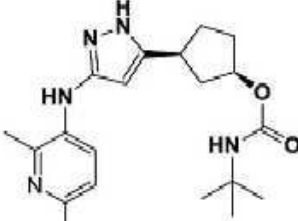
표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>3A</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>	<p>10</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트</p>
<p>3B*</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>S</i>)-<i>sec</i>-부틸)카르바메이트</p>	<p>11</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트</p>
<p>3C*</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>R</i>)-<i>sec</i>-부틸)카르바메이트</p>	<p>3E</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트</p>

[0597]

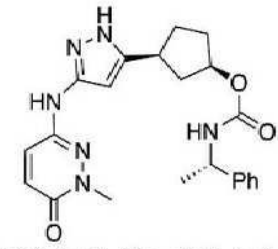
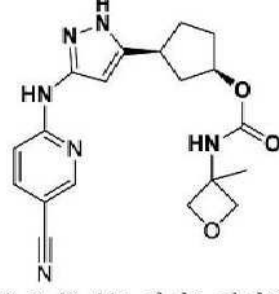
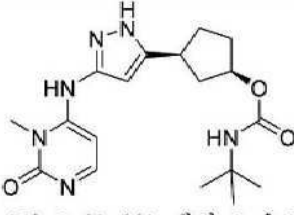
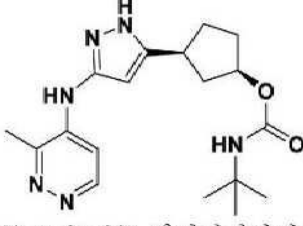
표 1. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>3D</p>  <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (테트라히드로-2<i>H</i>-피란-4-일)카르바메이트</p>	

[0598]

[0599] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

표 2. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
<p>4L</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸-6-(메틸설폰닐)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸 카르바메이트</p>	<p>8B</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>
<p>5C</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일) 카르바메이트</p>	<p>10C</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>
<p>6D</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4,4-트리플루오로부탄-2-일)카르바메이트</p>	<p>10D</p>  <p>(1R,3S)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>

[0600]

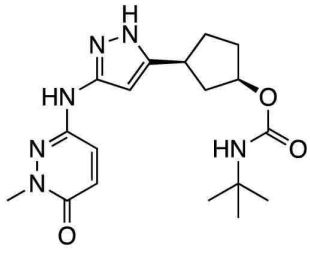
표 2. 예시적인 화학식 (I)의 화합물	
6E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((S)-1-페닐에틸)카르바메이트</p>
10E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-시아노피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>
8A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>
11A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>

[0601]

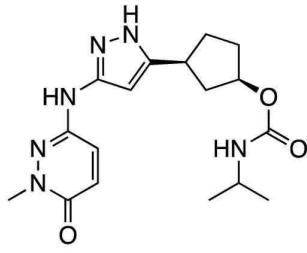
[0602]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

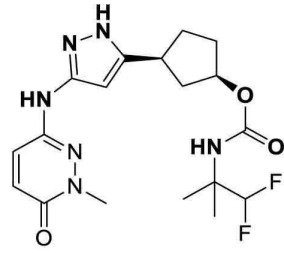
[0603] 일부 구현예에서, 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기 구조를 갖는 화합물:



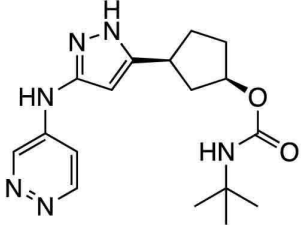
실시예 6C,



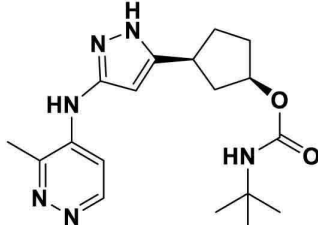
실시예 2,



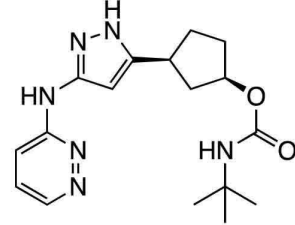
실시예 5C,



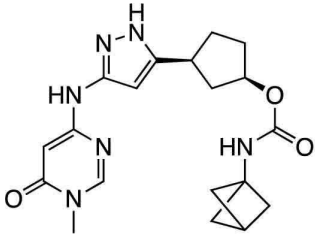
실시예 4K,



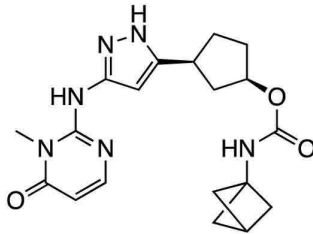
실시예 11A,



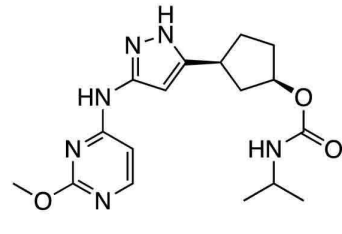
실시예 4I,



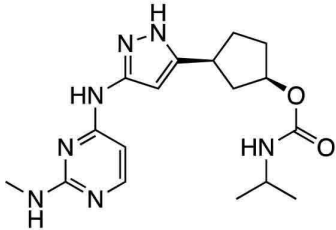
실시예 9B,



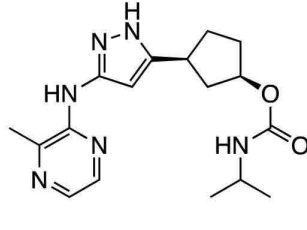
실시예 9A,



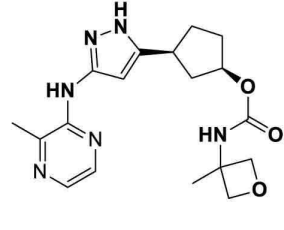
실시예 2F,



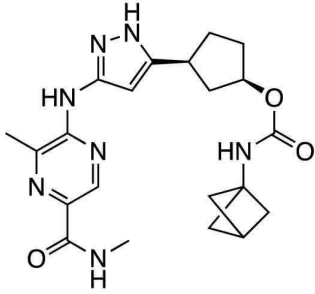
실시예 2H,



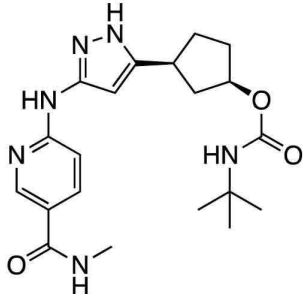
실시예 2T,



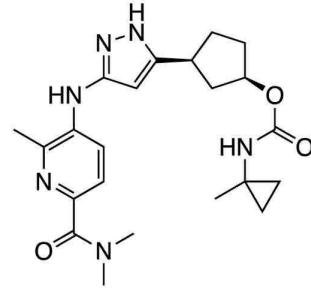
실시예 8B,



실시예 9E,

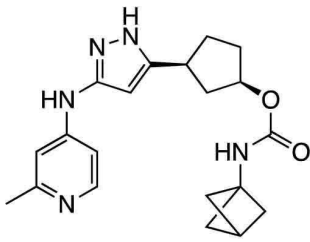


실시예 4E,

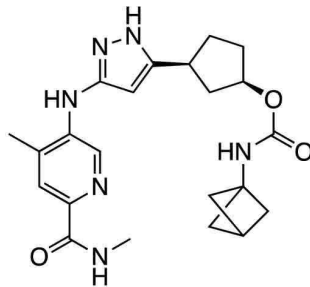


실시예 7,

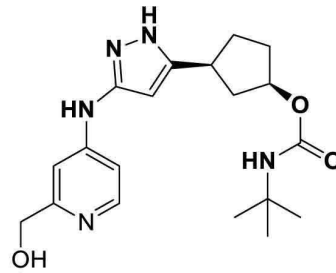
[0604]



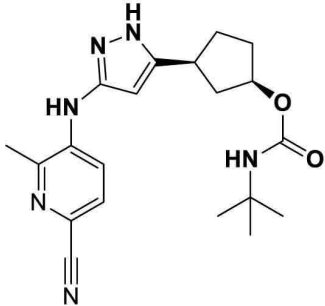
실시예 9,



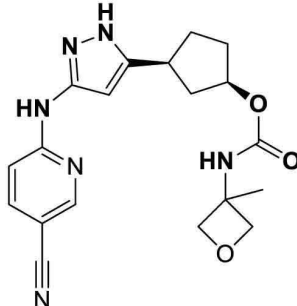
실시예 9C,



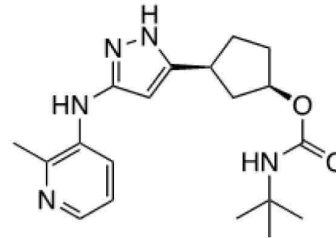
실시예 10C,



실시예 10D,



실시예 10E, 또는



실시예 4,

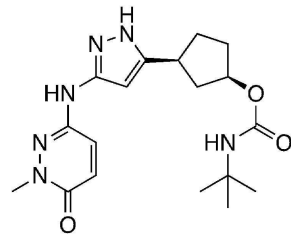
[0605]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0606]

[0607]

일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



실시예 6C,

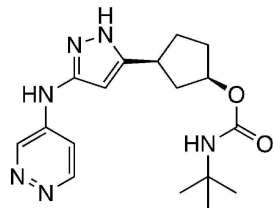
[0608]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0609]

[0610]

일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



실시예 4K,

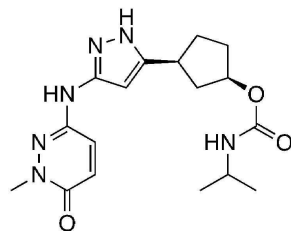
[0611]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0612]

[0613]

일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



실시예 2,

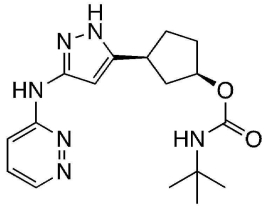
[0614]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0615]

[0616]

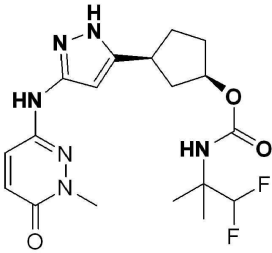
일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0617] 실시예 4I,

[0618] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

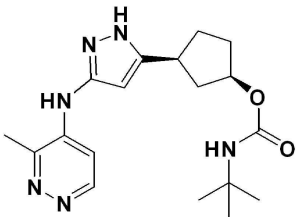
[0619] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0620] 실시예 5C,

[0621] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

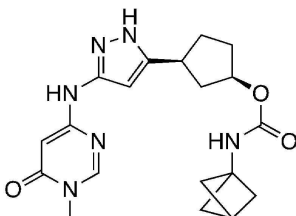
[0622] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0623] 실시예 11A,

[0624] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

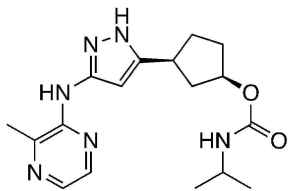
[0625] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0626] 실시예 9B,

[0627] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

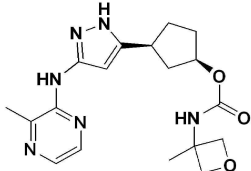
[0628] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0629] 실시예 2T,

[0630] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

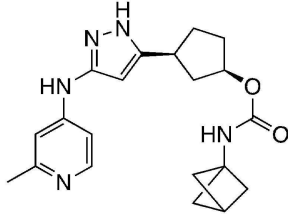
[0631] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0632] 실시예 8B,

[0633] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

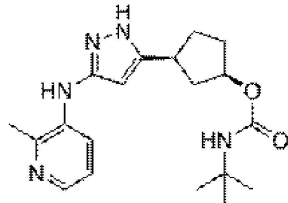
[0634] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0635] 실시예 9,

[0636] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0637] 일부 구현예에서, 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0638] 실시예 4,

[0639] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0640] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 1개의 N-고리 헤테로 원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물이다.

[0641] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 2개의 N-고리 헤테로 원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물이다.

[0642] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 3개의 N-고리 헤테로 원자로 구성된 모노시클릭 6-원 헤테로아릴 고리인 화합물이다.

[0643] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, m이 1인 화합물이다.

[0644] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, m이 1이고, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자가 R<sup>4</sup> 기로 치환되고, 고리 A가 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 포함하는 화합물이다.

[0645] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자가 부착 지점에 대해 메타인 화합물이다.

[0646] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자가 부착 지점에 대해 파라인 화합물이다.

[0647] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 2개의 N-고리 헤테로 원자를 갖고, 2개의 N 원자가 부착 지점에 대해 메타 및 파라인 화합물이다.

[0648] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 적어도 1개의 N-고리 헤테로원자가 부착 지점에 대해 메타이고, 고리 A가 부착 지점에 대해 파라인 옥소(=O) 기를 추가로 포함하는 화합물이다.

[0649] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 고리 A가 1개의 추가 N-고리 헤테로원자를 포함하는 화합물이다.

- [0650] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 실시예 1, 실시예 2, 실시예 3, 실시예 4, 실시예 5, 실시예 6, 실시예 7, 실시예 8, 실시예 9, 실시예 10 또는 실시예 11의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 (실시예에 제공된 바와 같은) 표 G, 표 H, 표 I, 표 J, 표 K, 표 L1, 표 L2, 표 M 또는 표 N의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.
- [0651] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 염으로 존재할 수 있다. 본 개시는 약제학적으로 허용되는 염일 수 있는 그러한 염을 포함한다. 허용되는 염 형태의 예는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 메탄설포네이트, 니트레이트, 말레이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예를 들어, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 이의 혼합물), 석시네이트, 벤조에이트 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염과 같은 염기 부가염이 또한 포함된다. 본원에 기재된 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 포함하는 경우, 그러한 화합물의 중성 형태를 용매 없이 또는 적합한 비활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 산 부가염이 수득될 수 있다. 허용되는 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다. 본원에 기재된 바와 같은 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 하는 염기 또는 산 작용기를 모두 포함한다.
- [0652] 다른 염은 본원에 기재된 바와 같은 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 사차 암모늄(메틸 아이오다이드, 에틸 아이오다이드, 등) 염이다. 약제학적으로 허용되는 염은 비독성인 것으로 이해된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 염에 대한 추가 정보는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.
- [0653] 약제학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 비독성인 산 또는 염기를 사용하여 제조된 활성 화합물의 염을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물이 비교적 산성인 작용기를 포함하는 경우, 그러한 화합물의 중성 형태를 용매 없이 또는 적합한 비활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 염기 부가염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 비교적 염기성인 작용기를 포함하는 경우, 그러한 화합물의 중성 형태를 용매 없이 또는 적합한 비활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시켜 산 부가염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 것, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨릴설포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설포산 등과 같은 비교적 비독성인 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다 (예를 들어 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19 참조). 본원에 기재된 바와 같은 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있게 하는 염기 또는 산 작용기를 모두 포함한다.
- [0654] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 분리하여 재생될 수 있다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하지만, 그 외에는 염이 본원에 기재된 목적을 위해 화합물의 모 형태와 동등하다.
- [0655] 본원에 기재된 바와 같은 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 보유하고; 절대 입체화학 측면에서, (R)- 또는 (S)-로서 또는 아미노 산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 입체이성질체 형태, 그리고 개별 이성질체가 본원에 기재된 범위 내에 포함된다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 지나치게 불안정한 것으로 당업계에 알려진 것을 포함하지 않는다. 본 개시는 라세미 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 카이랄 합성 단위체 또는

카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 분할될 수 있다.

- [0656] 이성질체는 동일한 수 및 종류의 원자, 따라서 동일한 분자량을 갖지만, 원자의 구조적 배열 또는 배치와 관련하여 상이한 화합물을 포함한다.
- [0657] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 본 화합물의 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물이 본 개시의 범위 내에 있다.
- [0658] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비자연적인 비율의 원자 동위원소를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 중수소(<sup>2</sup>H), 삼중수소(<sup>3</sup>H), 아이오딘-125(<sup>125</sup>I), 플루오린-18(<sup>18</sup>F), 질소-15(<sup>15</sup>N), 산소-17(<sup>17</sup>O), 산소-18(<sup>18</sup>O), 탄소-13(<sup>13</sup>C) 또는 탄소-14(<sup>14</sup>C)와 같은 방사성 또는 안정한 동위원소로 표시될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 모든 동위원소 변형은, 방사성이든 아니든, 본원에 기재된 범위 내에 포함된다.
- [0659] **IV. 약제학적 제제**
- [0660] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 중 어느 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0661] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0662] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 다양한 경구, 비경구 및 국소 제형으로 제조되고 투여될 수 있다. 경구 제제는 환자가 섭취하기에 적합한 정제, 환제, 산제, 당의정, 캡슐제, 액제, 로젠지제, 카세제, 젤제, 시럽제, 슬러리제, 현탁제 등을 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 주사에 의해, 즉 정맥내로, 근육내로, 피내로, 피하로, 십이지장내로 또는 복강내로 투여될 수도 있다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 흡입에 의해, 예를 들어 비강내로 투여될 수 있다. 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 경피로 투여될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 좌제, 흡입제, 산제 및 에어로졸 제제를 포함하는 안구내, 질내 및 직장내 경로로 투여될 수도 있다 (스테로이드 흡입제의 예에 대해, Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995를 참조하라). 본 개시는 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제 및 본 개시의 화합물 또는 본 개시의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0663] 본원에 기재된 바와 같은 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산성 과립제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 착향제, 계면활성제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다. 제제화 및 투여 기술에 대한 세부사항은 과학 및 특허 문헌에 잘 설명되어 있다. 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's")의 최신판을 참조하라.
- [0664] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체 및 필요에 따라 추가 부형제와 적합한 비율로 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축된다.
- [0665] 산제, 캡슐제 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제(preparation)"는 다른 부형제 유무에 관계없이 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸이고 따라서 결합된 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제제(formulation)를 포함하도록 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지제가 경구 투여에 적합한 고체 제형으로서 사용될 수 있다.
- [0666] 적합한 고체 부형제는 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 옥수수, 밀, 쌀, 감자 또는 기타 식물의 전분; 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스; 및 아라비아 및 트라가칸트를 포함하는 검; 그뿐만 아니라 젤라틴 및 콜라겐과 같은 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄화수소 또는 단백질 충전제이다. 원하는 경우, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산

또는 이의 염, 예컨대 소듐 알기네이트와 같은 붕해제 또는 가용화제가 첨가될 수 있다.

- [0667] 당의정 코어에는 아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 또한 포함할 수 있는 농축 당 용액과 같은 적합한 코팅이 제공된다. 제품 식별을 위해 또는 활성 화합물의 양(즉 투여량)을 특성화하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 예를 들어, 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐뿐만 아니라, 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 코팅으로 만들어진 연질의 밀봉된 캡슐을 사용하여 경구로 사용될 수도 있다. 푸시-핏 캡슐은 락토스 또는 전분과 같은 충전제 또는 결합제, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 그리고 선택적으로 안정화제와 혼합된 본 개시의 화합물을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 본 개시의 화합물은 안정화제가 있거나 없이 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다.
- [0668] 좌제를 제조하기 위해, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스가 먼저 용융되고 교반되면서 활성 성분이 그 안에 균질하게 분산된다. 그다음 용융된 균질 혼합물이 편리한 크기의 주형에 부어지고, 냉각되고, 응고된다.
- [0669] 액체 형태 제제는 액제, 현탁제 및 유제, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사의 경우, 액제 제제가 폴리에틸렌 글리콜 수용액에 용해되어 제제화될 수 있다.
- [0670] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해하고 원하는 대로 적합한 착색제, 착향제, 안정화제 및 증점제를 첨가하여 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 그리고 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스파티드(예를 들어 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어 헵타데카에틸렌 옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노-올레에이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트)과 함께 미분된 활성 성분을 물에 분산시켜 제조될 수 있다. 수성 현탁액은 또한 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트와 같은 하나 이상의 보존제, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제 및 수크로스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미제를 포함할 수 있다. 제제는 삼투물농도에 대해 조정될 수 있다.
- [0671] 또한 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 액제, 현탁제 및 유제를 포함한다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 착향제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.
- [0672] 오일 현탁액은 본 개시의 화합물을 땅콩 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일; 또는 이들의 혼합물에 현탁시켜 제제화될 수 있다. 오일 현탁액은 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올과 같은 증점제를 포함할 수 있다. 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 같은 감미제가 첨가되어 맛있는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 제제는 아스코르브산과 같은 항산화제를 첨가하여 보존될 수 있다. 주사용 오일 비히클의 예로서, *Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997을 참조하라. 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 제제는 수중유 유제의 형태일 수도 있다. 유성상은 위에 기재된 식물성 오일 또는 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연 발생 검, 예컨대 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 자연 발생 인지질, 예컨대 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노-올레에이트 및 이들 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레에이트를 포함한다. 유제는 시럽제 및 엘릭서제 제제에서와 같이 감미제 및 착향제를 포함할 수도 있다. 이러한 제제는 완화제, 보존제 또는 착색제를 포함할 수도 있다.
- [0673] 약제학적 조성물은 어플리케이터 스틱, 용액, 현탁액, 에멀전, 겔, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로 제제화되어 경피로, 국소 경로에 의해 전달될 수 있다.
- [0674] 약제학적 조성물은 체내에서 느린 방출을 위해 미소구체로서 전달될 수도 있다. 예를 들어, 미소구체는 피하에서 서서히 방출되는 약물 함유 미소구체의 피내 주사를 통해(Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995 참조); 생분해성 및 주사 가능한 겔 제제로서(예를 들어 Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995 참조); 또는 경구 투여용 미소구체로서(예를 들어 Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997 참조) 투여될 수 있다.

경피 및 피내 경로 모두 수주 또는 수개월 동안 지속적인 전달을 제공한다.

- [0675] 본 개시의 화합물은 염산, 황산, 아세트산, 락트산, 타르타르산, 말산, 석신산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 산으로 형성된 염으로서 약제학적 조성물로 제공될 수 있다. 염은 상응하는 유리 염기 형태인 수성 또는 다른 양성자성 용매에 더 가용성인 경향이 있다. 다른 경우에, 제제는 4.5 내지 5.5의 pH 범위에서 1 mM-50 mM 히스티딘, 0.1%-2% 수크로스, 2%-7% 만니톨 중의 동결건조된 분말일 수 있고, 이는 사용 전에 완충제와 조합된다.
- [0676] 본 발명의 본 개시의 화합물은 양이온성 염, 예컨대 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염뿐만 아니라 암모늄, 트리메틸-암모늄, 디에틸암모늄 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸-암모늄 염과 같은 암모늄 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염기로 형성된 염으로서 약제학적 조성물로 제공될 수 있다.
- [0677] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 세포막과 융합되거나 세포내이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하여 세포내이입을 야기하는, 리포솜에 부착되거나 올리고뉴클레오티드에 직접 부착된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나, 또는 달리 바람직하게는 특정 기관으로 지향되는 경우, 생체내 표적 세포로의 GR 조절제의 전달을 집중시킬 수 있다. (예를 들어 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989를 참조하라).
- [0678] 약제학적 조성물은 바람직하게는 단위 제형이다. 이러한 형태에서 제제는 적절한 양의 활성 성분을 포함하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 제형은 개별 양의 제제를 포함하는 패키지, 예컨대 패킷 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 중의 분말인 포장된 제제일 수 있다. 또한, 단위 제형은 캡슐, 정제, 카세 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 이들 중 어느 것의 적절한 개수의 포장된 형태일 수 있다.
- [0679] 단위 용량 제제 중 활성 성분의 양은 활성 성분의 특정 적용 및 효능에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg, 더욱 전형적으로 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로 10 mg 내지 500 mg로 다양하거나 조정될 수 있다. 원하는 경우 조성물은 다른 상용성 치료제를 포함할 수도 있다.
- [0680] 투여 요법은 또한 당업계에서 공지된 약동학적 파라미터, 즉 흡수 속도, 생체이용률, 대사, 제거 등을 고려한다 (예를 들어 Hidalgo-Aragones (1996) *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 58:611-617; Groning (1996) *Pharmazie* 51:337-341; Fotherby (1996) *Contraception* 54:59-69; Johnson (1995) *J. Pharm. Sci.* 84:1144-1146; Rohatagi (1995) *Pharmazie* 50:610-613; Brophy (1983) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 24:103-108; 상기 최신 Remington's를 참조하라). 최신 기술은 임상이가 각 개별 환자, GR 및/또는 MR 조절제 및 치료되는 질환 또는 병태에 대한 투여량 요법을 결정하도록 한다.
- [0681] 약제학적 조성물의 단일 또는 다중 투여는 환자가 필요로 하고 허용하는 투여량 및 빈도에 따라 투여될 수 있다. 조성물은 질환 상태를 효과적으로 치료하기 위해 충분한 양의 활성제를 제공해야 한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물의 경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 하루당 체중 kg당 약 0.5 내지 약 30 mg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 투여량은 하루당 환자당 체중 kg당 약 1 mg 내지 약 20 mg이 사용된다. 혈류, 체강 또는 기관의 내강으로의 경구 투여와 대조적으로, 특히 약물이 뇌척수액(CSF) 공간과 같은 해부학적으로 격리된 부위에 투여되는 경우 더 낮은 투여량이 사용될 수 있다. 실질적으로 더 높은 투여량이 국소 투여에 사용될 수 있다. 비경구 투여를 위한 본 개시의 화합물을 포함하는 제제를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백하며 상기 Remington's와 같은 간행물에 더욱 상세하게 기재되어 있다. 또한 Nieman, In "Receptor Mediated Antisteroid Action," Agarwal, et al., eds., De Gruyter, New York (1987)을 참조하라.
- [0682] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 단일 약제학적 조성물(공동-제제화에 의해) 또는 별도의 약제학적 조성물로서, 서로, 다른 활성제와, 또는 단독으로는 효과적이지 않을 수 있지만 활성제의 효능에 기여할 수 있는 보조제와 병용으로 사용될 수 있다.
- [0683] 일부 구현예에서, 병용 투여는 한 활성제를 두 번째 활성제의 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24 시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 병용 투여는 두 가지 활성제를 동시에, 거의 동시에(예를 들어, 서로 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30 분 이내에), 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 병용 투여는 공동 제제화에 의해, 즉 두 활성제 모두를 포함하는 단일 약제학적 조성물을 제조함으로써 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성제는 개별적으로 제제화될 수 있다. 일부 구현예에서, 활성제 및/또는 보조제는 서로 연결되거나 접합될 수 있다.

- [0684] 약제학적 조성물이 하나 이상의 허용되는 담체에 제제화된 후, 이를 적절한 용기에 넣고 지시된 병태의 치료를 위해 라벨링할 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 투여를 위해, 이러한 라벨링은 예를 들어 투여의 양, 빈도 및 방법에 관한 지침을 포함할 수 것이다.
- [0685] 일부 구현예에서, 본 개시의 조성물은 정맥내(IV) 투여 또는 체강 또는 기관의 내강으로의 투여와 같은 비경구 투여에 유용하다. 투여를 위한 약제학적 조성물은 일반적으로, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 용해된 본 개시의 조성물의 용액을 포함할 것이다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물 및 등장성 소듐 클로라이드인 링거액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 임의의 무자극 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 마찬가지로 주사제의 제조에서 사용될 수 있다. 이들 용액은 멸균되어 있고 바람직하지 않은 물질이 일반적으로 없다. 이러한 제제는 통상적인, 공지된 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 제제는 생리학적 조건을 비슷하게 하기 위해 필요한 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 등장성 조정제, 예를 들어 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 소듐 락테이트 등을 포함할 수 있다. 이들 제제 중 본 개시의 조성물의 농도는 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따라, 광범위하게 달라질 수 있으며 주로 체액량, 점도, 체중 등에 기반하여 선택될 것이다. IV 투여의 경우, 제제는 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액과 같은 멸균 주사용 제제일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 1,3-부탄디올의 용액과 같은, 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수도 있다.
- [0686] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 세포막과 융합되거나 세포내이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하여 세포내이입을 야기하는, 리포솜에 부착되거나 올리고뉴클레오티드에 직접 부착된 리간드를 사용함으로써 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 리간드를 운반하거나, 또는 달리 바람직하게는 특정 기관으로 지향되는 경우, 생체내 표적 세포로의 본 개시의 조성물의 전달을 집중시킬 수 있다. (예를 들어 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989를 참조하라).
- [0687] **V. 방법**
- [0688] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 인간의 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 인간에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0689] 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 인간에게 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0690] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 것 중 어느 하나의 약제학적 조성물이 사용되는 것을 특징으로 하는, 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하는 방법.
- [0691] CDK2 매개 장애의 인간의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 용도.
- [0692] 치료를 필요로 하는 인간의 CDK2 매개 장애의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물.
- [0693] 일부 구현예에서, 장애는 암이다. 예시적인 암은 백혈병(예를 들어 급성 골수성 백혈병), 방광암, 뇌암, 유방암(예를 들어 호르몬 수용체 양성 유방암, 삼중 음성 유방암, HER2+ 유방암), 자궁경부암, 결장직장암(예를 들어 결장암 및/또는 직장암 포함), 자궁내막암, 식도암, 위암(예를 들어 위 선암종), 신장암(예를 들어 신세포암종), 간암(예를 들어 간세포암), 폐암(예를 들어 비소세포 폐암, 소세포 폐암), 신경모세포종, 난소암(예를 들어 장액성 난소암), 전립선암, 피부암(예를 들어 흑색종), 갑상선암 및 자궁암(예를 들어 자궁 암육종)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0694] 특정 구현예에서, 암은 난소암, 위암, 자궁암, 식도암, 폐암 또는 유방암이다. 특정 구현예에서, 암은 난소암이다. 특정 구현예에서, 암은 위암이다. 특정 구현예에서, 암은 자궁암이다. 특정 구현예에서, 암은 식도암이다. 특정 구현예에서, 암은 폐암이다. 특정 구현예에서, 암은 유방암이다.

- [0695] G1/s-특이적 사이클린-E1은 CCNE1 유전자에 의해 암호화되고, CDK2가 G1/S 전이를 유도하므로, CDK2 억제제는 CCNE1 증폭 또는 과발현을 갖는 암의 치료에서 유용할 것이다. CCNE1 증폭 또는 과발현이 있는 예시적인 암은 난소암, 위암, 자궁암, 식도암 및 유방암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 CCNE1 증폭 또는 과발현을 갖는 유방암이다. 특정 구현예에서, CCNE1 증폭 또는 과발현을 갖는 유방암은 호르몬 수용체 양성(HR+)이다.
- [0696] 특정 구현예에서, 암은 유방암이다. 특정 구현예에서, 유방암은 HR+이고, 이를 필요로 하는 대상체는 CDK4/6 억제제에서 진행되었다. 특정 구현예에서, 유방암은 HER2+이고 대상체는 트라스투주맙에서 진행되었다.
- [0697] 특정 구현예에서, 암은 폐암이다. 특정 구현예에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이고, 대상체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제에서 진행되었다.
- [0698] 특정 구현예에서, 치료제는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 예를 들어 재발을 예방하거나 지연시키기 위해 증상이 해결된 후에도 치료를 또한 계속할 수 있다.
- [0699] 본원에 기재된 바와 같은 화합물(예를 들어 화학식 (I) 및 (Ia)-(Ij) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 사이클린 의존성 키나아제 2(CDK2)의 억제제이다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 억제 상수(Ki)는 약 50  $\mu$ M 미만, 또는 약 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 미만, 또는 1  $\mu$ M 미만일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 억제 상수(Ki)는 약 1,000 nM 미만, 또는 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 미만, 또는 약 1 nM 미만일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 억제 상수(Ki)는 본원에 기재된 바와 같이 약 1 nM 미만, 또는 약 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 미만, 또는 약 0.1 nM 미만일 수 있다.
- [0700] 본원에 기재된 바와 같은 화합물(예를 들어 화학식 (I) 및 (Ia)-(Ij) 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 사이클린 의존성 키나아제 2(CDK2)의 선택적 억제제일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 CDK2 억제 상수(Ki)는 CDK1, CDK4 및 CDK6 중 하나 이상의 억제 상수보다 적어도 2 배 작을 수 있거나, 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 배 작을 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 CDK2 억제 상수(Ki)는 또한 CDK1, CDK4 및 CDK6 중 하나 이상의 억제 상수보다 적어도 100 배 작을 수 있거나, 적어도 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 또는 10,000 배 작을 수 있다.
- [0701] **a) 암 병용 요법**
- [0702] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 다른 치료제와 병용으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 복합 제제 또는 투여 요법의 두 번째 작용제는 서로 약영향을 미치지 않도록 본원에 기재된 바와 같은 화합물에 대해 상보적인 활성을 가질 수 있다. 화합물은 단일 약제학적 조성물로 함께 또는 별도로 투여될 수 있다. 한 구현예에서 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염은 증식성 질환 또는 암을 치료하기 위해 화학요법제와 병용 투여될 수 있다.
- [0703] 용어 "병용 투여(co-administering)"는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 및 화학요법제를 비롯한 추가 활성 약제학적 성분 또는 성분들의 동시 투여, 또는 임의의 방식의 별도의 순차 투여를 지칭한다. 투여가 동시가 아닌 경우, 화합물은 서로 근접한 시간에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 제형으로 투여되는지 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어 한 화합물은 국소 투여될 수 있고 또 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다.
- [0704] 이러한 추가 작용제는 다중 투여 요법의 일부로서 본 발명의 화합물 함유 조성물과 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이러한 작용제는 단일 조성물로 본원에 기재된 바와 같은 화합물과 혼합된 단일 제형의 일부일 수 있다. 다중 투여 요법의 일부로서 투여되는 경우, 두 가지 활성제는 동시에, 순차적으로 또는 서로 다섯 시간 이내에 일반적으로 서로 일정 기간 이내에 투여될 수 있다.
- [0705] 본원에 사용된 용어 "병용", "병용된" 및 관련 용어는 본 개시에 따른 치료제의 동시 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 또 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 별도의 단위 제형으로 또는 단일 단위 제형으로 함께 투여될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물, 추가 치료제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 제형이 제공된다.
- [0706] 단일 제형을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물 및 (위에 기재된 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 조성물에서의) 추가 치료제의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 본 발명의 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 투여량이 투여될

수 있도록 제제화된다.

- [0707] 전형적으로, 치료 중인 질환 또는 병태에 대해 활성을 갖는 임의의 작용제는 병용 투여될 수 있다. 이러한 작용제의 예는 Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6<sup>th</sup> edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers에서 찾을 수 있다. 당업자는 관련된 약물 및 질환의 특정한 특징에 기초하여 어떤 약제의 조합이 유용할 것인지를 알 수 있을 것이다.
- [0708] 일부 구현예에서, 치료 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 화학요법제의 병용 투여를 포함한다.
- [0709] 용어 "화학요법제"는 암 치료에 유용한 제제이며, 방사성 동위원소(예를 들어 At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup>, Pb<sup>212</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소); 성장 억제제; 미세소관 저해제; 백금 유사체; 토포이소머라제 II 억제제; 항대사물질; 토포이소머라제 I 억제제; 호르몬 및 호르몬 유사체; 신호 전달 경로 억제제; 비수용체 티로신 키나아제 혈관신생 억제제; 면역치료제; 세포사멸 촉진제; 세포 주기 신호전달 억제제; 질소 머스타드; 알킬화제; 독소이드 또는 탁산; 아로마타제 억제제; 색소단백질 엔디인 항생제 발색단; 미토마이신; 항호르몬제; 항안드로겐제; 단백질 키나아제 억제제; 지질 키나아제 억제제; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 티로신 키나아제 억제제; Raf-1 억제제; EGFR 억제제; 캄프토테신; 안트라사이클린 항생제; 뉴클레오시드 대사 억제제 및 기타 CDK 억제제와 같은 세포독성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0710] 예시적인 화학요법제는 라파티닙(TYKERB<sup>®</sup>, GSK572016, Glaxo Smith Kline) 또는 게피티닙(IRESSA<sup>®</sup>, AstraZeneca)과 같은 EGFR 억제제; 티오테파, CYTOXAN<sup>®</sup> 시클로포스파미드, 또는 클로람부실과 같은 알킬화제; 토포테칸 및 이리토테칸과 같은 캄프토테신; 클로람부실, 클로마파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 또는 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 네오키르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔디인 항생제 발색단; ADRIAMYCIN<sup>®</sup>(독소루비신)과 같은 안트라사이클린 항생제; 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 또는 조루비신과 같은 미토마이신; 메토틱세이트, 5-플루오로우라실(5-FU), 또는 히드록시우레아와 같은 항대사물질; TAXOL(파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE<sup>®</sup>(Cremophor-free), 파클리탁셀의 알부민 조작 나노입자 제제(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) 및 TAXOTERE<sup>®</sup>(도세탁셀, 독세탁셀; Sanofi-Aventis)와 같은 독소이드 또는 탁산; GEMZAR<sup>®</sup>(젬시타빈)와 같은 뉴클레오시드 대사 억제제; 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴(ELOXATIN<sup>®</sup>, Sanofi)과 같은 백금 유사체; 에토포시드(VP-16); 카페시타빈(XELODA<sup>®</sup>); 레티노산과 같은 레티노이드; 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제/분해제(SERDs)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 항호르몬제, 예컨대 타목시펜(NOLVADEX<sup>®</sup> 포함; 타목시펜 시트레이트), 랄록시펜, 드롤록시펜, 아이오독시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, FARESTON<sup>®</sup>(토레미핀 시트레이트), 풀베스트란트, 브릴란스트란트, 엘라세스트란트 또는 지레데스트란트(GDC-9545); 레트로졸, 엑세메스탄, 아나스토졸, 아미노글루테티미드, MEGASE<sup>®</sup>(메게스트롤 아세테이트), 포르메스타니, 파드로졸 또는 RIVISOR<sup>®</sup>(보로졸)과 같은 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제; 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 고세렐린, 부세렐린, 트립테렐린, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 디에틸stil베스트롤, 프레마린, 플루옥시메스테론, 올-트랜스 레티온산 또는 펜레티니드와 같은 항안드로겐; PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은 비정상적인 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 안티센스 올리고뉴클레오티드; 에를로티닙(TARCEVA<sup>®</sup>, Genentech/OSI Pharm.)과 같은 티로신 키나아제 억제제; 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립과 같은 CDK4/6 억제제; 및 알렘투주맵(Campath), 베바시주맵(AVASTIN<sup>®</sup>, Genentech); 세룩시맵(ERBITUX<sup>®</sup>, Imclone); 파니투무맵(VECTIBIX<sup>®</sup>, Amgen), 리툽시맵(RITUXAN<sup>®</sup>, Genentech/Biogen Idec), 페르투주맵(OMNITARG<sup>®</sup>, 2C4, Genentech), 트라스투주맵(HERCEPTIN<sup>®</sup>, Genentech), 토시투모맵(Bexxar, Corixia) 젬투주맵 오조가미신(MYLOTARG<sup>®</sup>, Wyeth)과 같은 항체 및 이들의 항체 접합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0711] 추가로, 화학요법제는 본원에 기재된 화학요법제의 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체, 그뿐만 아니라 이들 중 둘 이상의 조합을 포함한다.
- [0712] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 유방암의 치료를 위해 팔보시클립, 리보시클립 또는 아베마시클립과 같은 CDK4/6 억제제와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0713] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 유방암의 치료를 위해 레트로졸, 엑세메스탄 또는 아나스토졸과 같은 아로마타제 억제제와 함께 투여될 수 있다.
- [0714] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 유방암의 치료를 위해 폴베스트란트, 브틸란 스트란트, 엘라세스트란트 또는 지레테스트란트(GDC-9545)와 같은 선택적 에스트로젠 수용체 분해제(SERD)와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0715] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 유방암(예를 들어 HR2+ 유방암)의 치료를 위해 CDK4/6 억제제 및 선택적 에스트로젠 수용체 분해제(SERD)와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0716] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 유방암(예를 들어 HER+ 유방암)의 치료를 위해 트라스투주맵(HERCEPTIN®, Genentech)과 같은 항체와 조합으로 투여될 수 있다.
- [0717] 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 예를 들어 난소암의 치료를 위해 톡소이드 또는 탁산 (예컨대 파클리탁셀, 파클리탁셀의 알부민 조작 나노입자 제제 및 도세탁셀/독세탁셀) 및/또는 백금 유사체(예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴)와 조합으로 투여될 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0718] **VI. 실시예**
- [0719] **일반 실험 세부사항**
- [0720] 모든 용매 및 시판 시약은 달리 명시하지 않는 한 구입한 대로 사용되었다. 생성물이 실리카 겔상의 크로마토그래피로 정제되는 경우 이는 실리카 겔로 수동으로 패키징된 유리 컬럼(Kieselgel 60, 220-440 메시, 35-75 μm) 또는 Isolute SPE Si II 카트리지를 사용하여 수행되었다. 'Isolute SPE Si 카트리지'는 50 μm의 평균 크기 및 공칭 60 Å (옹스트롬) 다공도를 갖는 불규칙한 입자가 있는 결합되지 않은 활성화 실리카를 포함하는 사전 패키징된 폴리프로필렌 컬럼을 지칭한다. Isolute® SCX2 카트리지가 사용되는 경우, 'Isolute® SCX-2 카트리지'는 말단 캡핑되지 않은 프로필설포산 관능화 실리카 강 양이온 교환 흡착제가 들어 있는 사전 패키징된 폴리프로필렌 컬럼을 지칭한다.
- [0721] **핵자기 공명 분광법(NMR) 분석 방법**
- [0722] 달리 명시되지 않는 한, <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 다음 중 하나를 사용하여 주위 온도에서 기록되었다: 2 RF 채널, 5mm Prodigy BBI (Broadband Inverse Ag-P 검출 가능) 프로브가 있는 Bruker AVIII 400 MHz; 2 RF 채널, 5mm Prodigy BBFO (Broadband Inverse Ag-P 검출 가능) 프로브가 있는 Bruker Avance 400 MHz; Bruker Nanobay 400 MHz, 5 mm Prodigy BBFO 프로브. br = 광폭; s = 단일선; d = 이중선; t = 삼중선; q = 사중선; m = 다중선.
- [0723] **고압 액체 크로마토그래피/ 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (HPLC/LC-MS) 분석 방법**
- [0724] HPLC/LC-MS 크로마토그램은 다음 기기 및 조건 중 하나를 사용하여 기록되었다.
- [0725] **LC-MS 방법 1**
- [0726] Shimadzu LCMS-2020, Waters Acquity BEH C18-역상 컬럼(50 mm x 2.1 mm x 1.7 μm), A: 물 + 0.1% 포름산; B: 아세트니트릴로 용리; 검출: MS, ELS, UV(인-라인 UV 검출기를 사용하여 100 μL를 MS로 분할); MS 이온화 방법: 전기분무(양이온 및 음이온). ES-API = 전기분무-대기압 이온화.

표 A. 구배			
시간	유량 (mL/분)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

[0727]

[0728]

**LC-MS 방법 2**

[0729]

Shimadzu LCMS-2020, Waters Acquity BEH C18-역상 컬럼(50 mm x 2.1 mm x 1.7 μm), A: 물 + 0.1% 트리플루오로아세트산; B: 아세토니트릴로 용리; 검출: MS, ELS, UV(인-라인 UV 검출기를 사용하여 100 μL를 MS로 분할); MS 이온화 방법: 전기분무(양이온 및 음이온). ES-API = 전기분무-대기압 이온화.

표 B. 구배			
시간	유량 (mL/분)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

[0730]

[0731]

**LC-MS 방법 3**

[0732]

Shimadzu LCMS-2020, Waters Acquity BEH C18-역상 컬럼(50 mm x 2.1 mm x 1.7 μm), A: 물 + 0.1% 암모늄 하이드록사이드; B: 아세토니트릴로 용리; 검출: MS, ELS, UV(인-라인 UV 검출기를 사용하여 100 μL를 MS로 분할); MS 이온화 방법: 전기분무(양이온 및 음이온). ES-API = 전기분무-대기압 이온화.

표 C. 구배			
시간	유량 (mL/분)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

화.

[0733]

**LC-MS 방법 4**

[0734]

Agilent 1290 UHPLC; Phenomenex XB C18 컬럼(50 mm x 2.1 mm x 1.7 μm), A: 물 + 0.1% 포름산; B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산으로 용리; 검출: MS, ELS, 220 nm 및 254 nm에서 UV(인-라인 UV 검출기를 사용하여 100 μL를 MS로 분할); MS 이온화 방법: 전기분무(양이온 및 음이온). ES-API = 전기분무-대기압 이온화.

표 D. 구배			
시간	유량 (mL/분)	%A	%B
0	0.4	98	2
7.0	0.4	2	98
8.5	0.4	2	98
10.0	0.4	98	2

[0735]

[0736]

**LC-MS 방법 5**

[0737]

Agilent 1290 UHPLC; Agilent Zorbax Eclipse XDB C18 컬럼(100 mm x 3.0 mm x 3.5 μm), A: 물 + 0.1% 포름산; B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산으로 용리; 검출: MS, ELS, 220 nm 및 254 nm에서 UV(인-라인 UV 검출기를 사용하여 100 μL를 MS로 분할); MS 이온화 방법: 전기분무(양이온 및 음이온). ES-API = 전기분무-대기압 이온화.

시간	유량 (mL/분)	%A	%B
0	0.7	98	2
25.5	0.7	2	98
28.0	0.7	2	98
29.5	0.7	98	2

[0738]

[0739]

HPLC 정제 절차

#	방법
A	기기 = Interchim BH; 컬럼 = Boston Prime C18; 컬럼 치수 = 80 mm × 40 mm × 3 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 30 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
B	기기 = Interchim DH; 컬럼 = Boston Prime C18; 컬럼 치수 = 75 mm × 30 mm × 3 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
C	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Phenomenex C18; 컬럼 치수 = 75 × 30 mm x 3 μm; 검출 파장 = 220 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
D	기기 = DA; 컬럼 = Boston Green ODS; 컬럼 치수 = 150 * 30 mm * 5 μm; 검출 파장 = 220 nm; 유량 = 35 mL/분; 실행 시간 = 6 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
E	기기 = AA; 컬럼 = Boston Green ODS; Welch Xtimate C18 = 150 * 25 mm * 5 μm; 검출 파장 = 220 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 6 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
F	컬럼 = Daicel CHIRALPAK IG; 컬럼 치수 = 250 mm × 30 mm × 10 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 70 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C
G	기기 = BH; 컬럼 = Phenomenex C18; 컬럼 치수 = 80 mm × 40 mm × 3 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 30 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
H	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = XSelect CSH Prep C18; 컬럼 치수 = 50 x 30mm, 5μm; 검출 파장 = 260 nm; 유량 = 60 mL/분; 실행 시간 = 10 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
I	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Gemini-NX C18; 컬럼 치수 = 50 x 30mm, 5μm; 검출 파장 = 280 nm; 유량 = 60 mL/분; 실행 시간 = 10 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
J	기기 = Interchim BH; 컬럼 = Welch Xtimate C18; 컬럼 치수 = 150 mm × 30 mm × 5 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 30 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
K	기기 = Interchim BH; 컬럼 = Boston Green ODS; 컬럼 치수 = 150 mm × 30 mm × 5 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 35 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
L	기기 = Interchim DH; 컬럼 = Phenomenex Gemini-NX C18; 컬럼 치수 = 75 mm × 30 mm × 3 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 6 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
M	기기 = SFC 17; 컬럼 = Phenomenex-Cellulose-2 치수 = 250 mm × 30 mm × 5 μm; 유량 = 70 mL/분; 컬럼 온도 = 25 °C.
N	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Phenomenex Gemini-NX C18; 컬럼 치수 = 75 mm × 30 mm × 3 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 6 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
O	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Boston Prime C18; 컬럼 치수 = 150 mm × 30 mm × 5 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 60 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
P	컬럼 = DAICEL CHIRALPAK AD; 컬럼 치수 = 250 mm × 30 mm × 10 μm; 검출 파장 = 250 nm; 유량 = 80 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.

[0740]

표 F. HPLC 방법	
#	방법
Q	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Phenomenex C18; 컬럼 치수 = 75 × 30 mm x 3 μm; 검출 파장 = 220 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
R	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Phenomenex C18; 컬럼 치수 = 75 × 30 mm x 3 μm; 검출 파장 = 220 nm; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
S	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Boston Prime C18; 컬럼 치수 = 150 mm × 30 mm × 5 μm; 검출 파장 = 250 nM; 유량 = 25 mL/분; 실행 시간 = 7 분; 컬럼 온도 = 25 °C.
T	컬럼 = DAICEL CHIRALAPK AD; 컬럼 치수 = 250 mm × 30 mm × 10 μm; 유량 = 70 mL/분; 컬럼 온도 = 35 °C.
U	기기 = Interchim HPLC; 컬럼 = Boston Prime C18; 컬럼 치수 = 250 mm × 50 mm × 10 μm; 검출 파장 = 250 nM; 유량 = 60 mL/분; 실행 시간 = 8 분; 컬럼 온도 = 25 °C.

[0741]

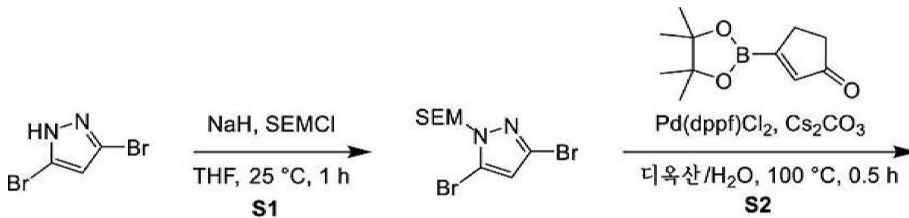
[0742]

중간체의 제조

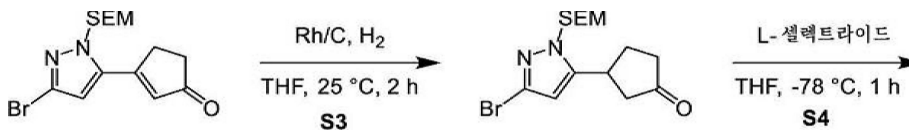
[0743]

중간체 A. 3-브로모-5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸

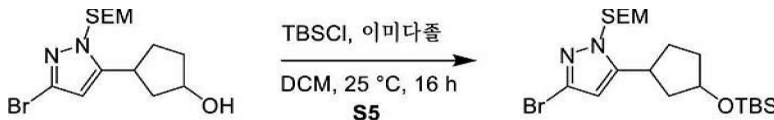
[0744]



[0745]



[0746]



[0747]

SEM = 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸; TBS = *tert*-부틸디메틸실릴; dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센; THF = 테트라히드로푸란; DCM = 디클로로메탄

[0748]

**단계 1: 3,5-디브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸.** 테트라히드로푸란(100 mL) 중 3,5-디브로모-1*H*-피라졸(10.0 g, 44 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (60%, 3.5 g, 89 mmol)를 천천히 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 30 분 동안 교반한 다음, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(9.4 mL, 53 mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하고 물(200 mL)을 첨가하여 퀴칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-5% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 3,5-디브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸(11.6 g, 73%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.38 - 6.33 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0749]

**단계 2: 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜트-2-엔온.** 1,4-디옥산(150 mL) 및 물(30 mL) 중 3,5-디브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸(7.5 g, 21 mmol), 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로펜트-2-엔온(4.4 g, 21 mmol), 세슘 카르보네이트(20.9 g, 63 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(1.5 g, 2.2 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 질소 분위기하에 30 분 동안 교반했다. 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 에틸 아세테이트(400 mL)로 희석하고, 염수(400 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마

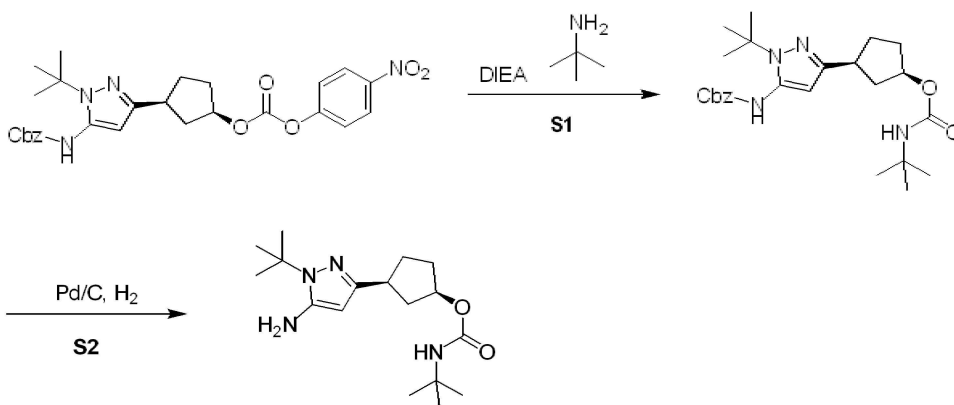
토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 20% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄-2-엔온(3.6 g, 48%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 357.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.73 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.99 - 2.97 (m, 2H), 2.57 - 2.55 (m, 2H), 0.92 - 0.88 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0750] **단계 3: 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온.** 테트라히드로푸란(30 mL) 중 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄-2-엔온(3.0 g, 8.4 mmol) 및 로듐(탄소 담지 10%, 3.4 g, 0.84 mmol)의 혼합물을 수소 분위기(15 psi)하에 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음 여과했다. 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-20% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온(2.3 g, 76%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.17 (s, 1H), 5.43 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 3H), 2.74 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

[0751] **단계 4: 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올.** 테트라히드로푸란(40 mL) 중 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온(2.3 g, 6.4 mmol)의 용액에 리튬 트리-*sec*-부틸보로하이드라이드(테트라히드로푸란 중 1.0 M, 7.7 mL, 7.7 mmol)를 -78 °C에서 질소 분위기하에 첨가했다. 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하고 후속하여 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-30% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올(2.1 g, 91%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 363.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0752] **단계 5: 3-브로모-5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸.** 디클로로메탄(30 mL) 중 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올(2.1 g, 5.8 mmol) 및 이미다졸(1.6 g, 23 mmol)의 용액에 *tert*-부틸디메틸클로실란(1.3 g, 8.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-5% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 3-브로모-5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸(2.3 g, 83%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 475.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0753] **중간체 B. (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트**



[0754]

[0755]

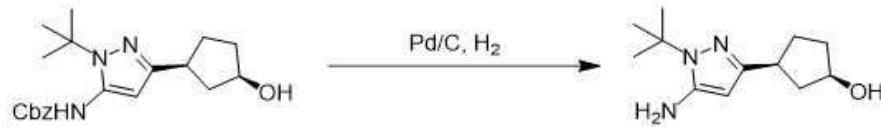
[0756] Cbz = 카르복시벤질; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0757] **단계 1: 벤질 (1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸카르바모일)옥시)-시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트.** 출발 물질인 (4-니트로페닐) [(1R,3S)-3-[5-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-*tert*-부틸-피라졸-3-일]시클로펜틸] 카르보네이트는 PCT 공개 WO 202157652의 실시예 1에 제공된 절차에 따라 제조될 수 있다. 테트라히드로푸란(420 mL) 중 (4-니트로페닐) [(1R,3S)-3-[5-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-*tert*-부틸-피라졸-3-일]시클로펜틸] 카르보네이트(60 g, 114 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(74.2 g, 574 mmol) 및 2-메틸프로판-2-아민(10.9 g, 149 mmol)을 첨가

했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸카르바모일)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(90 g, 84.9%)를 얻었다.

[0758] **단계 2: (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 테트라히드로푸란(90 mL) 및 에틸 아세테이트(90 mL) 중 벤질 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸카르바모일)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(30 g, 65.7 mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 5.5 g)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축 건조하여 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(16 g, 74.1%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.46 (s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.65 (m, 5H), 1.61 (s, 9H), 1.36 - 1.25 (m, 9H).

[0759] **중간체 C. (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄올**



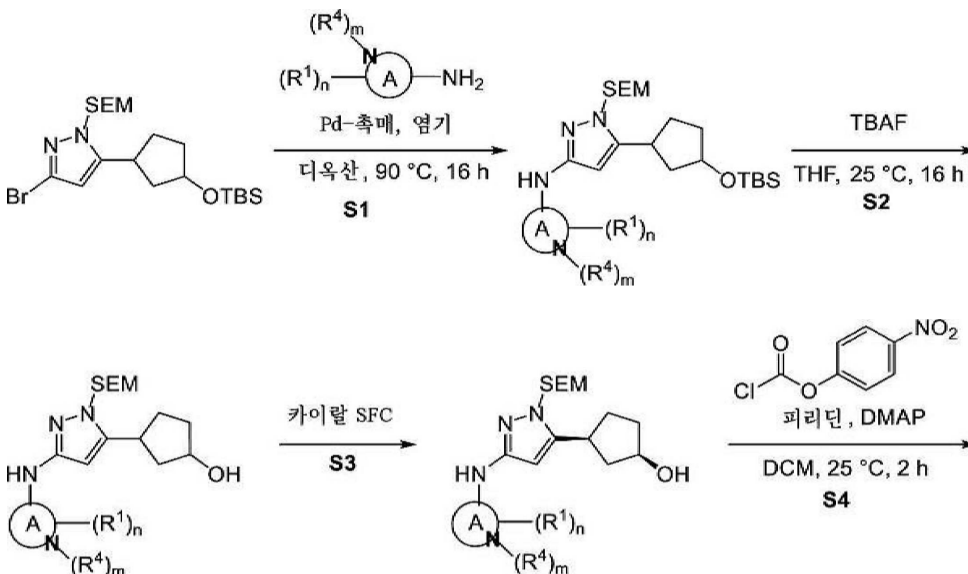
[0760] Cbz = 카르복시벤질  
 [0761]

[0762] 테트라히드로푸란(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL) 중 벤질 N-[2-tert-부틸-5-[(1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸]피라졸-3-일]카르바메이트(5.0 g, 13.99 mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 3.0 g)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축 건조하여 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄올(3.0 g, 96%)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 224.2 [M+H]<sup>+</sup>.

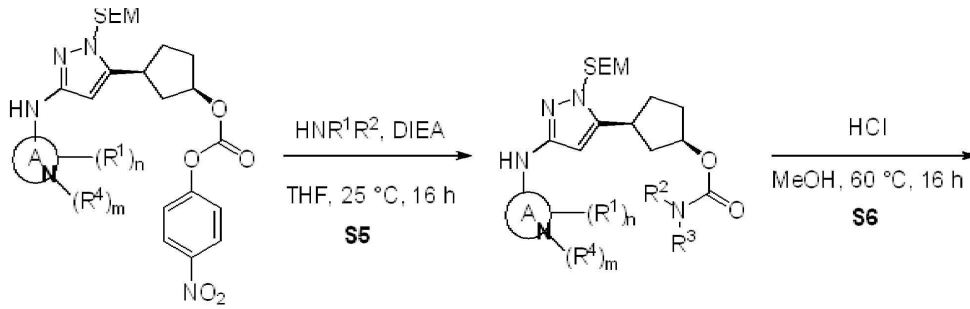
[0763] **일반적 절차 및 실시예**

[0764] 실시예 2, 2L, 3E, 4, 4A, 4K, 4E의 시클로펜타닐 고리의 입체화학적 배열은 X-선 결정학 분석에 의해 결정되었다. 다른 모든 실시예의 배열이 유사하게 지정되었다.

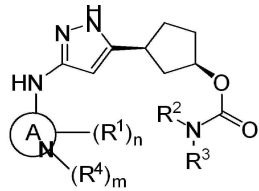
[0765] **일반적 절차 1**



[0767]



[0768]

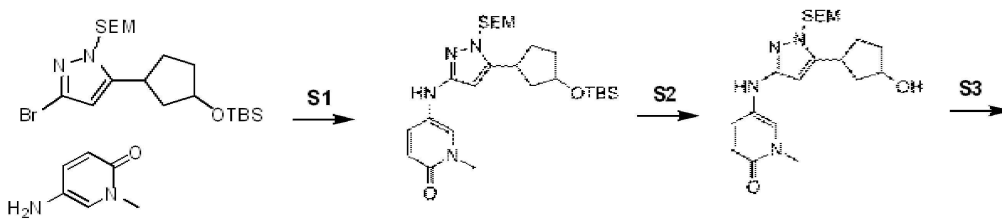


[0769]

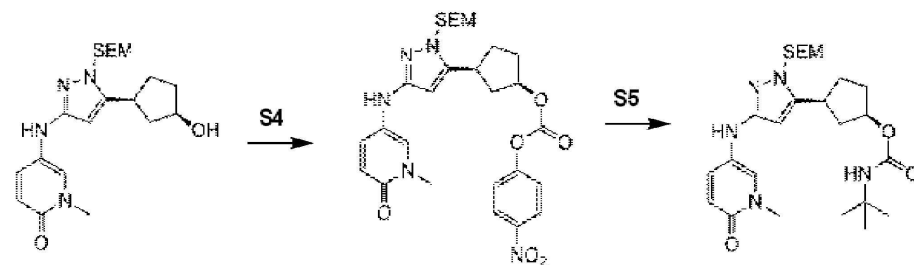
[0770] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; MeOH = 메탄올; THF = 테트라히드로푸란; 카이탈 SFC = 카이탈 초임계 유체 크로마토그래피; DCM = 디클로로메탄

[0771] **실시예 1. (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트**

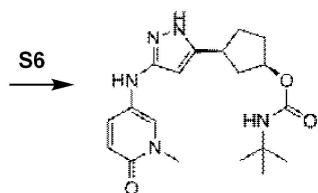
[0772] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 1에 따라 제조되었다.



[0773]



[0774]



[0775]

[0776] **단계 1: 5-((5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온.** 1,4-디옥산(15 mL) 중 [(2-디-*tert*-부틸포스포노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(180 mg, 0.21 mmol), 5-아미노-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(522 mg, 4.2 mmol), 3-브로모-5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸(중간체 A)(1.00 g, 2.1 mmol) 및 세슘 카르보네이트(2100 mg, 6.3 mmol)의 혼합물을 90 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반한 다음 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-2% 메탄올 : 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-((5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피

리딘-2(1*H*)-온(1.00 g, 92%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 519.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0777]

**단계 2:** 5-((5-(3-히드록시시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온. 테트라히드로푸란(15 mL) 중 5-((5-(3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(1.0 g, 1.9 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(테트라히드로푸란 중 1.0 M, 2.9 mL, 2.9 mmol)를 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-5% 메탄올 : 디클로로메탄)로 정제하여 5-((5-(3-히드록시시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(750 mg, 96%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 405.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0778]

**단계 3:** 5-((5-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)-메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온. 표제 화합물 및 이의 거울상이성질체를 포함하는 라세미 혼합물(750 mg, 1.8 mmol)을 0.1% 암모늄 하이드록사이드-30% 에탄올-이산화탄소를 사용하는 정제 절차 F(카이랄 초임계 유체 크로마토그래피(SFC))로 정제하여 5-((5-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(피크 1, 체류 시간 = 4.912 min) (220 mg, 29%)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 405.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0779]

**단계 4:** (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트. 디클로로메탄(4 mL) 중 5-((5-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)아미노)-1-메틸피리딘-2(1*H*)-온(160 mg, 0.40 mmol)의 용액에 4-니트로페닐클로로포르메이트(199 mg, 0.99 mmol), 피리딘(0.16 mL, 2.0 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(4.8 mg, 0.04 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-5% 메탄올 : 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(90 mg, 40%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 570.2 [M+H]<sup>+</sup>.

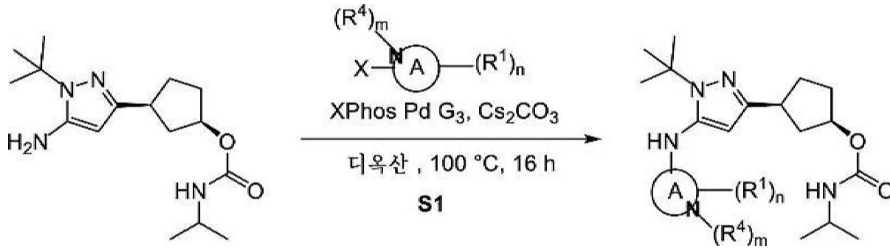
[0780]

**단계 5:** (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트. 테트라히드로푸란(4 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(90 mg, 0.16 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.08 mL, 0.5 mmol) 및 *tert*-부틸아민(0.02 mL, 0.2 mmol)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(TLC)(10% 메탄올 : 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(60 mg, 75%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 504.3 [M+H]<sup>+</sup>.

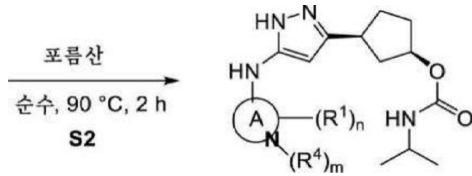
[0781]

**단계 6:** (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트. 메탄올(5 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(40 mg, 0.08 mmol)의 용액에 염산(메탄올 중 1.0 M, 2.0 mL, 2.0 mmol)을 첨가했다. 용액을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하고 암모늄 하이드록사이드 수용액을 사용하여 pH = 8로 조정했다. 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 물-아세토니트릴(28-58%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드를 사용하는 정제 절차 A로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(5.9 mg, 19%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 374.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0782] **일반적 절차 2**



[0783]

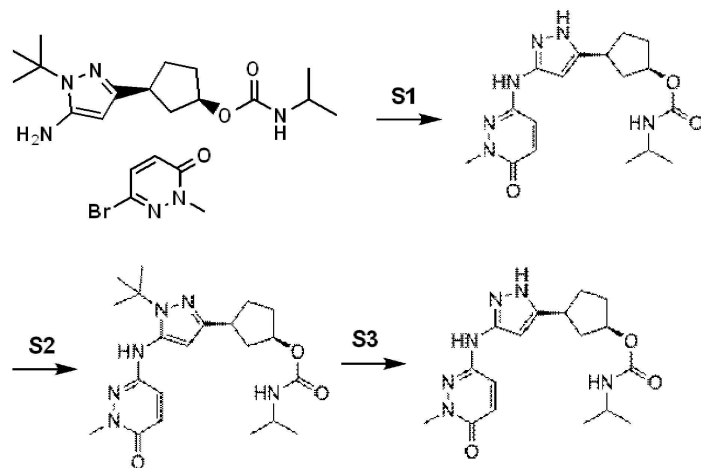


[0784]

[0785] XPhos Pd G3 = (2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트

[0786] **실시예 2. (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트**

[0787] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 2에 따라 제조되었다.



[0788]

[0789]

[0790] **단계 1: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트.** 6-브로모-2-메틸-3(2H)-피리다지논은 PCT 공개 WO 202157652의 실시예 2에 제공된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0791]

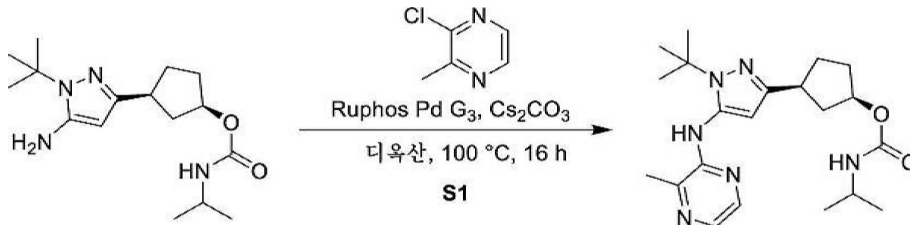
1,4-디옥산(3 mL) 중 세슘 카르보네이트(158 mg, 0.49 mmol), [(1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-피라졸-3-일)시클로펜틸] N-이소프로필카르바메이트(50 mg, 0.16 mmol), 메탄설포나토(2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리-이소프로필-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)(14 mg, 0.02 mmol) 및 6-브로모-2-메틸-3(2H)-피리다지논(61 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(TLC)(에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(53 mg, 80%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 417.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0792]

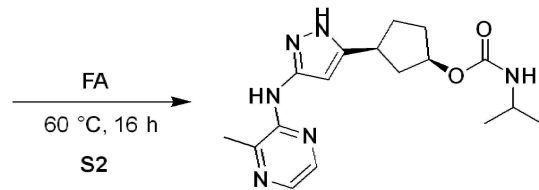
**단계 2: (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트.** 포름산(3.7 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(80 mg, 0.19 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(30-60%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드-10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 B로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(40 mg, 57%)를 얻었다. LCMS (ES-API,

$m/z$ ): 361.2  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.99 - 4.98 (m, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34 - 3.04 (m, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H).

[0793] 실시예 2T: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트



[0794]

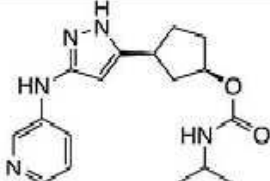
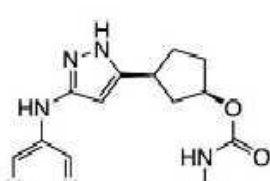
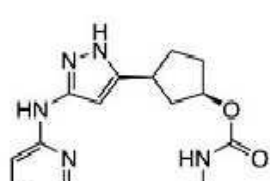


[0795]

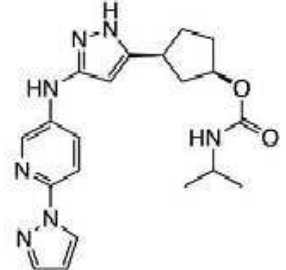
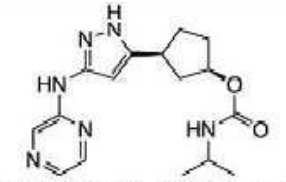
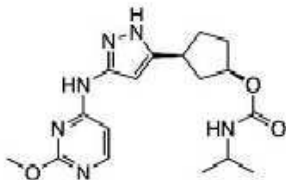
[0796] 단계 1: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트. 1,4-디옥산(3 mL) 중 [(1R,3S)-3-(5-아미노-1-tert-부틸-피라졸-3-일)시클로펜틸] N-이소프로필카르바메이트(60 mg, 0.19 mmol), 2-클로로-3-메틸피라진(30 mg, 0.23 mmol), 세슘 카르보네이트(190 mg, 0.58 mmol) 및 메탄설포나토(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-*i*-프로폭시-1,1'-비페닐) (2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐(II)(16 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 혼합물에 물(10 mL)을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL) 및 물(20 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 TLC(석유 에테르 중 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(88 mg, 86%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $m/z$ ): 401.3  $[M+H]^+$ .

[0797] 단계 2: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트. 포름산(3 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(88 mg, 0.22 mmol)의 용액을 90 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 분취용 TLC(석유 에테르 중 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 미정제물(30 mg)을 얻었다. 미정제물을 물-아세트니트릴(30 - 60%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드 및 10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 S로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트(6.9 mg, 9%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $M/Z$ ): 345.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.02 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.05 (br s, 1H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 3H), 1.02 (br d,  $J$  = 5.6 Hz, 6H).

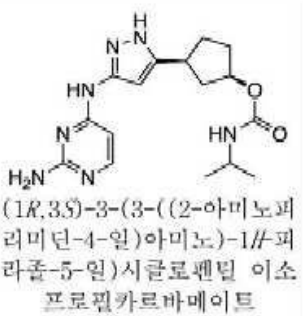
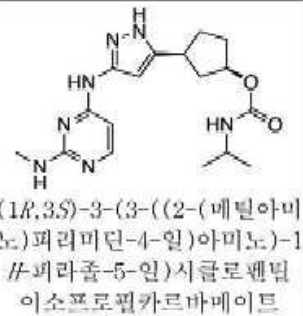
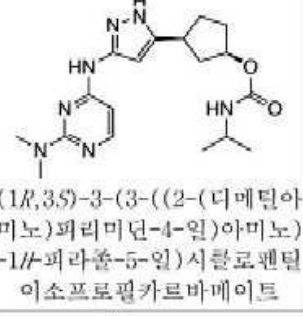
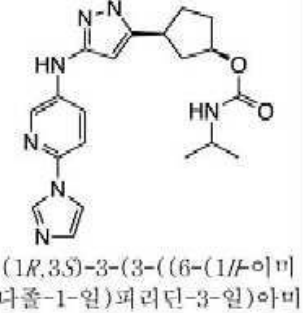
[0798] 아래 표 G에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 2에 따라 합성되었다.

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2A	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	3-브로모피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.41 (s, 1H), 7.91 - 7.90 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.17 - 3.15 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.13 - 2.11 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 4H), 1.11 - 1.10 (m, 6H).	330.2 [M+H] <sup>+</sup>
2B	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리미딘-5-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.92 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	331.2 [M+H] <sup>+</sup>
2C	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리미딘-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.08 (br s, 1H), 9.92 - 9.59 (m, 1H), 8.64 - 8.45 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 6.32 - 5.91 (m, 1H), 5.12 - 4.81 (m, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.16 - 1.51 (m, 5H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).	331.1 [M+H] <sup>+</sup>

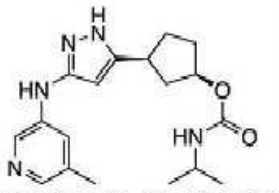
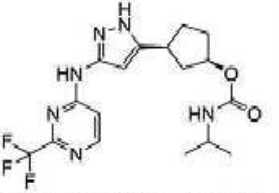
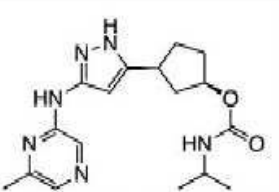
[0799]

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-(1H-피라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라진-5-일)시클로헥산틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-2-(1H-피라진-1-일)-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.83 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.44 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	396.1 [M+H] <sup>+</sup>
2E	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피라진-2-일아미노)-1H-피라진-5-일)시클로헥산틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-아이오도 피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.12 - 1.77 (m, 5H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H)	331.2 [M+H] <sup>+</sup>
2F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리딘-4-일)아미노)-1H-피라진-5-일)시클로헥산틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로-2-메톡시-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.05 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	361.2 [M+H] <sup>+</sup>

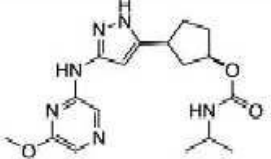
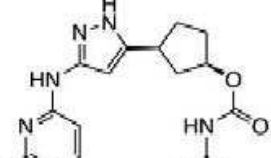
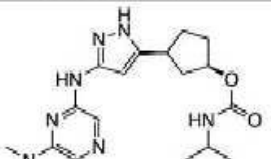
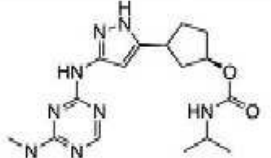
[0800]

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2G	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(4-아미노피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥센틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로-피리미딘-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>1</sub> ) $\delta$ 11.93 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.90 - 3.12 (m, 1H), 2.39 - 2.48 (m, 1H), 1.54 - 2.07 (m, 4H), 1.54 - 2.07 (m, 1H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	346.2 [M+H] <sup>+</sup>
2H	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥센틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로-N-메틸-피리미딘-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>1</sub> ) $\delta$ 7.81 (br s, 1H), 6.00 - 6.59 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.55 - 3.80 (m, 1H), 3.06 - 3.24 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.45 - 2.59 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.74 - 2.01 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H).	360.3 [M+H] <sup>+</sup>
2I	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(디메틸아미노)피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥센틸 이소프로필카르바메이트</p>	2,4-디클로로-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>1</sub> ) $\delta$ 7.85 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.11 - 1.79 (m, 5H), 1.16 - 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	374.3 [M+H] <sup>+</sup>
2J	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-(1H-이미다졸-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥센틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-2-(1H-이미다졸-1-일)피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.85 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 - 3.56 (m,	396.1 [M+H] <sup>+</sup>

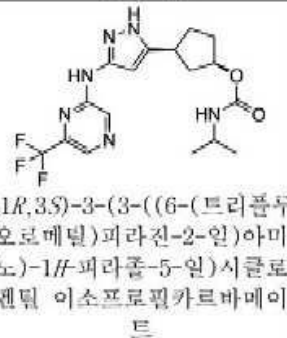
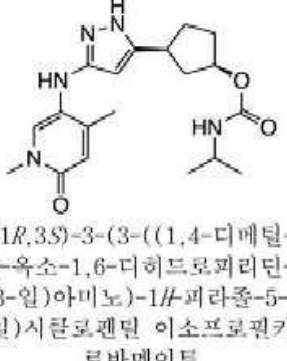
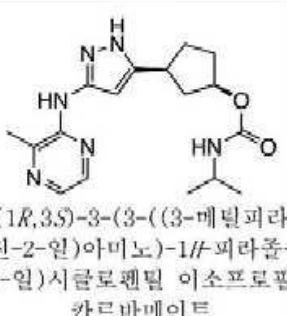
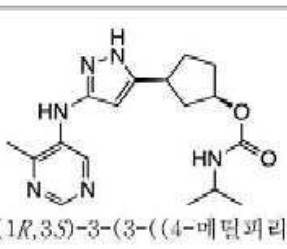
[0801]

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
	노)-1#-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트		1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	
2K	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((5-메틸피리딘-3-일)아미노)-1#-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필 카르바메이트</p>	3-브로모-5-메틸피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	344.1 [M+H] <sup>+</sup>
2L	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)아미노)-1#-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.73 (m, 4H), 1.17 - 1.00 (m, 6H).	399.1 [M+H] <sup>+</sup>
2M	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메틸피라진-2-일)아미노)-1#-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필 카르바메이트</p>	2-클로로-6-메틸피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.78 - 9.48 (m, 1H), 8.43 - 7.91 (m, 3H), 6.31 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.59 (br s, 3H), 2.45 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.17 (br s, 6H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>

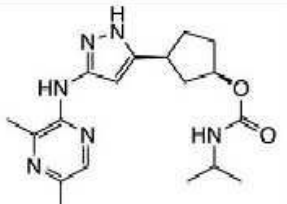
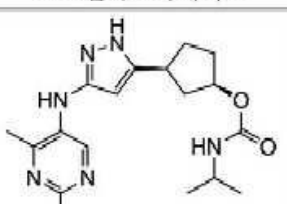
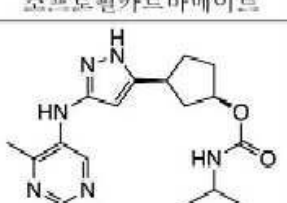
[0802]

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2N	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-메톡시피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-클로로-6-메톡시-피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 1.81 (m, 5H), 1.14 - 1.11 (m, 6H).	361.1 [M+H] <sup>+</sup>
2O	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((2-메틸피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로-2-메틸-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 7.20 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.07 - 1.64 (m, 6H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.80 Hz, 6H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>
2P	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(디메틸아미노)피라진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	6-클로로- <i>N,N</i> -디메틸-피라진-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.89 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 2H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 6H), 2.59 - 2.43 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 4H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	374.1 [M+H] <sup>+</sup>
2Q	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-(디메틸아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-클로로- <i>N,N</i> -디메틸-1,3,5-트리아진-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.29 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.40 - 3.13 (m, 7H), 2.46 (br s, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.16 - 1.14 (m, 6H).	375.1 [M+H] <sup>+</sup>

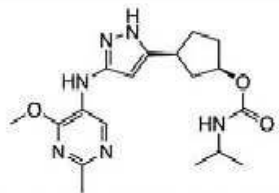
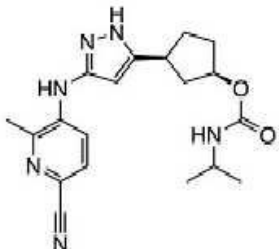
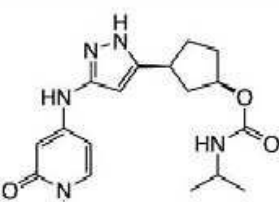
[0803]

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2R	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.14 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.11 - 1.09 (m, 6H).	399.1 [M+H] <sup>+</sup>
2S	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-1,4-디메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 - 3.09 (m, 1H), 2.53 - 2.49 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	374.1 [M+H] <sup>+</sup>
2T	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-클로로-3-메틸피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>
2U	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-4-메틸피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.91 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>

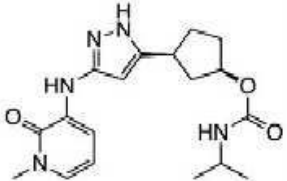
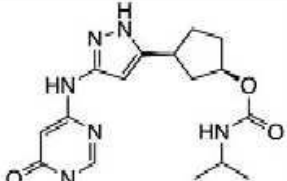
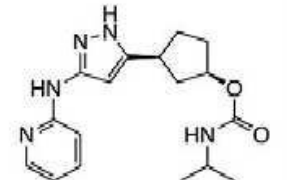
[0804]

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
	미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트		4.4 (s, 3H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	
2V	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3,5-디메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-글로로-3,5-디메틸-피라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, J = 3.2 Hz, 6H).	359.1 [M+H] <sup>+</sup>
2W	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2,4-디메틸피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-2,4-디메틸-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.82 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.02 (d, J = 5.6 Hz, 6H).	359.1 [M+H] <sup>+</sup>
2X	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메톡시-4-에틸피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-2-메톡시-4-에틸-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.03 - 1.01 (m, 6H).	375.1 [M+H] <sup>+</sup>

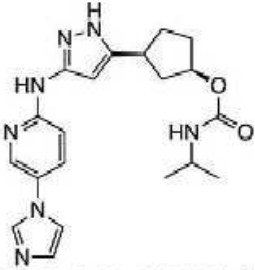
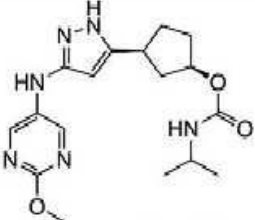
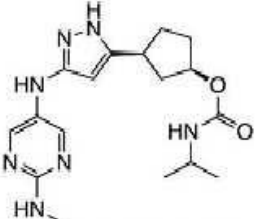
[0805]

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2Y	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-메톡시-2-메틸피리딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-4-메톡시-2-메틸-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.95 - 6.94 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.36 - 3.01 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 1H).	375.1 [M+H] <sup>+</sup>
2Z	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-6-메틸-피콜리노니트릴	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.11 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	369.1 [M+H] <sup>+</sup>
2AA	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디히드رو피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	4-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ (ppm) 11.99 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.58 - 3.56 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 4H), 1.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H).	360.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0806]

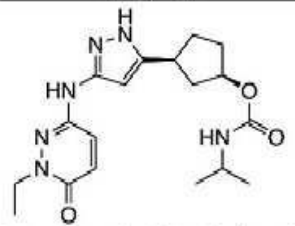
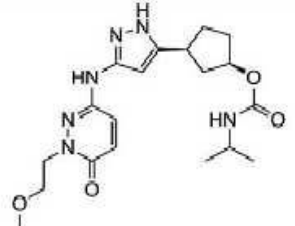
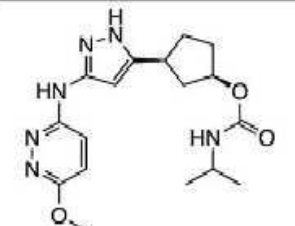
표 G. 일반적인 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2BB	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	3-브로모-1-메틸피리딘-2(1H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.76 (s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	360.1 [M+H] <sup>+</sup>
2CC	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-옥소-1,6-디히드로피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-클로로-5-(1H-피라졸-1-일)피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	347.1 [M+H] <sup>+</sup>
2DD	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-(1H-피라졸-1-일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	S1 및 6-클로로-피리딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.86 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	396.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0807]

표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2EE	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-(1H-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	2-클로로-5-(1H-이미다졸-1-일)피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.87 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	396.1 [M+H] <sup>+</sup>
2FF	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메톡시피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-2-메톡시-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.57 (s, 2H), 5.09 - 5.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.16 - 3.15 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.15 - 1.66 (m, 6H), 1.12 - 1.09 (m, 6H)	361.1 [M+H] <sup>+</sup>
2GG	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(메틸아미노)피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	5-브로모-N-메틸-피리미딘-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.61 - 8.60 (m, 2H), 5.72 - 5.70 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.99 (m, 3H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.93 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 3H), 1.30 - 1.29 (m, 1H), 1.12 (s, 6H).	360.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0808]

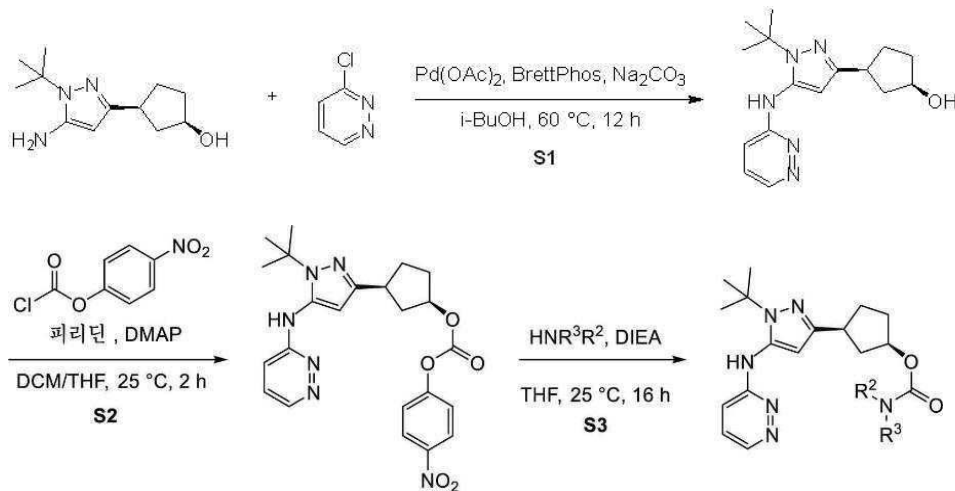
**표 G. 일반적 절차 2 및 실시예 2 화합물**

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
2HH	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-에틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	6-브로모-2-에틸피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.03 (br s, 1H), 7.09 (br d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.25 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.20 - 2.54 (m, 2H), 1.86 - 2.14 (m, 4H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (br d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	375.1 [M+H] <sup>+</sup>
2II	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-(2-메톡시에틸)-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	6-브로모-2-(2-메톡시에틸)-피리다진-3(2H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10.40 (br s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.90 (br d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 3.73 - 3.94 (m, 3H), 3.38 (s, 4H), 2.13 - 2.56 (m, 1H), 2.13 - 2.56 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.77 - 2.13 (m, 4H), 1.05 - 1.21 (m, 6H).	405.1 [M+H] <sup>+</sup>
2JJ	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-메톡시피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	3-브로모-6-메톡시-피리다진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 7.65 - 7.57 (d, <i>J</i> = 32.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 1H), 3.23 - 3.21 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.17 - 1.77 (m, 5H), 1.12 - 1.10 (m, 6H).	361.1 [M+H] <sup>+</sup>

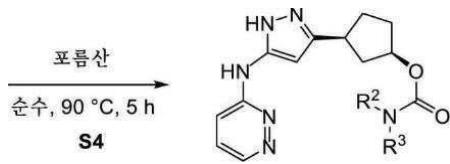
[0809]

[0810]

**일반적 절차 3**



[0812]



[0813]

[0814]

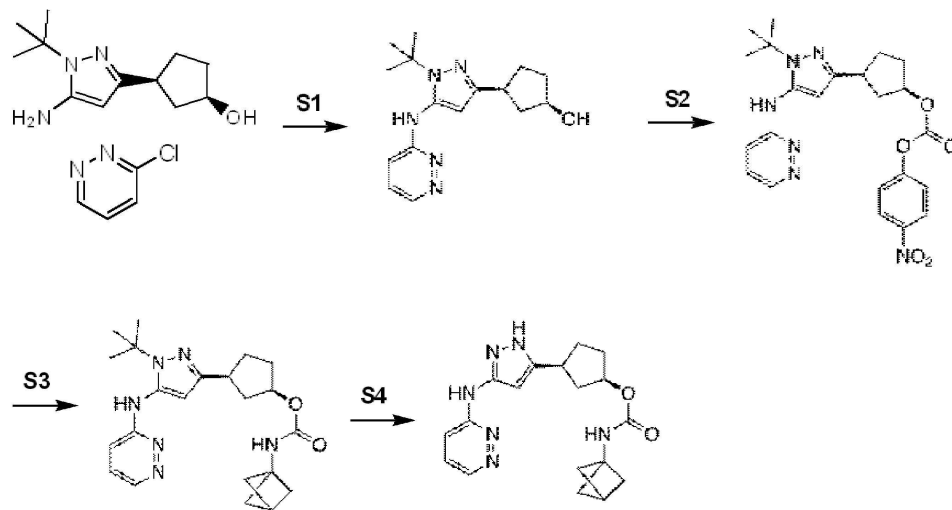
BrettPhos = 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐; Ac = 아세틸; iBuOH = 이소부틸알코올; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DCM = 디클로로메탄; THF = 테트라히드로푸란; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0815]

**실시예 3: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**

[0816]

표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 3에 따라 제조되었다.



[0817]

[0818]

[0819]

**단계 1: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜탄-1-올.** 이소부틸 알코올 중 (1*R*,3*S*)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜탄올(중간체 C)(28.4 g, 127 mmol), 3-클로로피리다진 하이드로클로라이드(16.0 g, 106 mmol), 2-(디시클로헥실포스피노)3,6-디메톡시-2',4',6'-트리소프로필-1,1'-비페닐(11.4 g, 21.2 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(2.38 g, 10.6 mmol) 및 소듐 카르보네이트(33.7 g, 318 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 12 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 1-2% 메탄올 : 디클로로메탄)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜탄-1-올(25.0 g, 65%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.66 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 6.75 - 6.73 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.58 - 4.57 (br s, 1H), 4.15 - 4.14 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 5H), 1.50 (s, 9H).

[0820]

**단계 2: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트.** 디클로로메탄(15 mL) 및 테트라히드로푸란(15 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-[1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜탄올(2.0 g, 6.6 mmol)의 용액에 4-니트로페닐클로로포르메이트(2.7 g, 13 mmol), 피리딘(1.6 mL, 20 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(81 mg, 0.66 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-60% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(3.0 g, 97%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 467.2 [M+H]<sup>+</sup>.

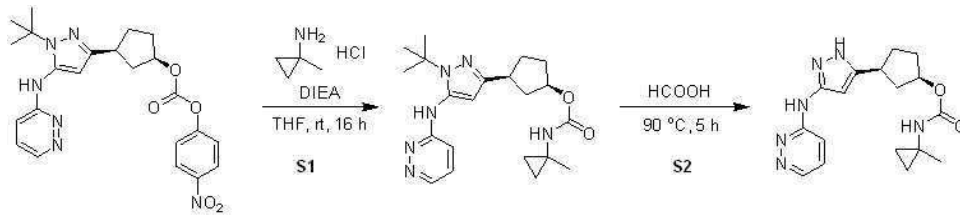
[0821]

**단계 3: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 테트라히드로푸란(10 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(400 mg, 0.86 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.90 mL, 5.1 mmol) 및 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 하이드로클로라이드((154 mg, 1.3 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 박층 크로마토그래피(TLC)(에틸 아세테

이트,  $R_f = 0.5$ )로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸 *N*-(1-비시클로[1.1.1]펜타닐)카르바메이트(110 mg, 31%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $m/z$ ): 411.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0822] **단계 4: ((1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**. 포름산(10 mL) 중 ((1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸 *N*-(1-비시클로[1.1.1]펜타닐)카르바메이트(110 mg, 0.27 mmol)의 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(20-50%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드 및 10 mM 탄산수소암모늄을 사용하는 정제 절차 C로 정제하여 ((1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(40 mg, 42%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $m/z$ ): 355.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.95 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.84 - 1.60 (m, 3H).

[0823] **실시예 3A: ((1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트**



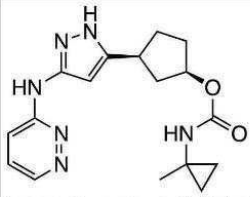
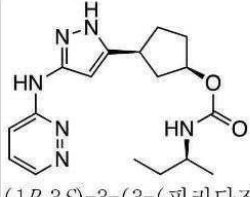
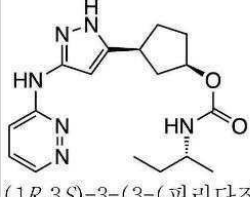
[0824]

[0825] **단계 1: ((1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸 *N*-(1-메틸시클로프로필)카르바메이트**. 테트라히드로푸란(10 mL) 중 (4-니트로페닐) [(1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸] 카르보네이트(280 mg, 0.60 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.63 mL, 3.6 mmol) 및 1-메틸시클로프로판아민 하이드록로라이드(77 mg, 0.72 mmol)의 용액을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축 건조하고 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고, 1 M 소듐 하이드록사이드 용액(30 mL), 염수(50 mL)으로 세척하고 유기 추출물을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 TLC(석유 에테르 중 100% 에틸 아세테이트,  $R_f = 0.4$ )로 정제하여 [(1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸] *N*-(1-메틸시클로프로필)카르바메이트(30 mg, 13%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $M/Z$ ): 399.2 [M+H]<sup>+</sup>.

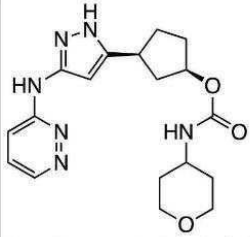
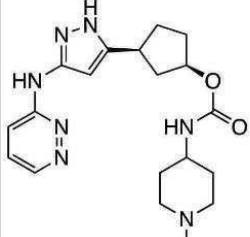
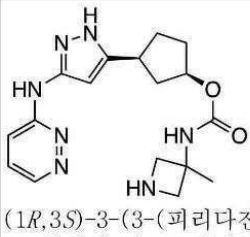
[0826] **단계 2: ((1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트**. 포름산(5 mL) 중 [(1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜틸] *N*-(1-메틸시클로프로필)카르바메이트(30 mg, 0.08 mmol)의 용액을 90 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 포름산을 제거하고 암모늄 하이드록사이드를 첨가하여 pH = 8로 조정했다. 미정제물을 물-아세트니트릴(18 - 48%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드 및 10 mM 탄산수소암모늄을 사용하는 정제 절차 Q로 정제하여 ((1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(9.8 mg, 37%)를 얻었다. LCMS (ES-API,  $m/z$ ): 343.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.93 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.05 - 3.03 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (br s, 2H), 0.47 (br s, 2H).

[0827]


아래 표 H에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 3에 따라 합성되었다.

표 H. 일반적 절차 3 및 실시예 3 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
3A	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>	1-메틸-시클로프로판아민 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.93 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.58 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (br s, 2H), 0.47 (br s, 2H).	343.0 [M+H] <sup>+</sup>
3B*	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>S</i>)-<i>sec</i>-부틸)카르바메이트</p>	부탄-2-아민 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.39 - 3.37 (m, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 3H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.79 (m, 3H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>
3C*	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((<i>R</i>)-<i>sec</i>-부틸)카르바메이트</p>	부탄-2-아민 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.57 (br s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 4H), 1.43 - 1.39 (m, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0828]

표 H. 일반적 절차 3 및 실시예 3 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
3D	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>피라졸-5-일)시클로펜틸 (테트라히드로-2<i>H</i>피란-4-일)카르바메이트</p>	테트라히드로-2 <i>H</i> -피란-4-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 5H), 1.38 - 1.36 (m, 2H).	373.2 [M+H] <sup>+</sup>
3E	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸피페리딘-4-일)카르바메이트</p>	1-메틸-피페리딘-4-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.94 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 5H), 1.39 - 1.36 (m, 2H).	386.1 [M+H] <sup>+</sup>
3F	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸아제티딘-3-일)카르바메이트</p>	<i>tert</i> -부틸 3-아미노-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.58 - 8.57 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.22 - 3.20 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).	357.8 [M+H] <sup>+</sup>

[0829]

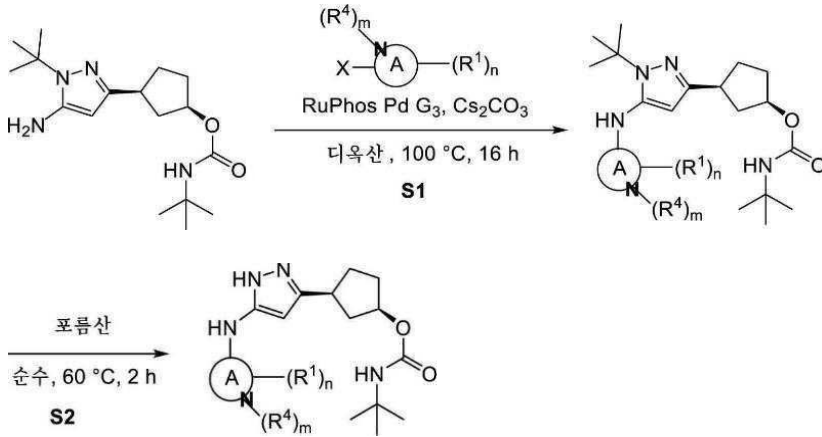
표 H. 일반적 절차 3 및 실시예 3 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
3G	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>	3-메틸옥세탄-3-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 2H), 7.61 - 7.38 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 - 4.23 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).	359.0 [M+H] <sup>+</sup>

[0830]

[0831]

\* 실시예 3B, 3C: 카르바메이트 *N*-치환기의 입체화학적 배열이 임의로 지정되었다

[0832] **일반적 절차 4**



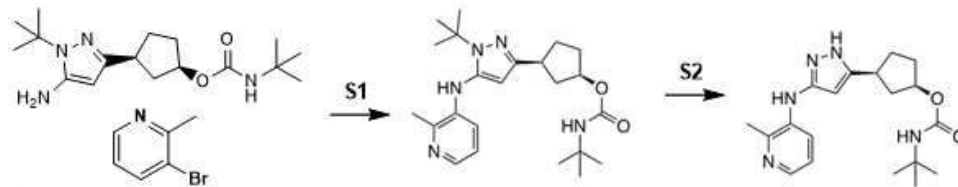
[0833]

[0834]

[0835] RuPhos Pd G3 = (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; TBSCl = *tert*-부틸디메틸클로로실란

[0836] **실시예 4: (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트**

[0837] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 4에 따라 제조되었다.

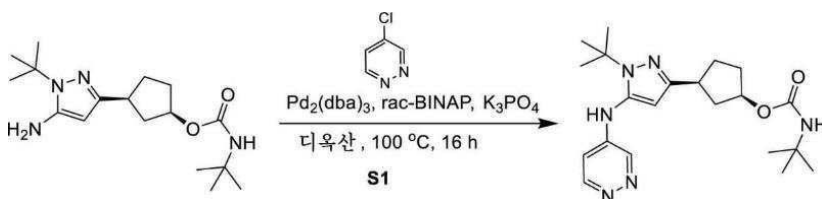


[0838]

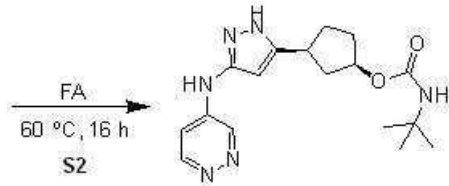
[0839] **단계 1: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트.** 1,4-디옥산(10 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(중간체 B)(200 mg, 0.62 mmol), 3-브로모-2-메틸피리딘(0.14 mL, 1.2 mmol), 세슘 카르보네이트(606 mg, 1.9 mmol) 및 (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(52 mg, 0.06 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기에 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-60% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]피라졸-3-일]시클로펜틸-*N*-*tert*-부틸카르바메이트(200 mg, 78%)로 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 414.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0840] **단계 2: (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트.** 포름산(5 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-[(2-메틸-3-피리딜)아미노]피라졸-3-일]시클로펜틸-*N*-*tert*-부틸카르바메이트(200 mg, 0.48 mmol)의 용액을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(15-45%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 D로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(45 mg, 26%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 358.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0841] **실시예 4K: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-4-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트**



[0842]



[0843]

[0844]

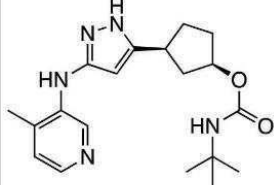
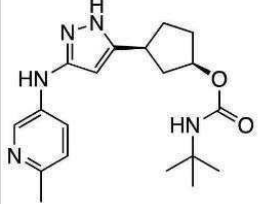
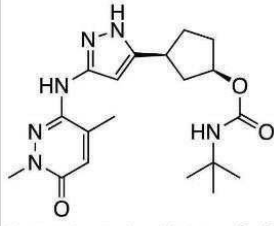
**단계 1: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 1,4-디옥산(10 mL) 중 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(200 mg, 0.62 mmol), 4-클로로피리다진(85 mg, 0.74 mmol), 포타슘 포스페이트(395 mg, 1.86 mmol), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(39 mg, 0.06 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0)(34 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응물에 메탄올(10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(75 mg, 30%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 401.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0845]

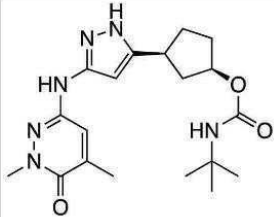
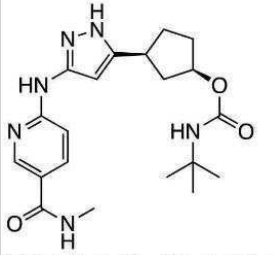
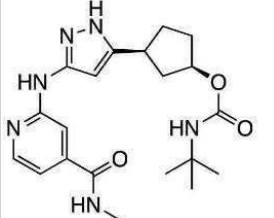
**단계 2: (1R,3S)-3-(3-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 포름산(3 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(75 mg, 0.19 mmol)의 용액을 60 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 포름산을 제거하고 미정제물을 물-아세트니트릴(11 - 41%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 0로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(13.1 mg, 19.5%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 345.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).

[0846]

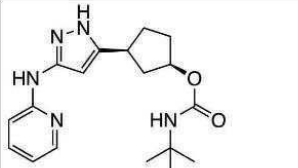
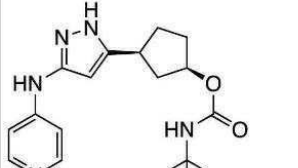
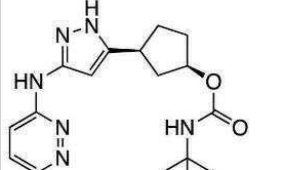
아래 표 I에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 4에 따라 합성되었다.

표 I. 일반적 절차 4 및 실시예 4 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
4A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	3-브로모-4-메틸-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.87 - 7.86 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.06 - 7.05 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.46 - 2.45 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	358.1 [M+H] <sup>+</sup>
4B	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	5-브로모-2-메틸-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.73 (br s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.69 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	358.1 [M+H] <sup>+</sup>
4C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	6-클로로-2,5-디메틸-피리다진-3-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	389.2 [M+H] <sup>+</sup>

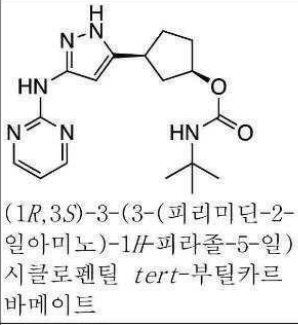

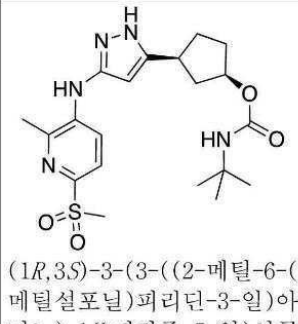
[0847]

표 I. 일반적 절차 4 및 실시예 4 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
4D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	6-클로로-2,4-디메틸-피리다진-3-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.85 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	389.2 [M+H] <sup>+</sup>
4E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	6-클로로-N-메틸-니코틴아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.21 (s, 9H).	401.1 [M+H] <sup>+</sup>
4F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	2-클로로-N-메틸이소-니코틴아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.86 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.21 (s, 9H).	401.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0848]

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
4G	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리딘-2-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>	2-클로로피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 - 6.65 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.06 - 1.81 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 1H), 1.55 - 1.53 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	344.1 [M+H] <sup>+</sup>
4H	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리딘-4-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>	4-브로모피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.96 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	344.1 [M+H] <sup>+</sup>
4I	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>	3-클로로피리다진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 8.58 - 8.57 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>

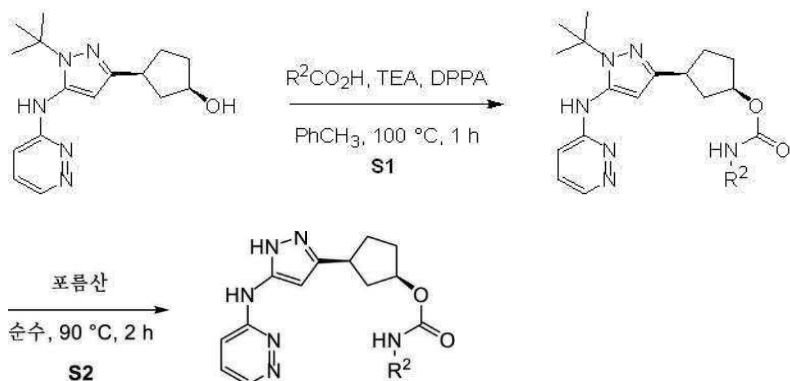
[0849]

실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
4J	 (1R,3S)-3-(3-(피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트	2-클로로-피리미딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 - 8.36 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	345.1 [M+H] <sup>+</sup>
4K	 (1R,3S)-3-(3-(피리다진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트	4-클로로-피리다진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.10 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	345.0 [M+H] <sup>+</sup>
4L	 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸-6-(메틸설포닐)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트	일반적 절차 4에 의해 3-브로모-2-메틸-6-(메틸설포닐)피리딘으로부터 제조됨	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.07 (br s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.53 - 2.50 (m, 3H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.73 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	436.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0850]

[0851]

일반적 절차 5



[0852]

[0853]

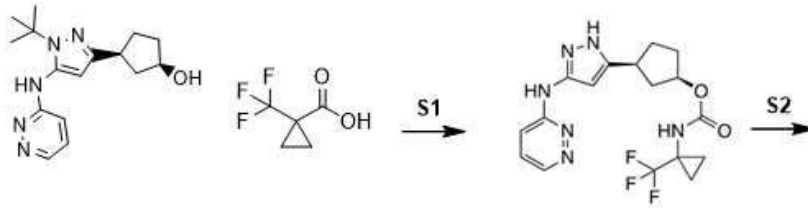
[0854]

DPPA = 디페닐포스포릴 아지드; TEA = 트리메틸아민; PhCH<sub>3</sub> = 톨루엔

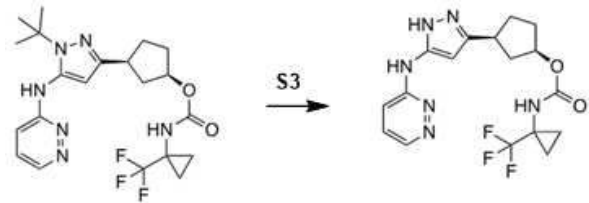
[0855]

실시예 5: (1R,3S)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트

[0856] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 5에 따라 제조되었다.



[0857]

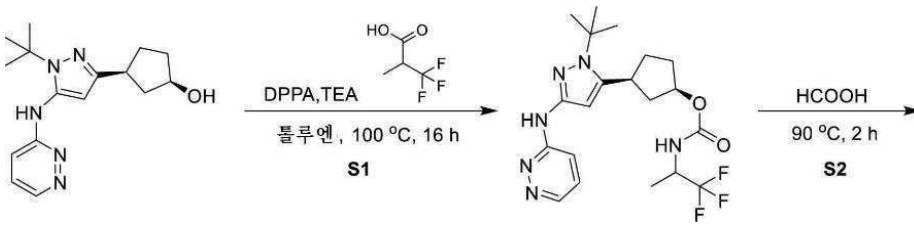


[0858]

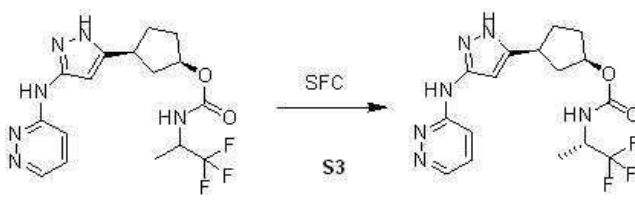
[0859] 단계 1: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트. 톨루엔(5 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산(100 mg, 0.65 mmol), 트리에틸아민(0.11 mL, 0.78 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(0.15 mL, 0.71 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 (1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로펜탄올(실시예 2의 방법, 단계 3에 의해 제조됨)(391 mg, 1.30 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 추가 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-60% 에틸 아세테이트 : 석유 에테르)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트(120 mg, 41%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 453.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0860] 단계 2: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트. 포름산(2 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트(100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(20-45%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 D로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)카르바메이트(30 mg, 34%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 397.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.20 - 1.18 (m, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 2H).

[0861] 실시예 5A: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((*S*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트



[0862]



[0863]

[0864] 단계 1: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트. 톨루엔(5 mL) 중 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로판산(150 mg, 1.06 mmol), 트리에

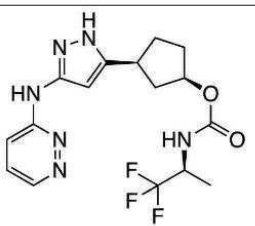
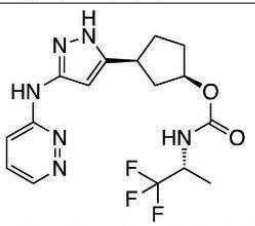
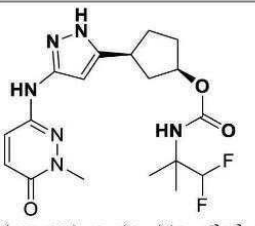
틸아민(0.18 mL, 1.27 mmol) 및 디페닐포스포릴아지드(0.25 mL, 1.16 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 가열하고, 이어서 (1*R*,3*S*)-3-[1-*tert*-부틸-5-(피리다진-3-일아미노)피라졸-3-일]시클로헥탄올(318 mg, 1.06 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 100 °C에서 추가 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트(130 mg, 28%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 441.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0865] 단계 2: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트. 포름산(2.67 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트(130 mg, 0.3000 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 암모늄 하이드록사이드를 첨가하여 pH = 8로 조정했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0 내지 6% 메탄올)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트(80 mg, 71%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0866] 단계 3: (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 ((*S*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트. 표제 화합물 (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트(80 mg, 0.21 mmol)를 0.1% 암모늄 하이드록사이드-40% 에탄올-이산화탄소를 사용하는 정제 절차 T(SFC 분리)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로헥텐 ((*S*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트(25.5 mg, 31%)(피크 1, 체류 시간 = 4.454 분)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 385.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.97 (br s, 1 H), 9.53 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 3H). 1.22 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0867]

아래 표 J에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 5에 따라 합성되었다.

표 J. 일반적 절차 5 및 실시예 5 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
5A*	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트</p>	3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로판산	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1 1.97 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	385.0 [M+H] <sup>+</sup>
5B*	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리다진-3-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)카르바메이트</p>	3,3,3-트리플루오로-2-메틸-프로판산	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1 1.96 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.50 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	385.1 [M+H] <sup>+</sup>
5C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트</p>	3,3-디플루오로-2,2-디메틸프로판산	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 1 1.93 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 6.84 - 6.82 (m, 1H), 6.34 - 6.05 (m, 2H), 5.0 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.07 - 3.0 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.0 - 1.91 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.23 (s, 6H).	411.0 [M+H] <sup>+</sup>

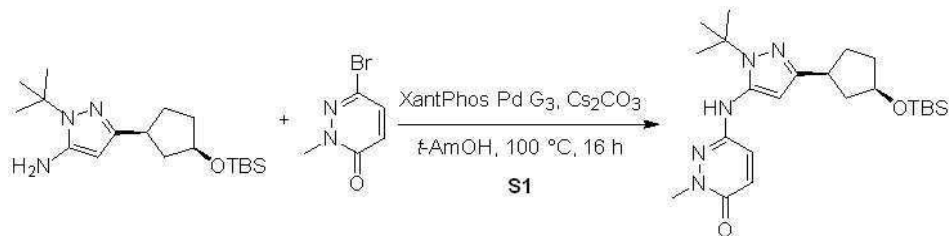
[0868]

\*실시예 5A, 5B: 임의로 지정된 카르바메이트 *N*-치환기의 입체화학적 배열

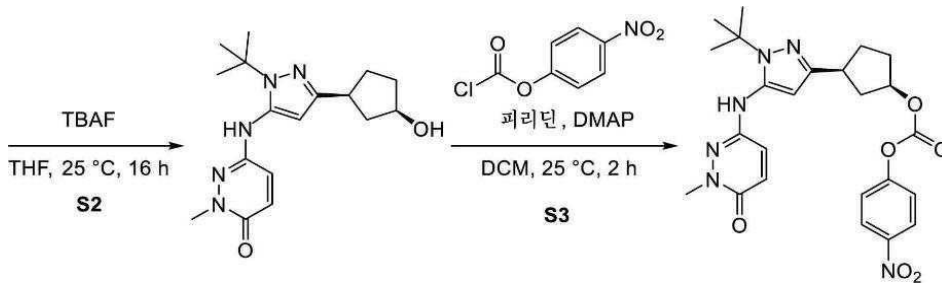
[0869]

[0870]

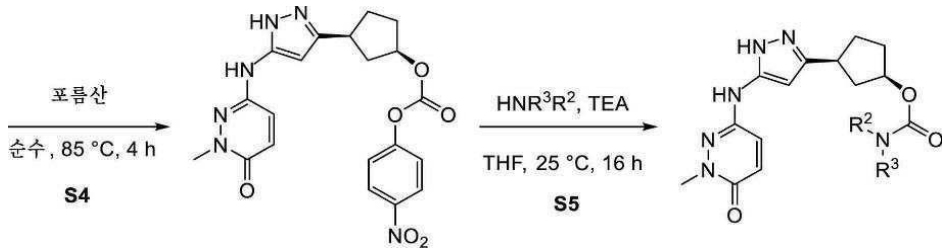
**일반적 절차 6**



[0871]



[0872]

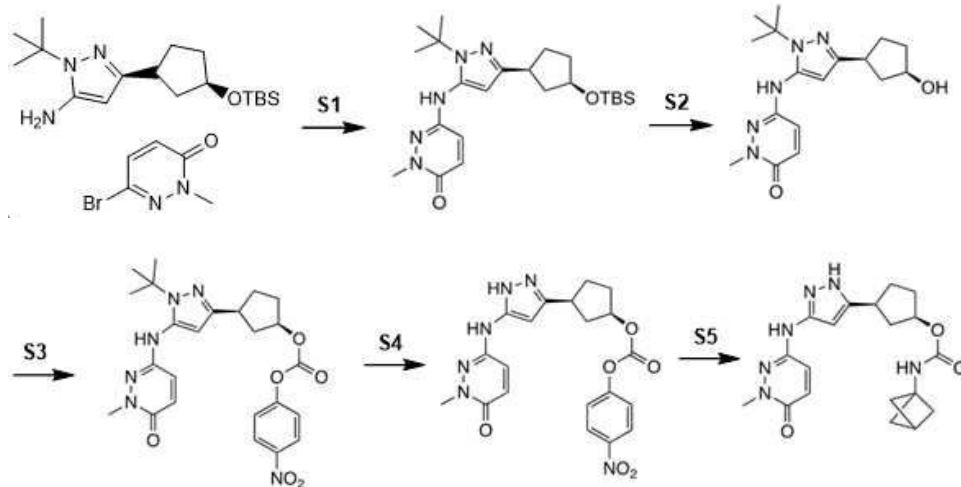


[0873]

[0874] TBAF = 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드; THF = 테트라히드로푸란; TBS = *tert*-부틸디메틸실릴; DCM = 디클로로메탄; TEA = 트리메틸아민; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; XantPhos Pd G3 = [(4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; *t*-AmOH = *tert* 아밀 알코올(2-메틸부탄-2-올)

[0875] **실시예 6: (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 비스클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**

[0876] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 6에 따라 제조되었다.



[0877]

[0878]

[0879] **단계 1: 6-((1-*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-온.** 6-브로모-2-메틸-3(2*H*)-피리다진은 PCT 공개 WO 202157652의 실시예 11에 제공된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0880] 2-메틸-2-부탄올(20 mL) 중 1-(*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-아민(1.38 g, 4.1 mmol), 6-브로모-2-메틸-3(2*H*)-피리다진(975 mg, 4.9 mmol), 세슘 카르보네이트(3.99 g, 12 mmol) 및 [(4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(815 mg, 0.82 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-50% (25% 메탄올 : 75% 이소프로필알세테이트) : 헵탄)로 정제하여 6-((1-*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-온(854 mg, 47%)을 얻었다. LCMS (ESI, *m/z*): 446.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0881] **단계 2: 6-((1-*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-**

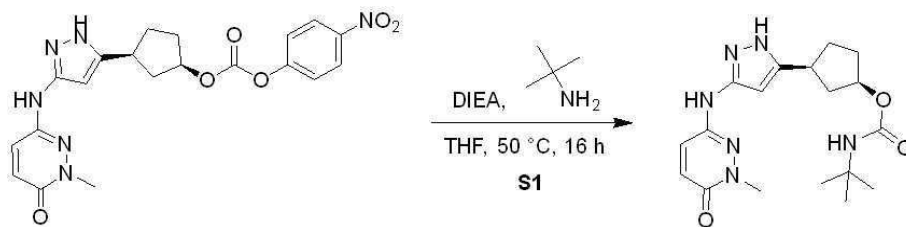
은. 테트라히드로푸란(5 mL) 중 6-((1-(*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-온(854 mg, 1.9 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄플루오라이드(테트라히드로푸란 중 1.0 M, 2.3 mL, 2.3 mmol)를 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-70% (25% 메탄올 : 75% 이소프로필아세테이트) : 헥산)로 정제하여 6-((1-(*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-온(595 mg, 92%)을 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 332.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0882] 단계 3: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트. 디클로로메탄(18 mL) 중 6-((1-(*tert*-부틸)-3-((1*S*,3*R*)-3-히드록시시클로펜틸)-1*H*-피라졸-5-일)아미노)-2-메틸피리다진-3(2*H*)-온(595 mg, 1.8 mmol)의 용액에 4-니트로페닐클로로포름레이트(470 mg, 2.3 mmol), 피리딘(380 μL, 4.7 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(22 mg, 0.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-50% (25% 메탄올 : 75% 이소프로필아세테이트) : 헥산)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(714 mg, 80%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 497.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0883] 단계 4: (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트. 포름산(1 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(66.1 mg, 0.13 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 감압하에 농축했다. (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 함유하는 미정제 잔류물을 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용했다.

[0884] 단계 5: (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트. 테트라히드로푸란(1.3 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(57 mg, 0.13 mmol)의 용액에 트리에틸아민(70 μL, 0.52 mmol) 및 비시클로[1.1.1]헵탄-1-아민 하이드로클로라이드((65 mg, 0.52 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세토니트릴 중 0.1% 포름산을 사용하는 정제 절차 H로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트(12.3 mg, 25%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 385.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.90 (br, s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.87 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 1H).

[0885] 실시예 6C: (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트

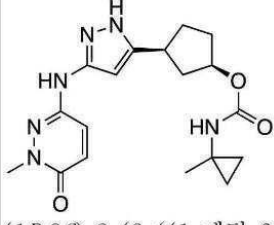
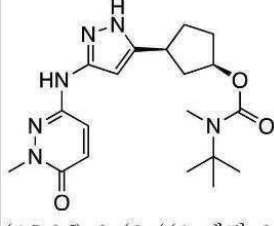
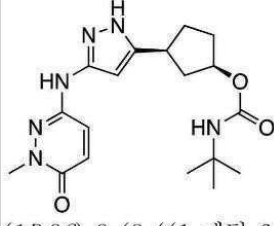


[0886] 테트라히드로푸란(15 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(950 mg, 2.16 mmol)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.4 g, 10.79 mmol) 및 *tert*-부틸아민(315.5 mg, 4.31 mmol)을 첨가했다. 반응물을 50 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0 내지 5% 메틸알코올)로 정제하여 미정제물(200 mg)을 얻었다. 미정제 생성물을 물-아세토니트릴(30 - 60%) 중 0.05% 암모늄하이드록사이드 및 10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 U로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 *tert*-부틸카르바메이트(105 mg, 18%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 375.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.91 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H),

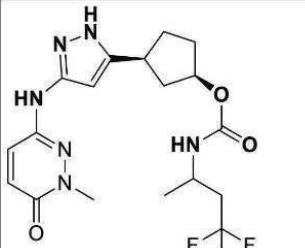
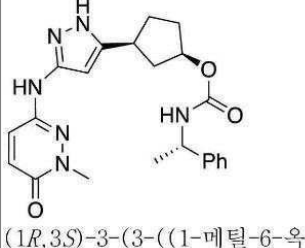
7.30 (br d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 3H), 1.21 (s, 9H).

[0888]

아래 표 K에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 6에 따라 합성되었다.

표 K. 일반적 절차 6 및 실시예 6 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
6A	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>	<i>N</i> -메틸 <i>tert</i> -부틸아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.93 (br, s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).	389.2 [M+H] <sup>+</sup>
6B	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸(메틸)카르바메이트</p>	<i>N</i> -메틸 <i>tert</i> -부틸아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.93 (br, s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).	389.2 [M+H] <sup>+</sup>
6C	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로펜틸 <i>tert</i>-부틸카르바메이트</p>	<i>N</i> -메틸 <i>tert</i> -부틸아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.90 (br, s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.04 (p, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).	375.2 [M+H] <sup>+</sup>

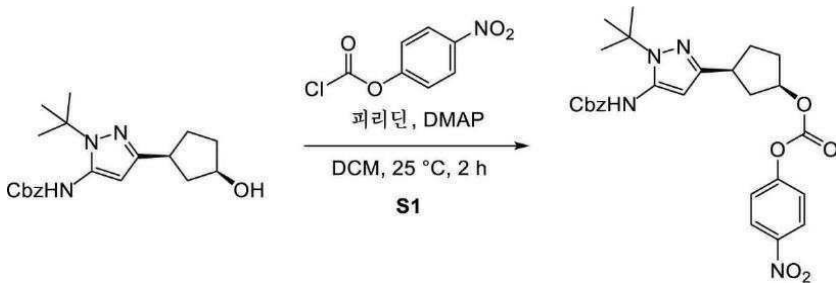
[0889]

표 K. 일반적 절차 6 및 실시예 6 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
6D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4,4,4-트리플루오로부탄-2-일)카르바메이트</p>	4,4,4-트리플루오로부탄-2-아민 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.94 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.01 - 5.0 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 3H), 2.0 - 1.80 (m, 2H), 1.74 - 1.70 (m, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 3H).	429.1 [M+H] <sup>+</sup>
6E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((S)-1-페닐에틸)카르바메이트</p>	일반적 절차 6에 의해 (S)-1-페닐에탄-1-아민으로부터 제조됨	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.91 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.27 (m, 5H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	423.2 [M+H] <sup>+</sup>

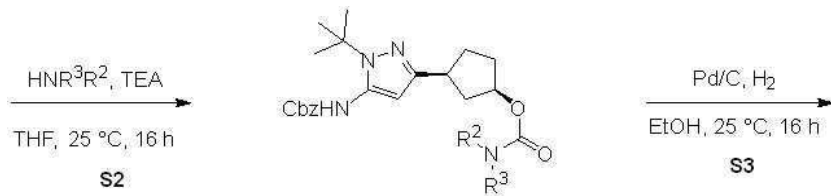
[0890]

[0891]

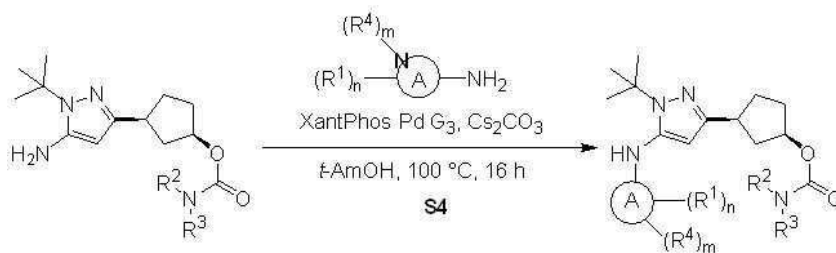
일반적 절차 7



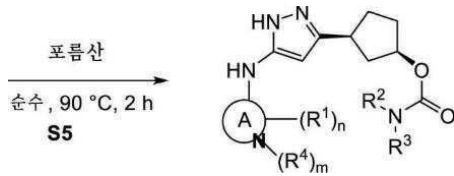
[0892]



[0893]



[0894]



[0895]

[0896]

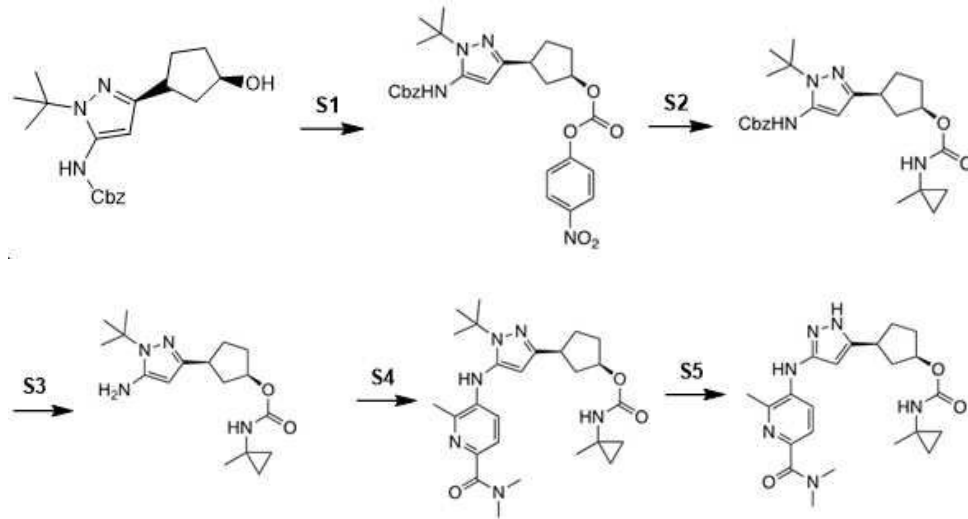
DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; XantPhos Pd G3 = [(4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; TEA = 트리메틸아민; Cbz = 카르복시벤질; THF = 테트라히드로푸란; EtOH = 에탄올; t-AmOH = tert 아밀 알코올(2-메틸부탄-2-올); DCM = 디클로로메탄

[0897]

**실시예 7: (1R,3S)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트**

[0898]

표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 7에 따라 제조되었다.



[0899]

[0900]

[0901]

**단계 1: 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트.** 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트는 PCT 공개 WO 202157652의 합성 중간체의 제조에 제공된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0902]

디클로로메탄(14 mL) 중 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(500 mg, 1.4 mmol)의 용액에 4-니트로페닐클로포르메이트(367 mg, 1.8 mmol), 피리딘(290  $\mu$ L, 3.6 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(17 mg, 0.14 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-30% (25% 메탄올 : 75% 이소프로필아세테이트) : 헵탄)로 정제하여 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(730 mg, 100%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 523.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0903]

**단계 2: 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((1-메틸시클로프로필)카르바모일)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트.** 테트라히드로푸란(16 mL) 중 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(730 mg, 1.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민(890  $\mu$ L, 6.4 mmol) 및 1-메틸시클로프로판아민 하이드로클로라이드(706 mg, 6.4 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-80% 이소프로필아세테이트 : 헵탄)로 정제하여 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((1-메틸시클로프로필)카르바모일)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(635 mg, 99%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 455.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0904]

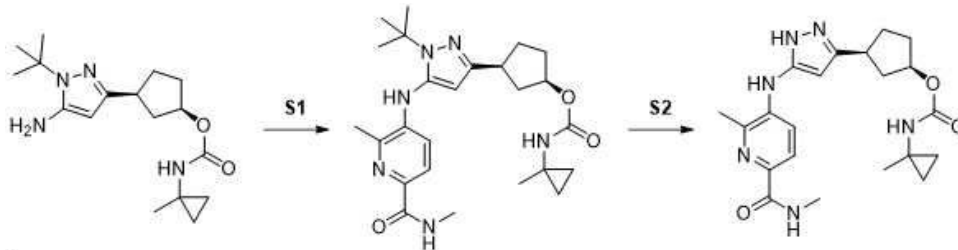
**단계 3: (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트.** 에탄올(10 mL) 중 벤질 (1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((1-메틸시클로프로필)카르바모일)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(656 mg, 1.4 mmol) 및 탄소 담지 팔라듐(5 wt%, 614 mg, 0.29 mmol)의 용액을 수소 분위기(15 psi)하에 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 그다음 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여

(1*R*,3*S*)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(471 mg, 100%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 321.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0905] **단계 4: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트.** 2-메틸-2-부탄올(800  $\mu$ L) 중 (1*R*,3*S*)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(52 mg, 0.16 mmol), 5-브로모-*N,N*,6-트리메틸피콜린아미드(43 mg, 0.18 mmol), 세슘 카르보네이트(157 mg, 0.48 mmol) 및 [(4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(32 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-90% (25% 메탄올 : 75% 이소프로필아세테이트) : 헥산)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(40.4 mg, 52%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0906] **단계 5: (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트.** 포름산(1 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(40 mg, 0.084 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴 중 0.1% 포름산을 사용하는 정제 절차 I로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(17 mg, 46%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 427.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.90 (br, s, 1H), 8.15 (br, s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.63 - 0.51 (m, 2H), 0.55 - 0.42 (m, 2H).

[0907] **실시예 7A: (1*R*,3*S*)-3-(5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트**



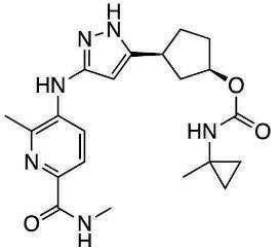
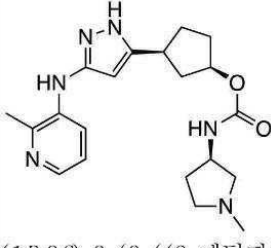
[0908]

[0909] **단계 1: (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트.** 2-메틸-2-부탄올(860  $\mu$ L) 중 (1*R*,3*S*)-3-(5-아미노-1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(52 mg, 0.16 mmol), 5-브로모-*N*,6-디메틸피콜린아미드 (44 mg, 0.19 mmol), 세슘 카르보네이트(157 mg, 0.48 mmol) 및 [(4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔텐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트(32 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 0-100% 이소프로필아세테이트 : 헥산)로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(40.4 mg, 54%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

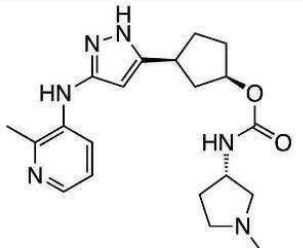

[0910] **단계 2: (1*R*,3*S*)-3-(5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트.** 포름산(1 mL) 중 (1*R*,3*S*)-3-(1-(*tert*-부틸)-5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(40 mg, 0.086 mmol)의 용액을 90 °C에서 2 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴 중 0.1% 포름산을 사용하는 정제 절차 H로 정제하여 (1*R*,3*S*)-3-(5-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1*H*-피라졸-3-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트(16 mg, 44%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *m/z*): 413.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.26 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d,

$J = 8.5$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.79 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (s, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (q,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H).

[0911] 아래 표 L1에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 7에 따라 합성되었다.

표 L1. 일반적 절차 7 및 실시예 7 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질(들)	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
7A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트</p>	1-메틸시클로프로판아민 하이드로클로라이드 및 5-브로모-N,6-디메틸-피롤리딘아미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.95 (br, s, 1H), 8.26 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (m, 2H), 0.51 - 0.42 (m, 2H).	413.1 [M+H] <sup>+</sup>
7B	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트</p>	(R)-1-메틸-피롤리딘-3-아민 및 3-브로모-2-메틸-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.79 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 5H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.49 (m, 2H).	385.3 [M+H] <sup>+</sup>

[0912]

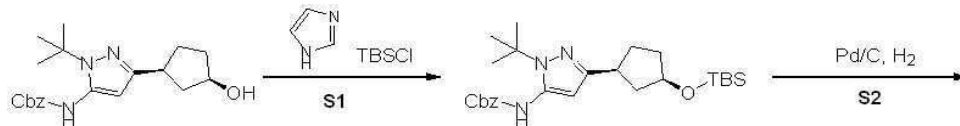
표 L1. 일반적 절차 7 및 실시예 7 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질(들)	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
7C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((S)-1-메틸피롤리딘-3-일)카르바메이트</p>	(S)-1-메틸-피롤리딘-3-아민 및 3-브로모-2-메틸피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.79 (br s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 1H), 3.32 (s, 8H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 5H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 4H), 2.08 - 1.83 (m, 3H), 1.78 - 1.08 (m, 5H).	385.2 [M+H] <sup>+</sup>
7D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 ((1S,3S)-3-히드록시시클로부틸)카르바메이트</p>	(1S,3S)-3-(tert-부틸디메틸실릴)옥시-시클로부탄아민 및 3-브로모-2-메틸피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.80 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 7.82 - 7.81 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 1H), 3.03 - 2.99 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.02 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.74 - 1.58 (m, 5H).	372.1 [M+H] <sup>+</sup>

[0913]

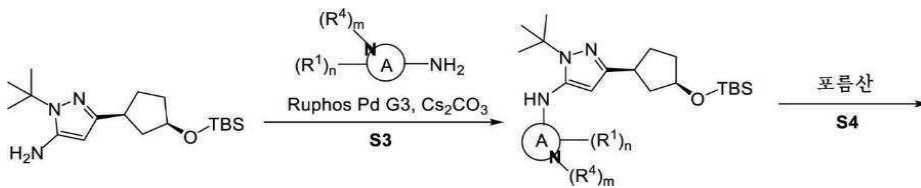
[0914]

일반적 절차 8

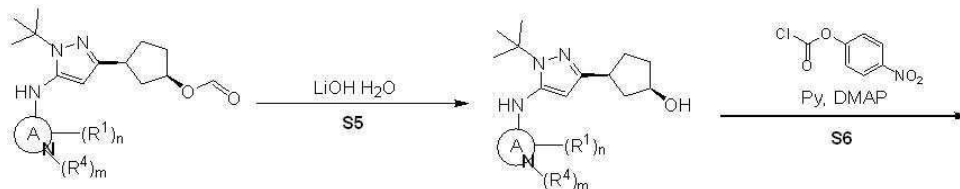
[0915]



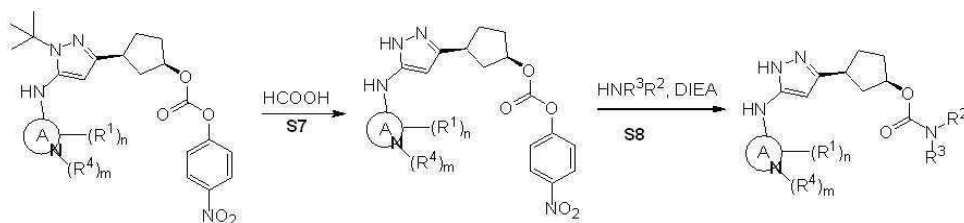
[0916]



[0917]



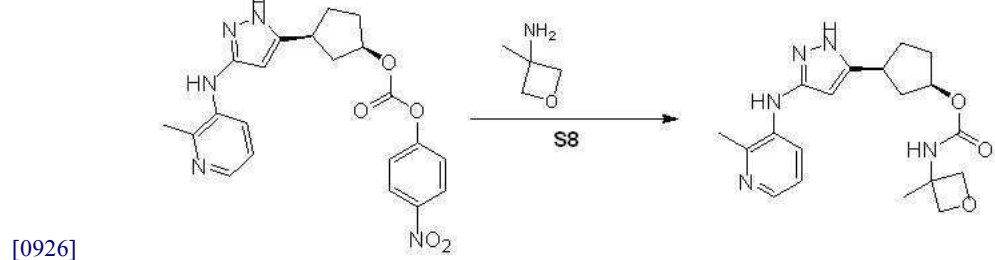
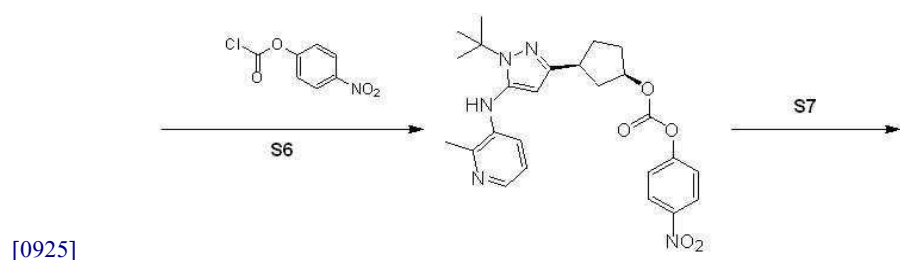
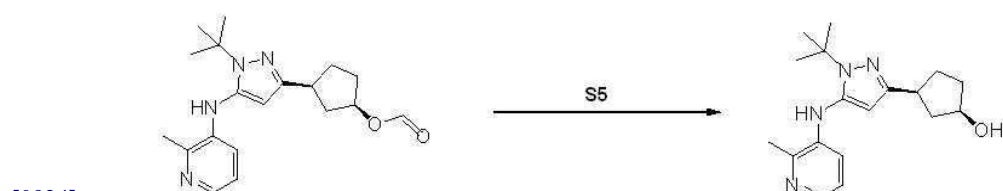
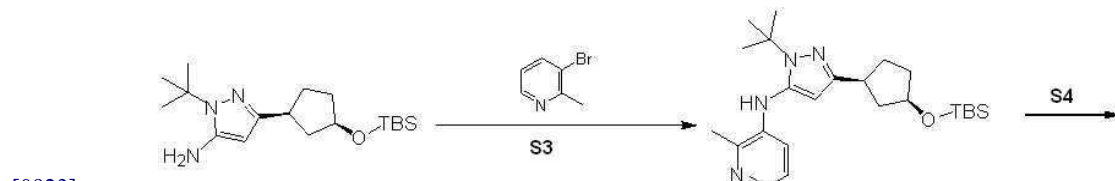
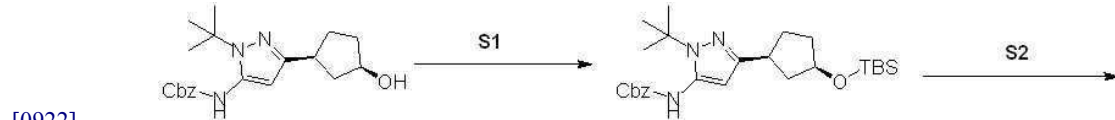
[0918]



[0919] Py = 피리딘; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; RuPhos Pd G3 = (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; TBSCl = *tert*-부틸디메틸클로로실란

[0920] **실시예 8. (1R,3S)-3-(3-((6-(디메틸카르바모일)-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (1-메틸시클로프로필)카르바메이트**

[0921] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 8에 따라 제조되었다.



[0927] **단계 1: 벤질 (1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트.** 0 °C에서 디클로로메탄(80 mL) 중 벤질 *N*-[2-*tert*-부틸-5-[(1S,3R)-3-히드록시시클로펜틸]피라졸-3-일]카르바메이트(중간체 C) (5.0 g, 13.99 mmol) 및 이미다졸(3.81 g, 55.95 mmol)의 용액에, *tert*-부틸디메틸클로로실란(3.16 g, 20.98 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. TLC(석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트, *R<sub>f</sub>* = 0.5)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 생성된 용액을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 40 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 농축하여 미정제물을 얻었고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 (1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(5.7 g, 86.4%)를 얻었다. LCMS (ES-API, *M/Z*): 472.2 [*M*+H]<sup>+</sup>.

[0928] **단계 2: 1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-아민.** 에틸 아세테이트(40 mL) 및 테트라히드로푸란(20 mL) 중 벤질 (1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(5.7 g, 12.08 mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 2.57 g)을 첨

가했다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축하여 1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-아민(3.6 g, 88.3%)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 338.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0929] **단계 3: N-(1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)-2-메틸피리딘-3-아민.** 1,4-디옥산(10 mL) 중 1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-아민(500 mg, 1.48 mmol)의 용액에 3-브로모-2-메틸피리딘(509 mg, 2.96 mmol), 세슘 카르보네이트(1447.8 mg, 4.44 mmol) 및 (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(ii) 메탄설폰네이트(123.9 mg, 0.15 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하고 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 N-(1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)-2-메틸피리딘-3-아민(600 mg, 94.5%)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 429.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0930] **단계 4: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 포르메이트.** 포름산(8.0 mL, 212.04 mmol) 중 N-(1-(tert-부틸)-3-((1S,3R)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)-2-메틸피리딘-3-아민(300 mg, 0.70 mmol)의 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 농축하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 포르메이트(220 mg, 91.8%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 343.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0931] **단계 5: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄올.** 메탄올(10 mL) 및 물(5 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 포르메이트(220.0 mg, 0.64 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 수화물(81.0 mg, 1.93 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄올(195 mg, 96.5%)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 315.0 [M+H]<sup>+</sup>.

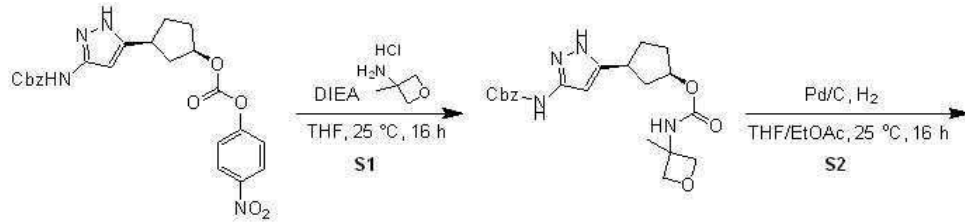
[0932] **단계 6: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트.** 디클로로메탄(10 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜탄올(85.0 mg, 0.27 mmol) 및 4-니트로페닐클로로포르메이트(109.0 mg, 0.54 mmol)의 용액에 피리딘(0.07 mL, 0.81 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(3.3 mg, 0.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 3 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(70.0 mg, 54%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 480.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0933] **단계 7: (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트.** 포름산(5.0 mL, 132.52 mmol) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(200.0 mg, 0.42 mmol)의 용액을 75 °C에서 16 시간 동안 교반하고 농축하여 미정제 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(150 mg, 85%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 424.0 [M+H]<sup>+</sup>.

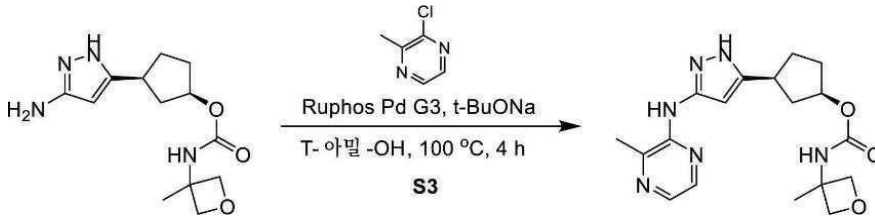
[0934] **단계 8: (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트.** 테트라히드로푸란(5 mL) 중 3-메틸옥세탄-3-아민 하이드로클로라이드((65.7 mg, 0.53 mmol)의 용액에 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(150.0 mg, 0.35 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.19 mL, 1.06 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(5 - 35%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 J로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(16.2 mg, 12.2%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.90 (br, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.79 - 1.57 (m, 3H), 1.47 (s, 3H). LCMS (ES-API, M/Z): 372.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0935] **실시예 8B: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바**

**메이트**



[0936]



[0937]

[0938]

**단계 1: (1R,3S)-3-(3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트.** 테트라히드로푸란(40 mL) 중 벤질 (5-((1S,3R)-3-((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로펜틸)-1H-피라졸-3-일)카르바메이트(4.0 g, 8.58 mmol), 3-메틸옥세탄-3-아민 하이드로클로라이드(1.6 g, 12.86 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(4.48 mL, 25.73 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 10% 수성 소듐 하이드록사이드(20 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0 내지 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(2.1 g, 58%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 415.4 [M+H]<sup>+</sup>.

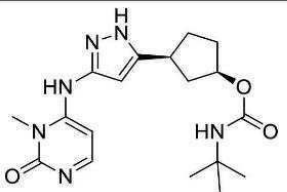
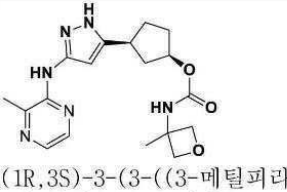
[0939]

**단계 2: (1R,3S)-3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트.** 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(1.0 g, 2.41mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 0.5 g)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(1.0 g, 99%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 281.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0940]

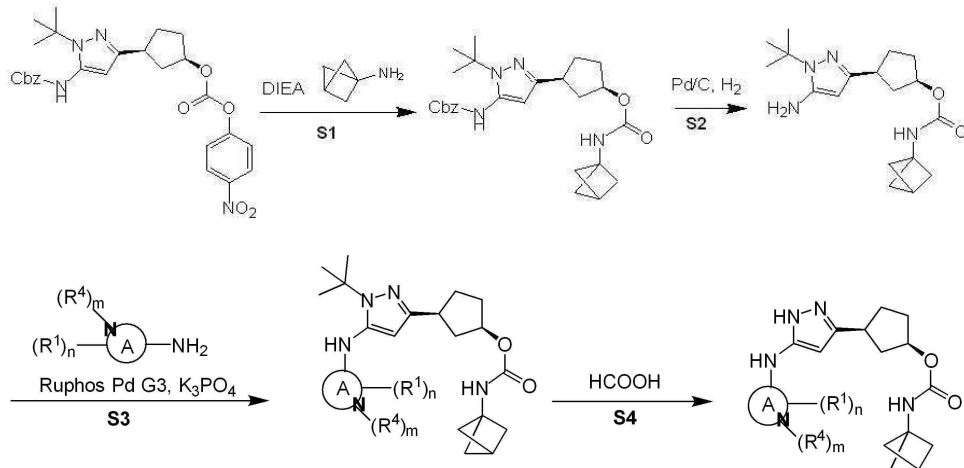
**단계 3: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트.** 2-메틸-2-프로판올(5 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(100 mg, 0.36 mmol), 2-클로로-3-메틸피라진(50 mg, 0.39 mmol), 소듐 tert-부톡사이드(69 mg, 0.71 mmol) 및 [9-[디시클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]-5-포스파닐]-8-아자-94-팔라다트리시클로[8.4.0.02,7]테트라데카-1(10),2(7),3,5,11,13-헥사엔-9-일] 메탄설포네이트(30 mg, 0.04 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 4 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 그 다음 미정제물을 분취용 TLC(석유 에테르 중 100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 미정제물(20 mg)을 얻었고, 이를 물-아세토니트릴(30 - 60%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 R로 추가로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트(18.8 mg, 15%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 373.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.56 - 4.55 (m, 2H), 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.04 - 1.83 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).

[0941] 아래 표 L2에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 8에 따라 합성되었다.

표 L2. 일반적 절차 8 및 실시예 8 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질(들)	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
8A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	2,4-디클로로 피리미딘 및 2-메틸프로판-2-아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.91 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 - 5.96 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 5H), 1.20 (m, 9H).	375.3 [M+H] <sup>+</sup>
8B	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피라진-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>	2-클로로-3-메틸피라진 및 3-메틸옥세탄-3-아민 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.17 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).	373.0 [M+H] <sup>+</sup>

[0942]

[0943] **일반적 절차 9**



[0944]

[0945]

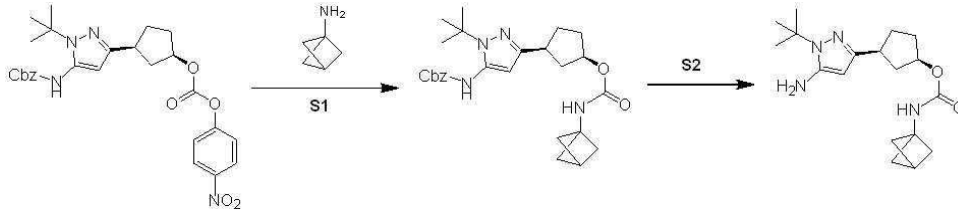
[0946]

DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; RuPhos Pd G3 = (2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트

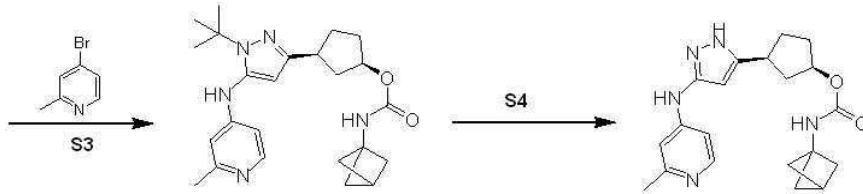
[0947]

**실시예 9. (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비스클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**

[0948] 표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 9에 따라 제조되었다.



[0949]



[0950]

[0951] **단계 1: (1R,3S)-3-(5-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 테트라히드로푸란(80 mL) 중 (4-니트로페닐) [(1R,3S)-3-[5-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-tert-부틸-피라졸-3-일]시클로펜틸] 카르보네이트(8100 mg, 15.5 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(8.1 mL, 46.5 mmol) 및 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민;하이드로클로라이드((2781 mg, 23.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 25-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(5-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(5000 mg, 69.1%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 467.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0952]

**단계 2: (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 에틸 아세테이트(40 mL) 및 테트라히드로푸란(20 mL) 중 (1R,3S)-3-(5-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(4.0 g, 8.57 mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 1.82 g)을 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축하여 미정제 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(2.3 g, 80.7%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.48 (s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 3.79 (br, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.53 - 2.48 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.03 (br s, 6H), 1.91 - 1.86 (m, 3H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (s, 9H). LCMS (ES-API, M/Z): 333.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0953]

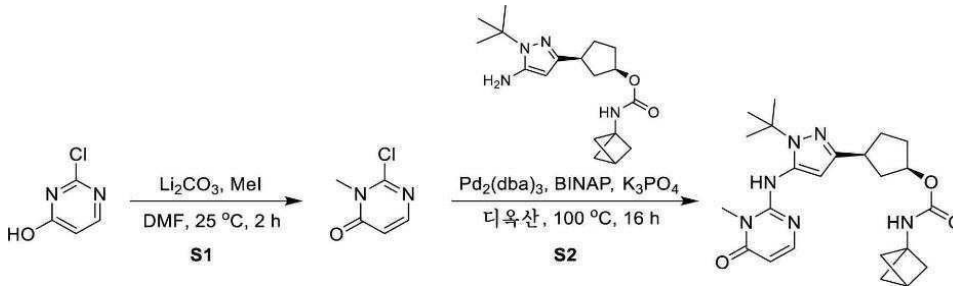
**단계 3: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 2-메틸-2-부탄올(4 mL) 중 of (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(50.0 mg, 0.15 mmol), 4-브로모-2-메틸피리딘(0.02 mL, 0.1800 mmol), 포타슘 포스페이트(96 mg, 0.45 mmol) 및 (2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(ii) 메탄설포네이트(12.6 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 N<sub>2</sub>하에 교반하고 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(55 mg, 86.3%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 424.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0954]

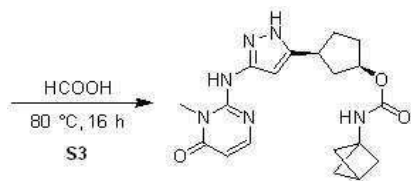
**단계 4: (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 포름산(1.0 mL, 26.5 mmol) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((3-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(40.0 mg, 0.09 mmol)의 용액을 60 °C에서 16 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(20-50%) 중 0.225% 포름산을 사용하는 정제 절차 K로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(4.5 mg, 12.3%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.08 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.89

(br s, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 3H). LCMS (ES-API, M/Z): 368.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0955] **실시예 9A: (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트**



[0956]



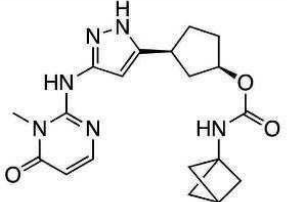
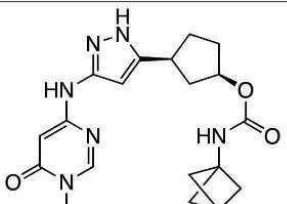
[0957]

[0958] **단계 1: 2-클로로-3-메틸-피리미딘-4-온.** N,N-디메틸폼아미드(10 mL) 중 2-클로로피리미딘-4-올(500 mg, 3.83 mmol)의 용액에 리튬 카르보네이트(570 mg, 7.66 mmol) 및 아이오도메탄(0.48 mL, 7.66 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL) 및 물(10 mL)로 추출하고, 염수(3 x 30 mL)로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-클로로-3-메틸-피리미딘-4-온(300 mg, 54%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H).

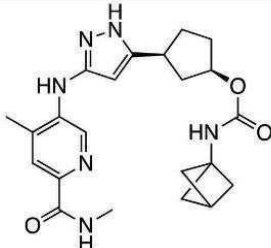
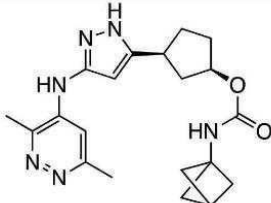
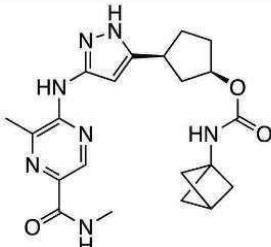
[0959] **단계 2: (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트.** 1,4-디옥산(10 mL) 중 (1R,3S)-3-(5-아미노-1-(tert-부틸)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트(300 mg, 0.90 mmol), 2-클로로-3-메틸-피리미딘-4-온(196 mg, 1.35 mmol), 포타슘 포스페이트(575 mg, 2.71 mmol), (R)-(+)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(56 mg, 0.09 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(50 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응물에 메탄올(10 mL)을 첨가하고 혼합물을 여과했다. 여액을 감압하에 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트(113 mg, 28%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 441.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0960] **단계 3: (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트.** 폼산(5 mL) 중 (1R,3S)-3-(1-(tert-부틸)-5-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-3-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트(113 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하고 잔류물을 물-아세트ونی트릴(30 - 60%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드 및 10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 N으로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트(38 mg, 38%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 385.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.2 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 1.55 (m, 11H).

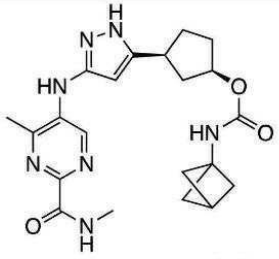
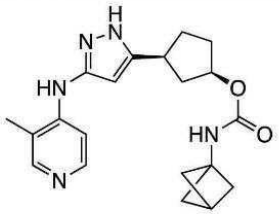
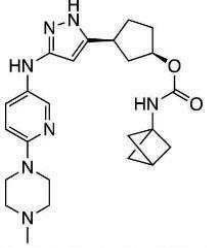
[0961] 아래 표 M에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 9에 따라 합성되었다.

표 M. 일반적 절차 9 및 실시예 9 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
9A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥탄-1-일카르바메이트</p>	2-클로로-3-메틸-피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.20 - 12.00 (m, 1H), 11.73 (s, 0.5H), 9.14 (s, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.26 (s, 0.5H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1H), 3.41 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 10H).	385.1 [M+H] <sup>+</sup>
9B	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥탄-1-일카르바메이트</p>	6-클로로-3-메틸-피리미딘-4(3H)-온	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.01 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.57 (m, 10H).	385.1 [M+H] <sup>+</sup>

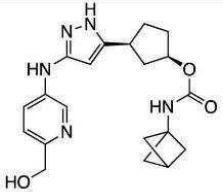
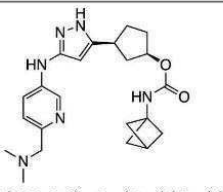
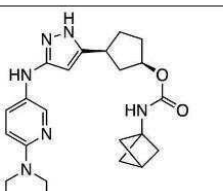
[0962]

표 M. 일반적 절차 9 및 실시예 9 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
9C	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((4-메틸-6-(메틸카르바모일)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥센틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	5-브로모-N,4-디메틸-피리딘-2-카르복사미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.98 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.40 - 8.39 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.12 - 3.00 (m, 1H), 2.78 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.35 - 2.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 10H).	425.4 [M+1]
9D	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3,6-디메틸피리다진-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥센틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	4-클로로-3,6-디메틸-피리다진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.63 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.78 (m, 8H), 1.72 - 1.62 (m, 2H).	383.1 [M+H] <sup>+</sup>
9E	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-5-(메틸카르바모일)피리다진-2-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥센틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	5-클로로-N,6-디메틸-피리다진-2-카르복사미드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.16 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.28 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 4H).	448.1 [M+Na] <sup>+</sup>

[0963]

표 M. 일반적 절차 9 및 실시예 9 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
9F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-메틸-2-(메틸카르바모일)피리미딘-5-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	5-브로모-4-메틸-피리미딘-2-카르복실레이트	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 - 2.49 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 10H).	426.1 [M+H]
9G	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	4-브로모-3-메틸-피리딘 하이드로클로라이드	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.89 (br s, 6H), 1.77 - 1.60 (m, 3H).	368.1 [M+H]
9H	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트</p>	1-(5-브로모-피리딘-2-일)-4-메틸-피페라진	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 8H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 10H).	452.3 [M+H] <sup>+</sup>

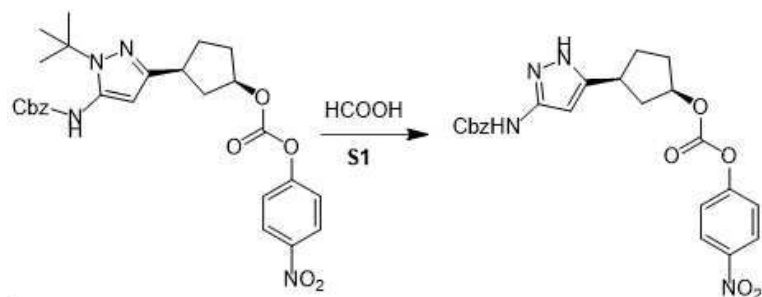
[0964]

표 M. 일반적 절차 9 및 실시예 9 화합물				
실시예	구조/이름	출발 물질	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
9I	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-(히드록시메틸)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헵털 비스클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트</p>	(5-브로모-2-피리딜)-메탄올	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.99 - 1.76 (m, 10H).	384.3 [M+H] <sup>+</sup>
9J	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-((디메틸아미노)메틸)피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헵털 비스클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트</p>	1-(5-브로모-2-피리딘-3-일)- <i>N,N</i> -디메틸-메탄아민	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.78 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.34 (br s, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.89 - 1.59 (m, 10H).	411.1 [M+H] <sup>+</sup>
9K	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((6-모르폴리노피리딘-3-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헵털 비스클로[1.1.1]헵탄-1-일카르바메이트</p>	5-브로모-2-플루오로-피리딘	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.59 (br s, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 3.01 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.58 (m, 10H).	439.2 [M+H] <sup>+</sup>

[0965]

[0966]

일반적 절차 10



[0967]



[0968]

[0969]

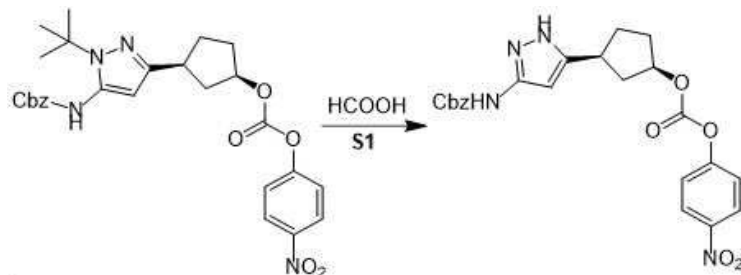
Cbz = 카르복시벤질; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; t-Bu-XPhos Pd G3 = [(2-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-트라이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄설포네이트

[0970]

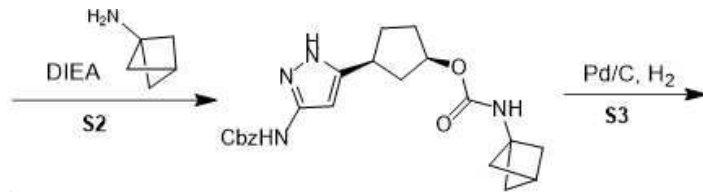
**실시예 10. (1R,3S)-3-(3-((4-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**

[0971]

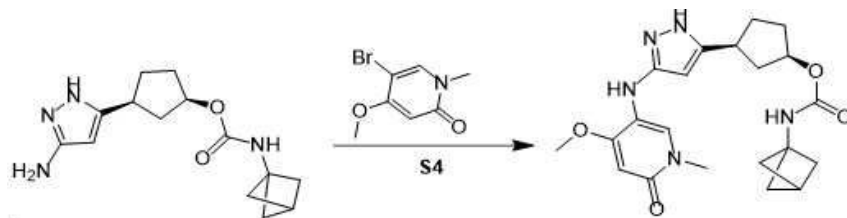
표제 화합물은 아래 기재된 일반적 절차 10에 따라 제조되었다.



[0972]



[0973]



[0974]

[0975]

DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0976]

**단계 1: 벤질 (5-((1S,3R)-3-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-3-일)카르바메이트.** 포름산(30 mL, 795.13 mmol) 중 벤질 (1-(*tert*-부틸)-3-((1S,3R)-3-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(4.0 g, 7.65 mmol)의 용액을 75 °C에서 16 시간 동안 교반하고 농축하여 미정제 벤질 (5-((1S,3R)-3-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-3-일)카르바메이트(3.0 g, 84%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 467.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0977]

**단계 2: 벤질 (3-((1S,3R)-3-((비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바모일)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트.** 테트라히드로푸란(20 mL) 중 벤질 (5-((1S,3R)-3-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-3-일)카르바메이트(3.0 g, 6.43 mmol)의 용액에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민;하이드로클로라이드((1.5 g, 12.86 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.4 mL, 19.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 (3-((1S,3R)-3-((비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바모일)옥시)시클로헥틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(2.3 g, 87.1%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 411.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0978]

**단계 3: (1R,3S)-3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 에틸 아세테이트(15 mL) 및 테트라히드로푸란(8 mL) 중 벤질 (3-((1S,3R)-3-((비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바모일)옥시)

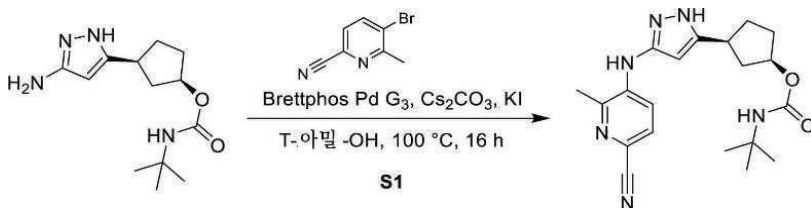
시클로펜틸)-1H-피라졸-5-일)카르바메이트(1.15 g, 2.8 mmol)의 용액에 팔라듐(탄소 담지 10%, 0.60 g,)을 첨가했다. 혼합물을 20 °C에서 16 시간 동안 수소 분위기(15 psi)하에 교반하고 여과했다. 여액을 농축하여 (1R,3S)-3-(3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트(1.10 g)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.08 (br s, 1H), 7.75 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 1.95 - 1.73 (m, 9H), 1.69 - 1.47 (m, 3H). LCMS (ES-API, M/Z): 277.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0979]

**단계 4: (1R,3S)-3-(3-((4-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트.** 2-메틸-2-프로판올(10 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트(150.0 mg, 0.54 mmol), 5-브로모-4-메톡시-1-메틸-피리딘-2-온(142.0 mg, 0.65 mmol), 세슘 카르보네이트(530.6 mg, 1.63 mmol) 및 t-BuXPhos Phos 팔라듐(II) 비페닐-2-아민 메실레이트(43.0 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 질소하에 16 시간 동안 교반하고 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0-10% 메탄올)로 먼저 정제한 다음, 물-아세트니트릴(20 - 50%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드-10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 L로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((4-메톡시-1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)카르바메이트(11.6 mg, 5%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.58 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.01 - 2.97 (m, 1H), 2.44 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 7H), 1.68 - 1.65 (m, 3H). LCMS (ES-API, M/Z): 414.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0980]

**실시예 10D: (1R,3S)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트**



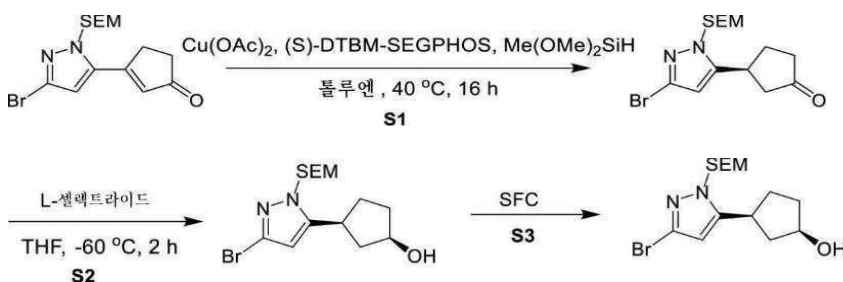
[0981]

[0982]

2-메틸-2-부탄올(6 mL) 중 5-브로모-6-메틸-피리딘-2-카르보닐리트(266 mg, 1.35 mmol), (1R,3S)-3-(3-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(300 mg, 1.13 mmol), 세슘카르보네이트(1101 mg, 3.38 mmol) 및 포타슘 아이오다이드(224 mg, 1.35 mmol)의 혼합물에 [2-(2-아미노페닐)페닐] 메틸설포닐옥시-팔라듐 디시클로헥실-[3,6-디메톡시-2-(2,4,6-트리소프로필페닐)페닐]포스판(102 mg, 0.11 mmol)을 첨가했다. 반응물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0 내지 3% 메틸 알코올)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(110 mg, 25%)를 얻었다. LCMS (ES-API, m/z): 383.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.10 (br s, 1H), 8.27 - 8.24 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.95 (m, 3H), 1.75 - 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).

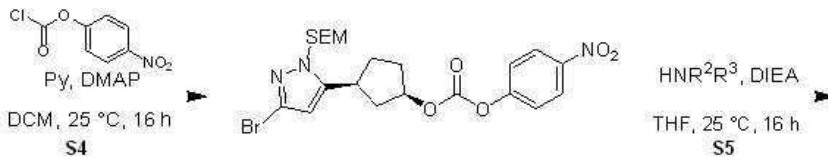
[0983]

**일반적 절차 11**

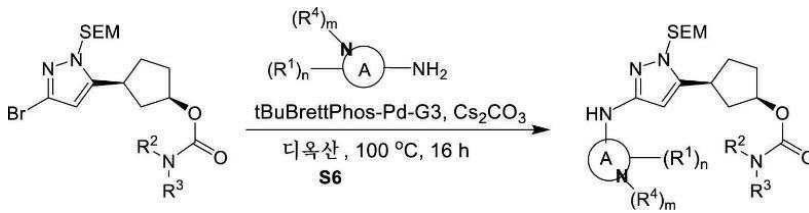


[0985]

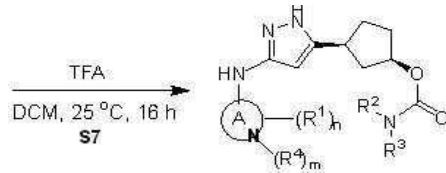
[0986]



[0987]



[0988]



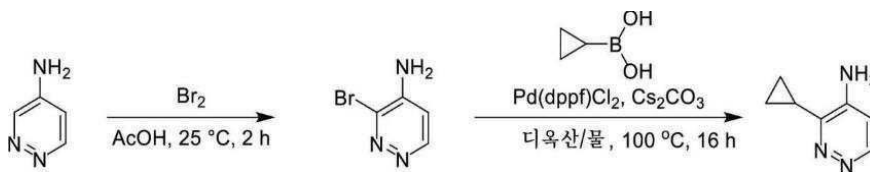
[0989]

SEM = 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸; Ac = 아세틸; (S)-DTBM-SEGPHOS = (S)-(+)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조다이옥솔; Me = 메틸; THF = 테트라히드로퓨란; SFC = 초임계 유체 크로마토그래피; Py = 피리딘; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DCM = 디클로로메탄; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; tBuBrettPhos-Pd-G3 = 2-(디-*tert*-부틸포스피노)-2',4',6'-트리이소프로필-3,6-디메톡시-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; TFA = 트리플루오로아세트산

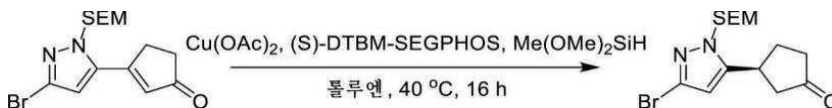
[0990]

**실시예 11: (1R,3S)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트**

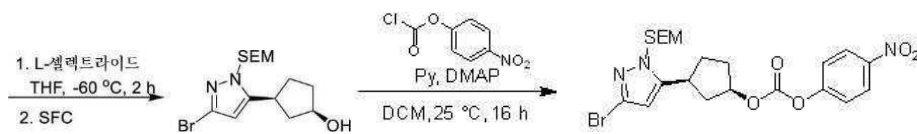
[0991]



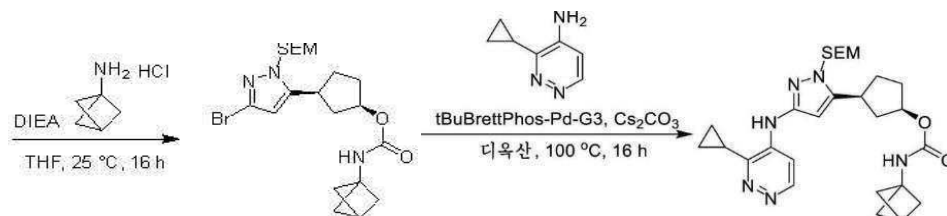
[0992]



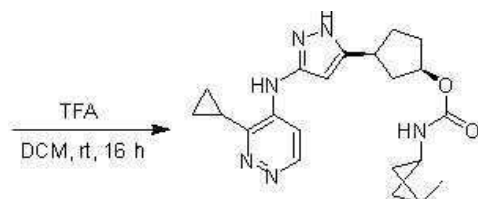
[0993]



[0994]



[0995]



- [0996] AcOH = 아세트산; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센] 디클로로팔라듐(II); Ac = 아세틸; (S)-DTBM-SEGPHOS = (S)-(+)-5,5'-비스[디(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시페닐)포스피노]-4,4'-비-1,3-벤조디옥솔; Me = 메틸; THF = 테트라히드로푸란; SFC = 초임계 유체 크로마토그래피; Py = 피리딘; DMAP = 4-디메틸아미노피리딘; DCM = 디클로로메탄; DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민; tBuBrettPhos-Pd-G3 = 2-(디-*tert*-부틸포스피노)-2',4',6'-트라이소프로필-3,6-디메톡시-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II) 메탄설포네이트; TFA = 트리플루오로아세트산
- [0997] **단계 1: 3-브로모피리다진-4-아민.** 아세트산(50 mL) 중 피리다진-4-아민(5.0 g, 52.58 mmol)의 용액에 브로민(2.42 mL, 47.32 mmol)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 소듐 하이드록사이드(2 M)를 사용하여 pH = 10으로 조정된 다음, 디클로로메탄(3 × 50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-브로모피리다진-4-아민(1.0 g, 11%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.65 (br s, 2H).
- [0998] **단계 2: 3-시클로프로필피리다진-4-아민.** 1,4-디옥산(20 mL) 및 물(4 mL) 중 3-브로모피리다진-4-아민(900 mg, 5.17mmol), 세슘 카르보네이트(6.7 g, 20.69 mmol), 시클로프로필보르산(4.0 g, 46.55 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(380 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 질소 분위기하에 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축하고 미정제 물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 에틸 아세테이트 중 0-10% 메탄올)로 정제하여 3-시클로프로필피리다진-4-아민(400 mg, 57%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.33 (br s, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 4H).
- [0999] **단계 3: (S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온.** 톨루엔 (80 mL) 중 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄-2-엔온(3.0 g, 8.40 mmol), [4-[5-비스(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시-페닐)포스파닐-1,3-벤조디옥솔-4-일]-1,3-벤조디옥솔-5-일]-비스(3,5-디-*tert*-부틸-4-메톡시-페닐)포스판(1.0 g, 0.84 mmol)의 용액에 코퍼(II) 아세테이트(150 mg, 0.84 mmol) 및 디메톡시(메틸)실란(2.18 mL, 16.79 mmol)을 첨가했다. 반응물을 40 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 혼합물에 물(20 mL)에 이어서, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(5 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M)를 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트(2 × 50 mL)로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 감압하에 농축하여 (S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온(3.0 g, 99%)을 얻었다. 미정제 생성물을 다음 단계를 위해 직접 사용했다.
- [1000] **단계 4: (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올.** 테트라히드로푸란(50 mL) 중 (S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄온(3.0 g, 8.35 mmol)의 상기 용액에 트리-*sec*-부틸보로하이드라이드(10.02 mL, 10.02 mmol) (테트라히드로푸란 중 1 M)를 -60 °C에서 질소 분위기하에 적가했다. 혼합물을 -60 °C에서 2 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 30 분 동안 교반했다. 수성층을 에틸 아세테이트(2 × 100 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축했다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올(1.9 g, 64%)을 얻었고, 이를 0.1% 암모늄 하이드록사이드-25% 에탄올-이산화탄소를 사용하는 정제 절차 M(카이랄 SFC)으로 추가로 분리하여 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올(816 mg, 43%, 체류 시간 = 4.056 분)을 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 361.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.23 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).
- [1001] **단계 5: (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄 (4-니트로페닐) 카르보네이트.** 디클로로메탄(30 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜탄올(3.0 g, 8.3 mmol)의 용액에 *N,N*-디메틸피리딘-4-아민(101 mg, 0.83 mmol), 피리딘(2.0 g, 24.91 mmol) 및 4-니트로페닐 카르보닐로리테이트(2.5 g, 12.45 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 반응물을 포화 수성 암모늄 클로라이드(200 mL)를 첨가하여 퀴청한 다음, 에틸 아세테이트(2 x 100

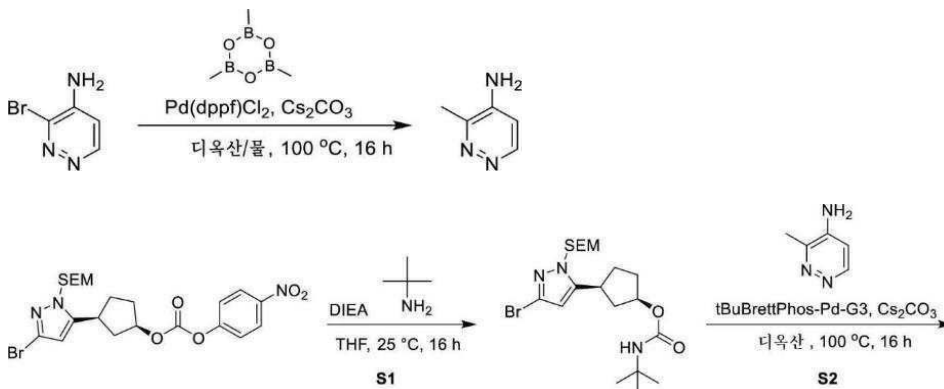
mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(4.2 g, 96%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 526.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1002] **단계 6: (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 테트라히드로푸란(5 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(1000 mg, 1.90 mmol)의 용액에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 하이드로클로라이드((341 mg, 2.85 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.99 mL, 5.70 mmol)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 1 M 수성 소듐 하이드록사이드(2 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척했다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100-200 메시, 석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(600 mg, 67%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 470.0 [M+H]<sup>+</sup>.

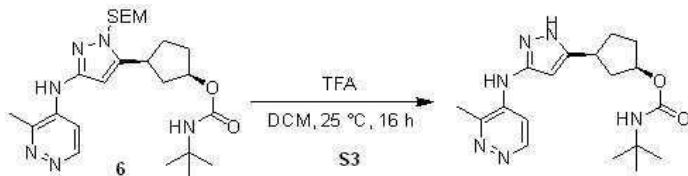
[1003] **단계 7: (1R,3S)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 1,4-디옥산(5 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(80 mg, 0.17 mmol), 3-시클로프로필피리다진-4-아민(34 mg, 0.26 mmol), 세슘 카르보네이트(222 mg, 0.68 mmol) 및 [2-(2-아미노페닐)페닐]메틸 메탄설포네이트 디tert-부틸-[3,6-디메톡시-2-(2,4,6-트리아이소프로필페닐) 페닐] 포스판(13 mg, 0.02 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석하고, 염수(30 mL)로 세척했다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축했다. 잔류물을 분취용 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(15 mg, 17%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 525.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1004] **단계 8: (1R,3S)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트.** 디클로로메탄(1 mL) 중 [(1R,3S)-3-[5-[3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노]-2-(2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸]피라졸-3-일]시클로펜틸] N-(1-비시클로[1.1.1]펜타닐)카르바메이트(15 mg, 0.03 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.1 mL)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 수성 암모니아(37%, 3 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 7로 조정했다. 여과 후, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 물-아세트니트릴(30-60%) 중 0.05% 암모늄 하이드록사이드-10 mM 암모늄 비카르보네이트를 사용하는 정제 절차 G로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1-일카르바메이트(1.1 mg, 9.4%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 395.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.05 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.0 (m, 10H), 1.14 - 1.10 (m, 4H).

[1005] **실시예 11A: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트**



[1007]



[1008]

[1009]

**단계 1: 3-메틸피리다진-4-아민.** 1,4-디옥산(30 mL) 및 물(6 mL) 중 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(8.03 mL, 28.74 mmol), 3-브로모피리다진-4-아민(2.0 g, 11.49 mmol), 세슘 카르보네이트(14.9 g, 45.98 mmol) 및 디클로로 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센] 팔라듐(II)(841. mg, 1.15 mmol)의 용액을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 에틸 아세테이트(50 mL) 및 메탄올(50 mL)을 첨가하고 혼합물을 여과했다. 여액을 감압하에 농축하고 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 에틸 아세테이트 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 3-메틸피리다진-4-아민(700 mg, 56%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.14 (br s, 2H), 2.36 (s, 3H).

[1010]

**단계 2: (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 테트라히드로푸란(15 mL) 중 3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (4-니트로페닐) 카르보네이트(800 mg, 1.52 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.79 mL, 4.56 mmol) 및 tert-부틸아민(0.48 mL, 4.56 mmol)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고 유기층을 수성 소듐 하이드록사이드(15 mL, 1 M), 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고 여과했다. 여액을 감압하에 농축했다. 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 석유 에테르 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(270 mg, 39%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 460.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1011]

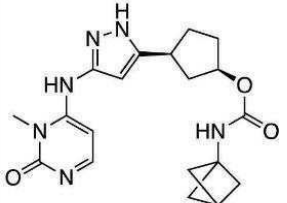
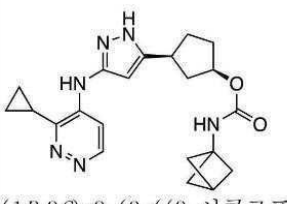
**단계 3: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 1,4-디옥산(15 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-브로모-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(400 mg, 0.87 mmol), 3-메틸피리다진-4-아민(237 mg, 2.17 mmol), 메탄설포나토 2-디-t-부틸포스포노-3,6-디메톡시-2'-4' -6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐) (2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일) 팔라듐(II)(74 mg, 0.09 mmol) 및 세슘 카르보네이트(1.1 g, 3.47 mmol)의 용액을 100 °C에서 16 시간 동안 질소 분위기하에 교반했다. 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하고 혼합물을 여과했다. 여액을 감압하에 농축하고 미정제물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 에틸 아세테이트 중 0 내지 5% 메탄올)로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(210 mg, 50%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 489.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1012]

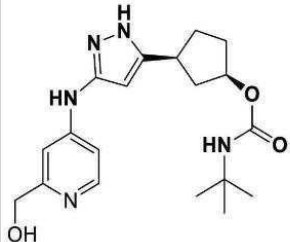
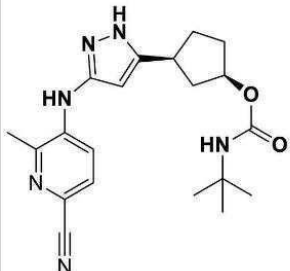
**단계 4: (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트.** 디클로로메탄(20 mL) 중 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(210 mg, 0.43 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가했다. 반응물을 25 °C에서 16 시간 동안 교반했다. 수성 암모니아(37%, 3 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 7로 조정했다. 여과 후, 여액을 감압하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 100 - 200 메시, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올)로 정제하여 미정제물(150 mg)을 얻었고, 이를 0.1% 암모늄 하이드록사이드-40% 에틸 알코올-이산화탄소를 사용하는 정제 절차 P(SFC 분리)로 추가로 정제하여 (1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트(137 mg, 87%)를 얻었다. LCMS (ES-API, M/Z): 359.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.15 (br s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 - 2.46 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).

[1013]

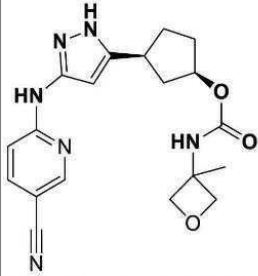
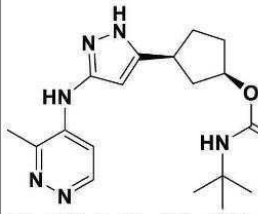
아래 표 N에 제시된 바와 같은 다른 화합물은 일반적 절차 및 실시예 10, 또는 일반적 절차 및 실시예 11에 따라 합성될 수 있다.

표 N. 일반적 절차 10 & 11 및 실시예 10 & 11 화합물				
실시예	구조/이름	절차	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
10A	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로피리미딘-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥탄-1-일카르바메이트</p>	6-브로모-1-메틸피리미딘-2(1 <i>H</i> )-온으로부터 일반적 절차 10에 의해 제조될 수 있음		
11	 <p>(1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(3-((3-시클로프로필피리다진-4-일)아미노)-1<i>H</i>-피라졸-5-일)시클로헥탄-1-일카르바메이트</p>	<p>실시예 11 절차에 따라 제조됨</p> <p>또한 4-클로로-3-시클로프로필피리다진으로부터 일반적 절차 10에 의해 제조될 수 있음</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.05 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 1H), 2.21 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.0 (m, 1OH), 1.14 - 1.10 (m, 4H).	395.1 [M+H] <sup>+</sup>

[1014]

표 N. 일반적 절차 10 & 11 및 실시예 10 & 11 화합물				
실시예	구조/이름	절차	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
10C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-(히드록시메틸)피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	2-메틸프로판-2-아민 및 (4-브로모피리딘-2-일)메탄올	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.95 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 - 7.09 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.46 - 2.44 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	374.1 [M+H] <sup>+</sup>
10D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-시아노-2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	2-메틸프로판-2-아민 및 (5-브로모-6-메틸피콜리노니트릴	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.10 (br s, 1H), 8.26 - 8.25 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	383.2 [M+H] <sup>+</sup>

[1015]

표 N. 일반적인 절차 10 & 11 및 실시예 10 & 11 화합물				
실시예	구조/이름	절차	<sup>1</sup> H NMR	MS (m/z)
10E	 <p>(1R,3S)-3-(3-((5-시아노피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 (3-메틸옥세탄-3-일)카르바메이트</p>	3-메틸옥세탄-3-아민 하이드로클로라이드 및 6-브로모니코티노니트릴	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.10 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 - 7.87 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.24 - 4.23 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.52 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 3H).	383.2 [M+H] <sup>+</sup>
11A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((3-메틸피리다진-4-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	일반적 절차 11에 의해 2-메틸프로판-2-아민 및 3-메틸피리다진-4-아민으로부터 제조됨	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.15 (br s, 1H), 8.61 - 8.59 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 - 7.83 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 - 2.46 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H).	359.0 [M+H] <sup>+</sup>

[1016]

[1017] **분석 방법**

[1018] **효소 분석**

[1019] 사이클린 의존성 키나아제 1/사이클린 A2(CDK1-cycA2), 사이클린 의존성 키나아제 2/사이클린 E1(CDK2-cycE1), 사이클린 의존성 키나아제 4/사이클린 D3(CDK4-cycD3) 및 사이클린 의존성 키나아제 6/사이클린 D3(CDK6-cycD3) 효소 분석이 아래 기재된 바와 같이 수행되었다. 그다음 K<sub>i</sub> 값을 ATP-경쟁적 억제 K = K<sub>app</sub> (1 + [ATP] / K<sub>m</sub>)에 대해 수정된 Morrison 밀착 결합 모델을 사용하여 결정했다 (Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta.* 185:269-296 (1969); William, J.W. and Morrison, J.F., *Meth. Enzymol.*, 63:437-467 (1979)).

[1020] *(i) CDK1-cycA2 TR-FRET (LANCER®)*

[1021] Echo 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 DMSO에 용해된 화합물의 용량 반응을 384-웰 마이크로플레이트에 생성한다. 5 μL 부피의 효소 혼합물을 웰에 첨가하고, 화합물과 함께 30 분 동안 사전 인큐베이션한다. 5 μL 부피의 기질 혼합물을 효소 및 화합물에 첨가하고, 실온에서 90 분 동안 반응되도록 한다. 최종 농도는: 0.625 nM CDK1, 50 nM Ulight-4E-BP1 기질 및 20 μM ATP(K<sub>m</sub> = 16 μM)이다. 완충액 조건은 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM TCEP, 0.05% BGG 및 0.01% Brij 35였다. 반응물을 검출 완충액 중 5 μL의 EDTA(15 mM [EDTA 최종])로 퀀칭했다. 마지막으로, 5 μL TR-FRET 검출 혼합물을 유로폼 표지된 항-포스포-4E-BP1을 포함하는 퀀칭된 반응물에 첨가한다. 60 분 인큐베이션 후, 20μL 총 반응액을 Envision 플레이트 판독기(ex320, dual em615/665)에서 판독한다. 신호는 수용체와 공여체 형광의 비율이다. 억제 상수는 모리슨 방정식을 통해 계산된다. CDK1-cycA2의 효소 공급원은 ProQinase, 카탈로그 번호: 0134-0054-1이다.

[1022] (ii) CDK2-cycE1 TR-FRET (LANCE®)

[1023] Echo 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 DMSO에 용해된 화합물의 용량 반응을 384-웰 마이크로플레이트에 생성한다. 5  $\mu$ L 부피의 효소 혼합물을 웰에 첨가하고, 화합물과 함께 30 분 동안 사전 인큐베이션한다. 5  $\mu$ L 부피의 기질 혼합물을 효소 및 화합물에 첨가하고, 실온에서 90 분 동안 반응되도록 한다. 최종 농도는: 0.625 nM CDK2, 50 nM Ulight-MBP 기질 및 100  $\mu$ M ATP( $K_m = 103 \mu$ M)이다. 완충액 조건은 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM TCEP, 0.05% BGG 및 0.01% Brij 35였다. 반응물을 검출 완충액 중 5  $\mu$ L의 EDTA(15 mM [EDTA 최종])로 퀀칭했다. 마지막으로, 5  $\mu$ L TR-FRET 검출 혼합물을 유로폼 표지된 항-포스포-MBP를 포함하는 퀀칭된 반응물에 첨가한다. 60 분 인큐베이션 후, 20  $\mu$ L 총 반응액을 Envision 플레이트 판독기(ex320, dual em615/665)에서 판독한다. 신호는 수용체와 공여체 형광의 비율이다. 억제 상수는 모리슨 방정식을 통해 계산된다. CDK2-cycE1의 효소 공급원은 ProQinase, 카탈로그 번호: 0050-0055-1이다.

[1024] (iii) CDK4-cycD3 TR-FRET (LANCE®)

[1025] Echo 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 DMSO에 용해된 화합물의 용량 반응을 384-웰 마이크로플레이트에 생성한다. 5  $\mu$ L 부피의 효소 혼합물을 웰에 첨가하고, 화합물과 함께 30 분 동안 사전 인큐베이션한다. 5  $\mu$ L 부피의 기질 혼합물을 효소 및 화합물에 첨가하고, 실온에서 90 분 동안 반응되도록 한다. 최종 농도는: 3 nM CDK4, 50 nM Ulight-4E-BP1 기질 및 500  $\mu$ M ATP( $K_m = 699 \mu$ M)이다. 완충액 조건은 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM TCEP, 0.05% BGG 및 0.01% Brij 35였다. 반응물을 검출 완충액 중 5  $\mu$ L의 EDTA(15 mM [EDTA 최종])로 퀀칭했다. 마지막으로, 5  $\mu$ L TR-FRET 검출 혼합물을 유로폼 표지된 항-포스포-4E-BP1을 포함하는 퀀칭된 반응물에 첨가한다. 60 분 인큐베이션 후, 20  $\mu$ L 총 반응액을 Envision 플레이트 판독기(ex320, dual em615/665)에서 판독한다. 신호는 수용체와 공여체 형광의 비율이다. 억제 상수는 모리슨 방정식을 통해 계산된다. CDK4-cycD3의 효소 공급원은 Carina Biosciences, 카탈로그 번호: 04-105이다.

[1026] (iv) CDK6-cycD3 TR-FRET (LANCE®)

[1027] Echo 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 DMSO에 용해된 화합물의 용량 반응을 384-웰 마이크로플레이트에 생성한다. 5  $\mu$ L 부피의 효소 혼합물을 웰에 첨가하고, 화합물과 함께 30 분 동안 사전 인큐베이션한다. 5  $\mu$ L 부피의 기질 혼합물을 효소 및 화합물에 첨가하고, 실온에서 60 분 동안 반응되도록 한다. 최종 농도는: 0.625 nM CDK6, 50 nM Ulight-4E-BP1 기질 및 1000  $\mu$ M ATP( $K_m = 959 \mu$ M)이다. 완충액 조건은 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM TCEP, 0.05% BGG 및 0.01% Brij 35였다. 반응물을 검출 완충액 중 5  $\mu$ L의 EDTA(15 mM [EDTA 최종])로 퀀칭했다. 마지막으로, 5  $\mu$ L TR-FRET 검출 혼합물을 유로폼 표지된 항-포스포-4E-BP1을 포함하는 퀀칭된 반응물에 첨가한다. 60 분 인큐베이션 후, 20  $\mu$ L 총 반응액을 Envision 플레이트 판독기(ex320, dual em615/665)에서 판독한다. 신호는 수용체와 공여체 형광의 비율이다. 억제 상수는 모리슨 방정식을 통해 계산된다. CDK4-cycD3의 효소 공급원은 Carina Biosciences, 카탈로그 번호: 04-107이다.

[1028] **세포 증식 분석**

[1029] (i) OVISe 및 SKOV-3 Edu 통합 세포 증식 분석

[1030] 난소암 세포 증식은 새로 합성된 DNA로의 Edu(5-에티닐-2'-데옥시우리딘)의 혼입에 의해 측정된다. CDK2 의존성 증식은 OVISe(JCRB1043, CCNE1 증폭)를 사용하여 결정되는 반면 CDK4/6 의존성 효과는 CCNE1 증폭되지 않은 SKOV-3(ATCC HTB-77)를 사용하여 결정된다.

[1031] 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI 배지에서 384-웰 플레이트에 플레이팅한다. 화합물을 0.5%의 최종 DMSO 함량으로 원하는 농도로 첨가하고, 세포를 37 °C에서/5% CO<sub>2</sub> 16 시간 동안 인큐베이션한다. Edu(Life Technologies)를 0.5  $\mu$ M의 최종 농도로 첨가되고 인큐베이션을 8 시간 동안 계속하고, 이어서 4% 파라포름알데히드로 고정한다. 염색체 DNA에 혼입된 Edu를 제조업체의 지침에 따라 Click-It 키트 시약(Invitrogen-C10351)을 사용하여 Alexa Flour 488 염료로 표지하고, 전체 핵 DNA를 HCS NuclearMask Blue (Invitrogen)로 염색한다. 이미지는 10x 대물렌즈가 있는 Yokogawa CQ1 이미징 세포계측기를 사용하여 획득된다. 이미지를 분석하여 총 핵 수(NuclearMask Blue, ex405 nm/em447 nm) 및 Edu-양성 핵 수(ex488 nm/em525 nm)를 계수한다. 세포 분열 억제에 대한 IC<sub>50</sub>은 4-파라미터 로지스틱 모델을 사용하여 Edu-양성 세포의 분율을 화합물 투여량의 함수로 피팅하여 결정된다.

[1032] (ii) p-H3 HCT-116 유사분열 방출 세포 증식 분석

[1033] 포스포-히스톤 H3의 감소에 의해 측정되는 노코다졸 유도 유사분열 정지로부터 세포의 방출에 의해 결정되는 세

포 CDK1의 억제. 히스톤 H3(Ser 10) 수준은 두 항체인 포스포-히스톤 H3 크립테이트(공여체 역할)와 포스포-히스톤 H3 d2(수용체 역할) 사이의 형광 공명 에너지 전달(FRET) 신호를 생성하여 세포 용해물에서 검출된다.

[1034] HCT116 세포를 10% FBS 및 1% L-글루타민으로 보충된 RPMI 1640 배지에서 Falcon 96-웰 플레이트에서 20,000 세포/웰로 시딩한다. 플레이트 37 °C/5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 방치한다. 다음날 아침, 노코다졸을 완전 배지에 희석하고, 최종 농도가 500 nM이 되도록 각 테스트 웰 및 양성 대조군 웰에 5 µL를 첨가한다. 그다음 플레이트를 16 시간 동안 37 °C/5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션한다. Echo 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 DMSO에 용해된 화합물의 용량 반응을 96-웰 플레이트에 생성하고, 이들 화합물을 분석 배지(10% FBS 및 1% L-글루타민이 보충된 RPMI 1640 배지)를 사용하여 원하는 분석 농도의 10 배로 희석한다. 그다음 10 µL의 희석된 화합물을 셀 플레이트에 옮긴다 (최종 DMSO 농도 0.1%). 그다음 셀 플레이트를 4 시간 동안 37 °C 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션한다. 포스포-히스톤 H3(Ser10) 세포 키트(Cisbio-64HH3PEG)의 시약을 사용하여 얼음에서 세포 용해 완충액을 준비한다. 상청액을 세포 플레이트로부터 버리고 80 µL의 보충된 세포 용해 완충액(키트에 제공된 차단 시약 및 1x 세포 용해 완충액의 1:99 희석)을 실험 웰 각각에 첨가한다. 세포 용해 반응은 30 분 동안 격렬하게 진탕되며 실온에서 진행된다. 384-웰 HTRF(균질 시간 분해 형광) 플레이트는 2 µL의 각 희석된 항체(검출 완충액에 19:1로 희석된 포스포-히스톤 H3 크립테이트 항체 및 포스포-히스톤 H3 d2 항체) 및 12 µL의 보충된 세포 용해 완충액을 HTRF 플레이트의 각 웰에 첨가하여 준비된다. 4 µL의 세포 용해물을 준비된 HTRF 플레이트에 첨가하고 그다음 이를 밀봉하고 실온에서 최소 2 시간 동안 반응을 진행시킨다. 형광을 Perkin Elmer Envision(665nm 및 620nm의 파장)에서 관독한다.

[1035] **화합물 활성 데이터**

[1036] 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 전술한 분석에 대한 활성에 대해 테스트했다. 아래 표 0에서 볼 수 있는 바와 같이, 테스트된 모든 화합물은 CDK2에 대해 2 마이크로몰 미만의 활성을 가졌고, 주로 ≤ 10 nM 활성을 나타냈으며, 그 중 다수가 ≤ 1 nM 나노몰 활성을 나타냈다. 예를 들어, ≤ 1 nM 활성을 나타내는 화합물 2, 2E, 2F, 2H, 2I, 2L-20, 2R, 2T, 2V, 2CC, 4, 4B, 4D, 4K, 6, 6A-6C 및 7을 참조하라. 또한, 테스트된 모든 화합물은 CDK1 및 CDK4에 비해 CDK2에 대한 선택도를 입증했고, 예를 들어 CDK1/CDK2 및 CDK4/CDK2 효소 분석 데이터에 대한 배수 선택도(FS) 및 SKOV-3/OVISE 세포 분석 데이터(CDK2에 비해 CDK4/6 측정)에 대한 배수 선택도(FS)를 참조하고, 많은 화합물이 CDK1에 비해 CDK2에 대해 ≥30 배 선택도(예를 들어 화합물 1, 2, 2A-2C, 2E, 2G, 2T-2V, 2Y, 2Z, 2CC-2EE, 4, 4A, 4B, 4D, 4E, 4G, 4H, 4J, 4K, 6, 6A, 6C, 7에 대한 배수 선택도 효소 데이터 참조) 및 CDK 4에 비해 CDK2에 대해 >100 배 선택도(예를 들어 화합물 2, 2B, 2F, 2H, 2K-2M, 2O, 2R, 2T-2V, 2Z, 2AA, 2CC, 4, 4A-4D, 4K, 6-6C에 대한 배수 선택도 효소 데이터를 참조)를 입증했다.

[1037] 본원에 기재된 화합물은 아민(-NH-) 링커를 포함한다. 아세트아미드 링커(-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-; 대조물질 A 참조) 및 아마이드 링커(-NH-C(=O)-; 대조물질 B 참조)를 포함하는 화합물의 활성은 아민(-HN-) 링커를 포함하는 예시 화합물 4K과 비교되었다. 표 P를 참조하라. 아민 화합물 4K의 CDK2 효능이 아세트아미드 대조물질 A(0.45 nM 대 0.17 nM 비교)와 나노몰 활성을 공유하고, 둘 모두 아마이드 대조물질 B(1.0 nM)보다 더 CDK2 효력이 높았으나, 화합물 4K는 SKOV-3/OVISE 배수-선택도 세포 분석 데이터에서 알 수 있는 바와 같이 CDK4/6에 비해 적어도 세 배 더 CDK2 선택적이었다. 화합물 4K는 또한 pH3/OVISE 세포 분석 데이터(CDK2에 비해 CDK 1 측정): 화합물 4K(2.1 배 선택적) 대 대조물질 A(0.78 배 선택적) 및 대조물질 B(0.31 배 선택적) 비교로부터 알 수 있는 바와 같이 CDK1에 비해 적어도 3 배 더 CDK2 선택적이었다. 표 P의 (+) 기호는 두 대조물질에 비해 예시 화합물 4K의 바람직한 증가된 배수-선택도를 의미한다.

[1038] 아민(-NH-) 링커에 더하여, 본원에 기재된 화합물은 적어도 한 개의 N 헤테로원자 및 선택적으로 1개 또는 2개의 추가 N 헤테로원자를 포함하는 6-원(모노시클릭) 헤테로아릴 고리 A를 포함한다.

[1039] 표 Q로부터 알 수 있는 바와 같이, 5-원 피라졸 고리 A를 갖는 대조물질 C는 >10 나노몰 CDK2 활성(효소 분석에서 32 nM) 및 CDK4 및 CDK4/6에 대해 <10 배 선택도(효소 분석에서 CDK4에 대해 9.1 배 및 세포 분석에서 CDK4/6에 대해 >3.6 배 선택도)를 갖는다. 대조적으로, 표 Q에 제공된 바와 같은 6-원 헤테로아릴 고리 A 및 이소프로필 R<sup>2</sup> 기를 포함하는 다수의 비슷한 예시 화합물은 CDK2에 대해 1.9 배 내지 300 배 초과 효능 개선(32 nM의 대조물질 C의 CDK2 활성을 테스트 화합물 CDK2 활성과 비교하는 CDK2 효소 분석 데이터 참조) 및 효소 분석으로 측정된 바와 같은 CDK4에 비해 CDK2에 대한 증가된 배수 선택도를 나타낸다. 효능 및 선택도의 유사한 개선이 세포 분석에서 관찰된다. 표 Q의 (+) 기호는 대조물질 C에 비해 예시 화합물의 바람직한 증가된 배수-선택도를 의미한다.

- [1040] 표 R에서 알 수 있는 바와 같이, 바이시클릭 6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리디닐 고리 A를 갖는 대조물질 D는, 5-원 피라졸 대조물질 C(효소 분석에서 32 nM)보다 더 CDK2 효력이 높지만 (효소 분석에서 2.7 nM), 6-원 헤테로아릴 고리 A 및 tert-부틸 R<sup>2</sup> 기를 포함하는 대부분의 예시적인 화합물과 비교할 때 CDK1 또는 CDK4 둘 모두에 비해 CDK2 세포 효력이 여전히 더 낮고 CDK2에 대해 덜 선택적이다. 표 R의 (+) 기호는 대조물질 D에 비해 예시 화합물의 바람직한 증가된 배수-선택도를 의미한다.
- [1041] 표 S에서 알 수 있는 바와 같이, 페닐 고리 A를 갖는 대조물질 E는 5-원 고리 A 대조물질 C(효소 분석에서 32 nM) 및 바이시클릭 고리 A 대조물질 D(효소 분석에서 2.7 nM)보다 더 CDK2 효력이 높다 (효소 분석에서 0.52 nM). 예시적인 화합물 1, 2A, 4, 4A, 4C, 4D, 4E, 4H, 4I, 4K 및 6C에서 나타나는 바와 같이, 부착 지점에 대해 특히 메타 또는 파라 위치에서 고리 시스템에 추가 N 고리 헤테로원자를 포함하는 것은 일반적으로, SKOV-3/OVISE 배수-선택도 세포 분석 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이 CDK4에 비해 CDK2에 대한 선택도 증가를 유발한다. 또한, 이러한 추세를 따르는 많은 화합물은 화합물 2A, 4, 4D, 4E, 4H, 4K 및 6C에 대한 CDK2 OVISE 세포 분석 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 대조물질 E와 비교하여 더 효력이 높은 CDK2 세포 억제제인 것으로 또한 나타난다. 표 S의 (+) 기호는 대조물질 E에 비해 예시 화합물의 바람직한 증가된 배수-선택도를 의미한다.
- [1042] 본원에 제공된 데이터는 더 짧은 아민 링커를 갖는 것이 더 긴 링커보다 바람직하여, 증가된 효능 및 선택도를 유발함을 입증한다. 데이터는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 고리를 갖는 것이 더 작은(5-원) 또는 더 큰(바이시클릭) 헤테로아릴 고리 A를 포함하는 화합물에 비해 더 효력이 높고 선택적인 CDK2 억제제를 유발함을 추가로 입증한다. 마지막으로, 데이터는 특히 N 고리 헤테로원자 중 적어도 하나가 부착 지점에 대해 메타 또는 파라인 고리 A의 방향족 모노시클릭 고리 시스템에서 질소(N) 고리 헤테로원자를 포함함으로써 효능 및/또는 선택도를 개선함을 입증한다.

표 0. 화합물 활성 데이터

실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2	CDK1	CDK4	FS	FS	CDK2	CDK1	CDK4/6	FS	FS
	$K_i$ [ $\mu$ M]	$K_i$ [ $\mu$ M]	$K_i$ [ $\mu$ M]	CDK1/ CDK2	CDK4/ CDK2	OVISE IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	p-H3 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	p-H3/ OVISE	SKOV-3 / OVISE
1	0.0076	0.27	0.70	36	92	0.22	0.10	>20	0.45	>91
2	0.00044	0.016	0.24	36	550	0.093	0.19	11	1.9	120
2A	0.0017	0.071	0.075	42	44	0.11	0.094	2.2	0.66	20
2B	0.0034	0.16	0.39	47	120	0.23	2.9	>20	1.1	>70
2C	0.0011	0.043	0.095	39	86	0.11	0.052	4.1	0.47	37
2D	0.014	0.35	0.48	25	34	0.70	--	14	--	20
2E	0.00013	0.0084	0.0074	65	57	0.016	0.014	0.13	0.88	8.1
2F	0.00041	0.011	0.19	21	270	0.065	0.076	3.5	1.3	58
2G	0.0015	0.088	0.15	59	100	0.28	0.28	10	1.0	36
2H	0.00028	0.0075	0.018	27	64	0.067	0.032	1.1	0.48	16
2I	0.00031	0.0060	0.027	19	87	0.067	0.0094	1.0	0.14	15
2J	0.010	0.20	0.23	20	23	0.44	--	11	--	25
2K	0.0032	0.059	0.34	18	110	0.19	0.087	7.7	0.46	41
2L	0.00017	0.0029	0.11	17	650	0.012	0.0018	0.64	0.15	53
2M	0.00026	0.0063	0.028	24	110	0.020	0.0070	0.58	0.35	29
2N	0.00049	0.0037	0.026	7.6	53	0.029	0.011	1.2	0.38	41
2O	0.00087	0.024	0.25	28	290	0.070	0.022	3.9	0.31	56
2P	0.0042	0.033	0.18	7.9	43	0.37	--	5.3	--	14

[1043]

표 0. 화합물 활성 데이터

실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2 K <sub>f</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK1 p-H3 IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS p-H3/ OVISE	FS SKOV-3 / OVISE
2Q	0.041	0.67	1.5	16	37	2.4	--	>20	--	>8.3
2R	<0.0001 0	0.00040	0.0090	6.3	140	0.0056	0.0035	0.17	0.63	30
2S	0.89	7.4	12	8.3	13	>20	--	>20	--	1.0
2T	0.00086	0.064	0.15	74	170	0.052	0.12	1.5	2.3	29
2U	0.015	0.56	1.8	37	120	0.40	--	>20	--	>50
2V	0.00092	0.036	0.26	39	280	0.11	0.097	2.5	0.88	23
2W	0.042	1.1	3.1	26	74	2.7	--	>20	--	>7.4
2X	0.059	1.2	3.8	20	64	2.8	--	>20	--	>7.1
2Y	0.21	7.5	49	36	230	16	--	>20	--	>1.3
2Z	0.0050	0.55	1.3	110	260	0.25	0.41	18	1.6	72
2AA	0.017	0.44	0.45	26	26	4.1	--	>20	--	>4.9
2BB	1.1	32	6.9	29	6.3	>20	--	>20	--	1.0
2CC	0.00033	0.034	0.13	100	390	2.0	--	>20	--	>10
2DD	0.013	0.68	0.35	52	27	0.61	--	14	--	23
2EE	0.0032	0.29	0.19	91	59	0.34	0.9	9.7	2.6	29
2FF	0.014	0.32	0.95	23	68	1.2	--	>20	--	>17
2GG	0.48	8.8	15	18	31	>20	--	>20	--	1
2HH	0.00043	0.0069	0.21	16	490	0.06	0.032	4.6	0.53	77
2II	0.0096	0.11	0.95	11	99	2.6	--	>20	--	>7.7

[1044]

표 0. 화합물 활성 데이터

실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2 K <sub>f</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVI5E IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK1 p-H3 IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS p-H3/ OVI5E	FS SKOV-3 / OVI5E
2JJ	0.077	1.2	1.2	16	16	4.1	--	0.0032	--	<1
3	0.0018	0.047	0.11	26	61	0.15	0.073	2.3	0.49	15
3A	0.0025	0.072	0.15	29	60	0.13	0.16	2.7	1.2	21
3B	0.0085	0.20	0.29	24	34	0.57	--	10	--	18
3C	0.018	0.50	0.43	28	24	0.39	--	12	--	31
3D	0.061	1.4	2.3	23	38	7.9	--	>20	--	>2.5
3E	0.010	0.28	0.72	28	72	0.42	1.4	13	3.3	31
3F	0.0040	0.11	0.024	27	6	0.32	0.35	1.3	1.1	4.1
3G	0.0083	0.24	0.73	29	88	0.75	--	>20	--	>27
4	0.00022	0.025	0.034	110	160	0.020	0.030	0.92	1.5	46
4A	0.0026	0.21	0.41	78	170	0.18	0.093	9.9	0.72	71
4B	0.00052	0.020	0.019	38	37	0.033	0.023	0.39	0.70	12
4C	0.0021	0.065	0.58	31	280	0.60	--	19	--	32
4D	<0.0001 0	0.0037	0.039	>59	>620	0.026	0.0092	1.5	0.35	58
4E	0.0016	0.075	0.084	47	53	0.096	0.10	2.6	1.1	27
4F	0.0025	0.052	0.037	21	15	0.19	0.066	1.7	0.35	8.9
4G	0.0017	0.075	0.027	44	16	0.24	0.24	1.5	1.0	6.3
4H	0.0020	0.18	0.11	90	55	0.038	0.054	0.95	1.4	25
4I	0.0025	0.045	0.033	18	13	0.24	0.15	4.9	0.63	20

[1045]

표 0. 화합물 활성 데이터

실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2	CDK1	CDK4	FS	FS	CDK2	CDK1	CDK4/6	FS	FS
	$K_f$ [ $\mu$ M ]	$K_f$ [ $\mu$ M ]	$K_f$ [ $\mu$ M ]	CDK1/ CDK2	CDK4/ CDK2	OVISE IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M ]	p-H3 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M ]	SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M ]	p-H3/ OVISE	SKOV-3 / OVISE
4J	0.0025	0.17	0.011	68	4.4	0.32	0.36	1.2	1.1	3.8
4K	0.00045	0.027	0.052	54	104	0.078	0.16	5.5	2.1	71
4L	0.0029	0.095	0.47	33	162	0.31	0.31	16	1	52
5	0.011	0.27	0.28	25	25	0.46	--	5.8	--	13
5A	0.063	1.7	2.1	27	33	2.2	--	>20	--	>9
5B	0.026	0.31	0.51	12	20	2.9	--	>20	--	>6.9
5C	0.0003	0.0094	0.13	31	433	0.063	0.15	5.3	2.4	84
6	<0.0001 0	0.021	0.020	>33	>320	0.016	0.023	1.3	1.4	81
6A	<0.0001 0	0.0054	0.048	>62	>550	0.048	0.011	5.6	0.23	120
6B	<0.0001 0	0.00078	0.0074	>12	>120	0.027	0.0087	0.39	0.32	14
6C	<0.0001 0	0.0036	0.045	>47	>584	0.03	0.026	1.5	0.087	50
6D	0.00021	0.0036	0.061	17	290	0.077	0.072	4.3	0.94	56
6E	0.0029	0.048	0.018	17	6.2	0.32	0.29	15	0.91	47
7	0.00036	0.023	0.038	64	110	0.058	0.050	3.8	0.86	66
7A	0.014	0.55	0.59	39	42	1.4	--	>20	--	>14
7B	0.3	3.3	6.5	11	22	17	--	>20	--	>1.2
7C	0.26	3.5	4.2	13	16	8	--	>20	--	>2.5

[1046]

표 0. 화합물 활성 데이터

실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK1 p-H3 IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS p-H3/ OVISE	FS SKOV-3 / OVISE
7D	0.023	0.37	1.2	16	52	1.6	--	>20	--	>13
8	0.0031	0.16	0.66	52	213	0.32	0.56	15	1.8	47
8A	0.27	11	50	41	185	20	--	>20	--	>1
8B	0.00066	0.052	0.14	79	212	0.087	0.14	3.0	1.6	34
9	0.0019	0.061	0.15	32	79	0.17	0.21	3.3	1.2	19
9A	0.00049	0.074	0.15	150	310	0.041	0.076	3.0	1.9	73
9B	0.00035	0.012	0.021	34	60	0.033	0.046	0.47	1.4	14
9C	0.0020	0.19	0.40	95	200	0.18	0.18	9.1	1.0	51
9D	0.012	0.34	6	28	500	5	--	>20	--	>4
9E	0.0021	0.069	0.19	33	90	0.20	0.22	1.0	1.0	5
9F	0.0050	0.080	0.46	16	92	1.2	--	>20	--	>17
9G	0.012	0.77	1.3	64	110	0.34	--	15	--	44
9H	0.0047	0.03	0.0095	6.4	2	0.15	0.039	0.15	0.26	1
9I	0.00038	0.0089	0.037	23	97	0.03	0.0069	0.36	0.23	12
9J	0.0019	0.064	0.017	34	8.9	0.089	0.039	0.28	0.44	3.1
9K	0.0056	0.041	0.067	7.3	12	0.19	0.049	0.71	0.26	3.7
10	0.13	5.1	>50	39	385	16	--	>20	--	>1.3
10A	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
11	0.012	0.89	1.1	74	92	2.6	--	>20	--	>7.7

[1047]

표 0. 화합물 활성 데이터										
실시예	효소 분석					세포 분석				
	CDK2 $K_i$ [ $\mu$ M]	CDK1 $K_i$ [ $\mu$ M]	CDK4 $K_i$ [ $\mu$ M]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	CDK1 p-H3 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	CDK4/6 SKOV-3 $IC_{50}$ [ $\mu$ M]	FS p-H3/ OVISE	FS SKOV-3 / OVISE
10C	0.0018	0.058	0.051	32	28	0.13	0.18	5.7	1.4	44
10D	0.00044	0.059	0.086	134	195	0.046	0.097	2.8	2.1	61
10E	0.00078	0.025	0.064	32	82	0.11	0.12	2.2	1.1	20
11A	0.00063	0.083	0.28	132	444	0.12	0.23	12	1.9	100

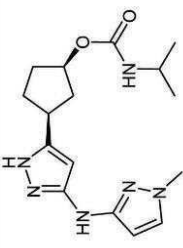
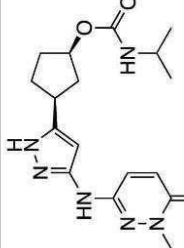
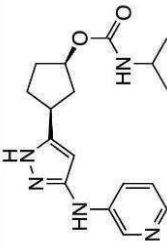
[1048]

표 P. 링커 비교

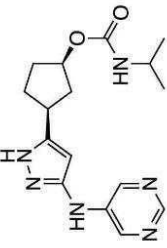
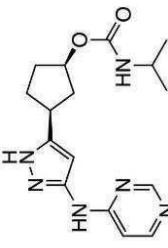
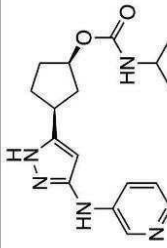
실시예	화합물	효소 분석			세포 분석						
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK1 p-H3 IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOY-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS p-H3/ OVISE	FS SKOY-3 / OVISE
대조물질 A		0.00017	0.0091	0.038	54	224	0.040	0.031	1.7	0.78	43
대조물질 B		0.0010	0.032	0.25	32	250	0.14	0.043	6.7	0.31	48
4K		0.00045 (0.4 배) (2 배)	0.027	0.052	54	104	0.078 (0.5 배) (1.8 배)	0.16	5.5	2.1 (+) (+)	71 (+) (+)

[1049]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

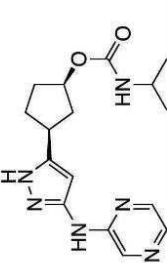
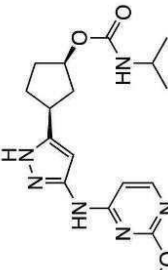
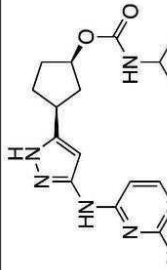
실시예	화합물	효소 분석			세포 분석				
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
대표물질 C		0.032	1.2	0.29	38	9.1	5.5	>20	>3.6
2		0.00044 (73 배)	0.016	0.24	36	550 (+)	0.093 (59 배)	11	120 (+)
2A		0.0017 (19 배)	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11 (50 배)	2.2	20 (+)

[1050]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비고		화합물	효소 분석					세포 분석			
			CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3/ IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE	
실시예	2B		0.0034 (9 배)	0.16	0.39	47 (+)	120 (+)	0.23 (24 배)	>20	>70 (+)	
	2C		0.0011 (32 배)	0.043	0.095	39 (+)	86 (+)	0.11 (50 배)	4.1	37 (+)	
	2D		0.014 (2.3 배)	0.35	0.48	25	34 (+)	0.70 (7.9 배)	14	20 (+)	

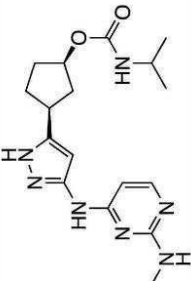
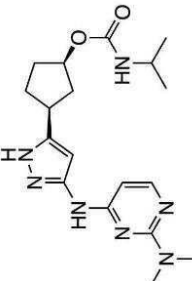
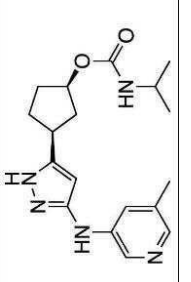
[1051]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석			세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVI5E IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVI5E
2E		0.00013 (246 배)	0.00074	65 (+)	57 (+)	0.016 (344 배)	0.13	8.1 (+)
2F		0.00041 (78 배)	0.19	21	270 (+)	0.065 (84.6 배)	3.5	58 (+)
2G		0.0015 (21 배)	0.15	59 (+)	100 (+)	0.28 (19.6 배)	10	36 (+)

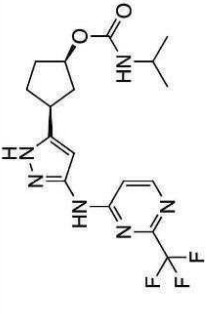
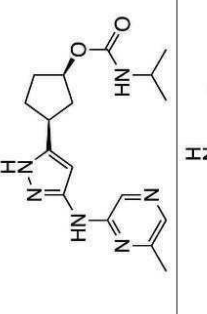
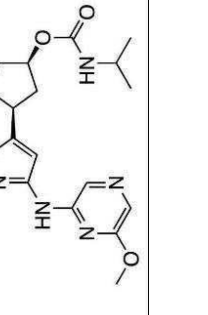
[1052]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석			세포 분석			FS SKOV-3/ OVISE	
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]		CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]
2H		0.00028 (114 배)	0.0075	0.018	27	64 (+)	0.067 (82 배)	1.1	16 (+)
2I		0.00031 (103 배)	0.0060	0.027	19	87 (+)	0.067 (82 배)	1.0	15 (+)
2K		0.0032 (10 배)	0.059	0.34	18	110 (+)	0.19 (28.9 배)	7.7	41 (+)

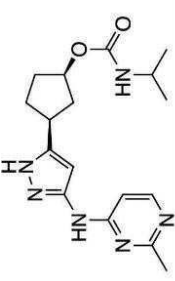
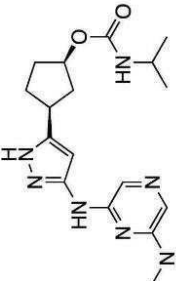
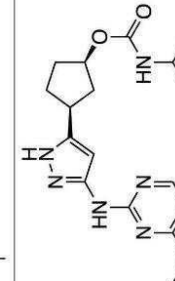
[1053]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석				세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVI5E IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3/ IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVI5E
2L		0.00017 (188 배)	0.0029	0.11	17	650 (+)	0.012 (458 배)	0.64	53 (+)
2M		0.00026 (123 배)	0.0063	0.028	24	110 (+)	0.020 (275 배)	0.58	29 (+)
2N		0.00049 (65 배)	0.0037	0.026	7.6	53 (+)	0.029 (190 배)	1.2	41 (+)

[1054]

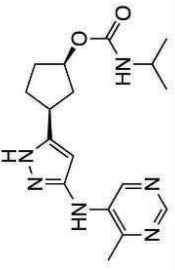
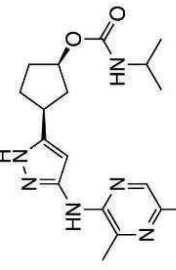
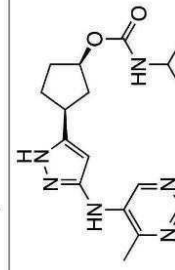
표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석			세포 분석				
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVI5E IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVI5E
20		0.00087 (37 배)	0.024	0.25	28	290 (+)	0.070 (78.6 배)	3.9	56 (+)
2P		0.0042 (8 배)	0.083	0.18	7.9	43 (+)	0.37 (14.9 배)	5.3	14 (+)
2Q		0.041 (0.8 배)	0.67	1.5	16	37 (+)	2.4 (2.3 배)	>20	>8.3 (+)

[1055]

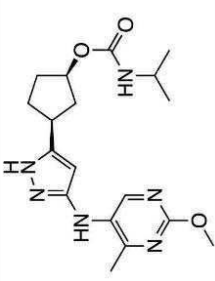
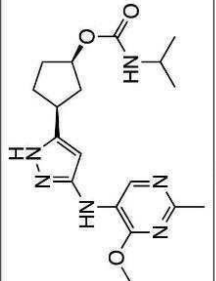
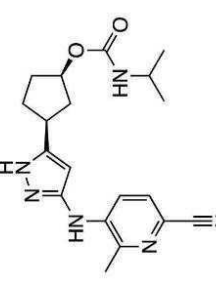
표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교									
실시예	화합물	효소 분석				세포 분석			
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3/ IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
2R		<0.00010 (320 배)	0.00040	0.0090	6.3	140 (+)	0.0056 (982 배)	0.17	30 (+)
2S		0.89 (0.4 배)	7.4	12	8.3	13 (+)	>20 (0.28 배)	>20	1.0
2T		0.00086 (37 배)	0.064	0.15	74 (+)	170 (+)	0.052 (106 배)	1.5	29 (+)

[1056]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교									
실시예	화합물	효소 분석				세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3/ IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
2U		0.015 (2 배)	0.56	1.8	37	120 (+)	0.40 (13.8 배)	>20	>50 (+)
2V		0.00092 (35 배)	0.036	0.26	39 (+)	280 (+)	0.11 (50 배)	2.5	23 (+)
2W		0.042 (0.8 배)	1.1	3.1	26	74 (+)	2.7 (2 배)	>20	>7.4 (+)

[1057]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

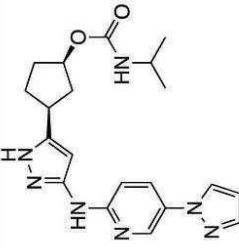
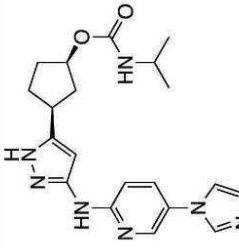
실시예	화합물	효소 분석			세포 분석				
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
2X		0.059 (0.5 배)	1.2	3.8	20	64 (+)	2.8 (2 배)	>20	>7.1 (+)
2Y		0.21 (0.15 배)	7.5	49	36	230 (+)	16 (0.18 배)	>20	>1.3
2Z		0.0050 (6.4 배)	0.55	1.3	110 (+)	260 (+)	0.25 (22 배)	18	72 (+)

[1058]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교

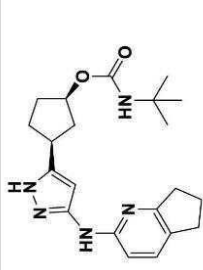
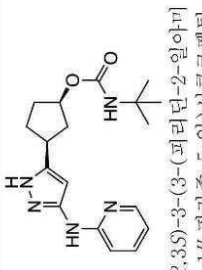
실시예	화합물	효소 분석			세포 분석				
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
2AA		0.017 (1.9 배)	0.44	0.45	26 (+)	26 (+)	4.1 (1.3 배)	>20	>4.9 (+)
2BB		1.1 (0.3 배)	32	6.9	29	6.3	>20 (0.28 배)	>20	1.0
2CC		0.00033 (97 배)	0.034	0.13	100 (+)	390 (+)	2.0 (2.8 배)	>20	>10 (+)

[1059]

표 Q. 5-원 고리 대 6-원 고리 A 비교									
실시예	화합물	효소 분석				세포 분석			
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3/ IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
2DD		0.013 (2.5 배)	0.68	0.35	52 (+)	27 (+)	0.61 (9 배)	14	23 (+)
2EE		0.0032 (10 배)	0.29	0.19	91 (+)	59 (+)	0.34 (16 배)	9.7	29 (+)

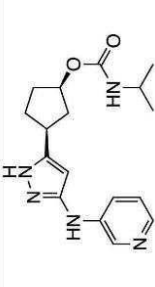
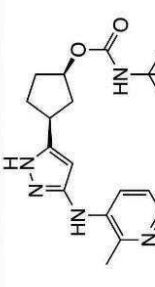
[1060]

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석			세포 분석				
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE
대조물질 D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6,7-디히드로-5H-시클로펜타[b]피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0027	0.054	0.0052	20	1.9	3.8	1.8	0.47
4G	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0017 (1.6 배)	0.075	0.027	44 (+)	16 (+)	0.24 (16 배)	1.5	6.3 (+)

[1061]

**표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교**

실시예	화합물	효소 분석					세포 분석				
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
2A	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-3-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 이소프로필카르바메이트</p>	0.0017 (1.6 배)	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11 (35 배)	2.2	20 (+)		
4	 <p>(1R,3S)-3-(3-(2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.00022 (12.3 배)	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020 (190 배)	0.92	46 (+)		

[1062]

**표 R. 바이시클릭 대 포노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교**

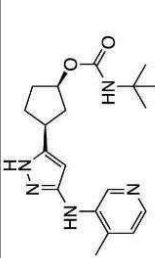
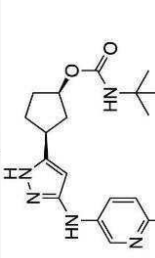
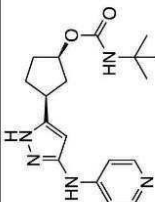
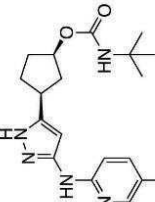
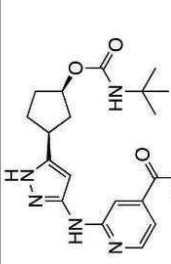
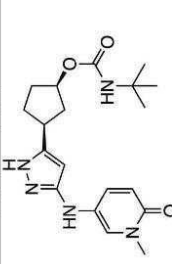
실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
4A	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0026 (1 배)	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18 (21 배)	9.9	71 (+)		
4B	 <p>(1R,3S)-3-(3-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 tert-부틸카르바메이트</p>	0.00052 (5.2 배)	0.020	0.019	38 (+)	37 (+)	0.033 (115 배)	0.39	12 (+)		

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
4H	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시알로헬릴 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0020 (1.4 배)	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038 (100 배)	0.95	25 (+)		
4E	 <p>(1R,3S)-3-(3-(5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시알로헬릴 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0016 (1.7 배)	0.075	0.084	47 (+)	53 (+)	0.096 (40 배)	2.6	27 (+)		

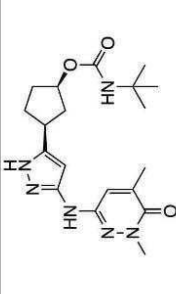
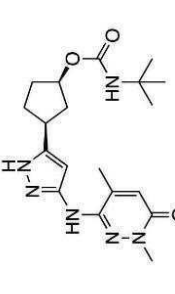
[1063]

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석					세포 분석				
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
4f	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0025 (1.1 배)	0.052	0.037	21 (+)	15 (+)	0.19 (20 배)	1.7	8.9 (+)		
1	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0076 (0.4 배)	0.27	0.70	36 (+)	92 (+)	0.22 (17 배)	>20	>91 (+)		

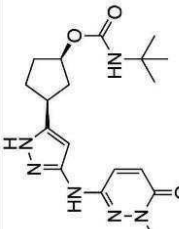
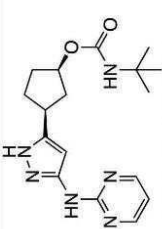
[1064]

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석					세포 분석				
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVI5E IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVI5E		
4D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	<0.00010 (27 배)	0.0037	0.039	>59 (+)	>620 (+)	0.026 (146 배)	1.5	58 (+)		
4C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0021 (1.3 배)	0.065	0.58	31 (+)	280 (+)	0.60 (6 배)	19	32 (+)		

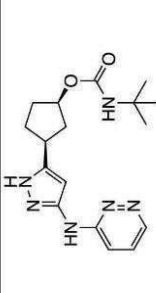
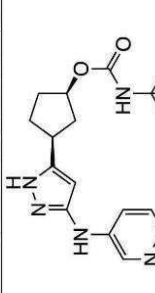
[1065]

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
6C	 <p>(1R,3S)-3-(3-(1-(tert-butyl)-6-oxo-1,6-dihydroindolo[1,2-a]pyridin-3-yl)amino)-1H-pyridin-5-yl)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	<0.00010 (27 배)	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 (127 배)	1.5	50 (+)		
4J	 <p>(1R,3S)-3-(3-(3-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)amino)-1H-pyridin-5-yl)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0025 (1.1 배)	0.17	0.011	68 (+)	4.4 (+)	0.32 (12 배)	1.2	3.8 (+)		

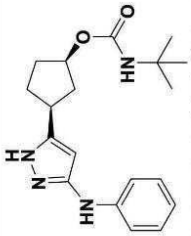
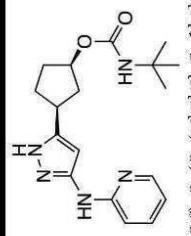
[1066]

표 R. 마이시클릭 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>f</sub> [μM]	CDK1 K <sub>f</sub> [μM]	CDK4 K <sub>f</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3/ OVISE		
4I	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리다진-3-일 아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0025 (1.1 배)	0.045	0.033	18	13 (+)	0.24 (16 배)	4.9	20 (+)		
4K	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리다진-4-일 아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.00045 (6 배)	0.027	0.052	54 (+)	104 (+)	0.078 (49 배)	5.5	71 (+)		

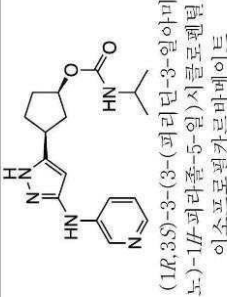
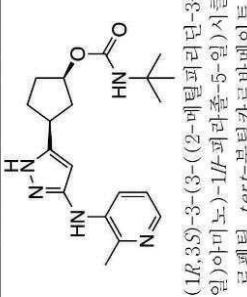
[1067]

표 S. 아릴 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석		
		CDK2 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS SKOV-3 / OVISE	
대조물질 E	 <p>(1R,3S)-3-(3-(페닐아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸 카르바메이트</p>	0.00052	0.033	0.023	63	44	0.17	2.7	16	
4G	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-2-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0017 (0.3 배)	0.075	0.027	44	16	0.24 (0.7 배)	1.5	6.3	

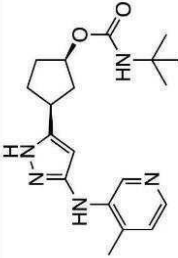
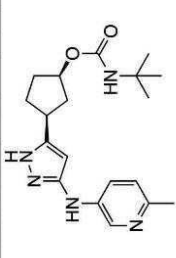
[1068]

표 S. 아릴 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3 / OVISE		
2A	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 카르바메이트</p>	0.0017 (0.3 배)	0.071	0.075	42	44	0.11 (1.5 배)	2.2	20 (+)		
4	 <p>(1R,3S)-3-(3-((2-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.00022 (2.4 배)	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020 (8.5 배)	0.92	46 (+)		

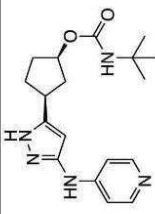
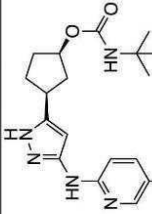
[1069]

표 S. 아릴 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석		
		CDK2 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS SKOV-3 / OVISE	
4A	 <p>(1R,3S)-3-((4-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0026 (0.2 배)	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18 (0.9 배)	9.9	71 (+)	
4B	 <p>(1R,3S)-3-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.00052 (1 배)	0.020	0.019	38	37	0.033 (5.2 배)	0.39	12	

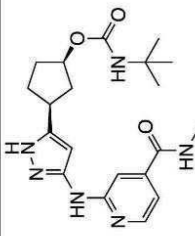
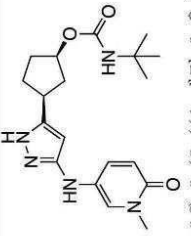
[1070]

표 S. 아릴 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석			
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3 / OVISE		
4H	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리딘-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0020 (0.3 배)	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038 (4.4 배)	0.95	25 (+)		
4E	 <p>(1R,3S)-3-(3-(5-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0016 (0.3 배)	0.075	0.084	47	53 (+)	0.096 (1.8 배)	2.6	27 (+)		

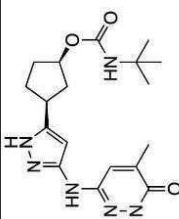
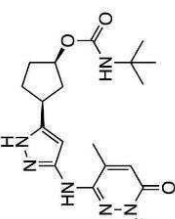
[1071]

표 S. 아릴 대 포노시클릭 헥테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석		
		CDK2 K <sub>i</sub> [μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [μM]	FS SKOV-3 / OVISE	
4F	 <p>(1R,3S)-3-(3-((4-(메틸카르바모일)피리딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 테르-부틸카르바메이트</p>	0.0025 (0.2 배)	0.052	0.037	21	15	0.19 (0.9 배)	1.7	8.9	
1	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 테르-부틸카르바메이트</p>	0.0076 (0.1 배)	0.27	0.70	36	92 (+)	0.22 (0.8 배)	>20	>91 (+)	

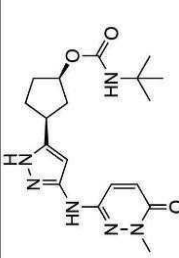
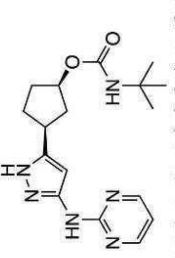
[1072]

표 S. 아릴 대 포노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석		
		CDK2 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS SKOV-3 / OVISE	
4D	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,5-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	<0.00010 (5.2 배)	0.0037	0.039	>59	>620 (+)	0.026 (6.5 배)	1.5	58 (+)	
4C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1,4-디메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로펜틸 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0021 (0.3 배)	0.065	0.58	31	280 (+)	0.60 (0.3 배)	19	32 (+)	

[1073]

표 S. 아릴 대 모노시클릭 헤테로아릴 고리 A 비교

실시예	화합물	효소 분석						세포 분석		
		CDK2 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK1 K <sub>i</sub> [ μM]	CDK4 K <sub>i</sub> [ μM]	FS CDK1/ CDK2	FS CDK4/ CDK2	CDK2 OVISE IC <sub>50</sub> [ μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC <sub>50</sub> [ μM]	FS SKOV-3 / OVISE	
6C	 <p>(1R,3S)-3-(3-((1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리다진-3-일)아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 tert-부틸카르바메이트</p>	<0.00010 (5.2 배)	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 (5.7 배)	1.5	50 (+)	
4J	 <p>(1R,3S)-3-(3-(피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로헥실 tert-부틸카르바메이트</p>	0.0025 (0.2 배)	0.17	0.011	68 (+)	4.4	0.32 (0.5 배)	1.2	3.8	

[1074]

