(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0114344
(43) 공개일자 2014년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7016971
(22) 출원일자(국제) 2012년12월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/076371
(87) 국제공개번호 WO 2013/092854
국제공개일자 2013년06월27일
(30) 우선권주장
11195662.9 2011년12월23일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
셀좀 리미티드
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980
(72) 발명자
홉슨, 앤드류
영국 유케이 씨비5 8제이에프 케임브리지 리버사이드 플레이스 77
애디슨, 글린
영국 씨비22 3에이쥐 케임브리지 바브라함 하이 스트리트 40
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

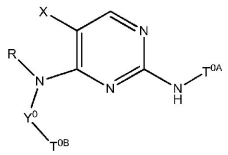
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **키나제 억제제로서의 피리미딘-2,4-디아민 유도체**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, X, R, Y^0, T^{0A}, T^{0B}는 발명의 설명 및 특허청구범위에 언급된 바와 같은 의미를 갖는다. 상기 화합물은 면역학적, 염증성, 자가면역, 알레르기성 장애, 및 면역학적 매개 질환을 치료 또는 예방하기 위한 JAK 억제제로서 유용하다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 의약으로서의 그의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

램즈덴, 나이절

영국 에스쥐8 7큐피 하트 로이스톤 포울미어 그린 레인 스패로우스 라지

해리슨, 존

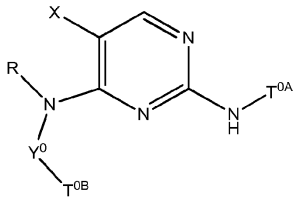
영국 씨비1 3에스엑스 케임브리지 차머즈 로드 30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 H; F; Cl; Br; CN; CH_3; CF_3; 또는 $C(O)NH_2$이고;

R은 H; 또는 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

T^{0A}는 페닐, 나프틸 또는 방향족 5 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 T^{0A}는 1개 이상의 R^1로 임의로 치환되고;

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐; CN; $C(O)OR^2$; OR^2; $C(O)R^2$; $C(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2N(R^2R^{2a})$; $S(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2R^2$; $S(O)R^2$; $N(R^2)S(O)_2N(R^{2a}R^{2b})$; $N(R^2)S(O)N(R^{2a}R^{2b})$; SR^2; $N(R^2R^{2a})$; NO_2; $OC(O)R^2$; $N(R^2)C(O)R^{2a}$; $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$; $N(R^2)S(O)R^{2a}$; $N(R^2)C(O)N(R^{2a}R^{2b})$; $N(R^2)C(O)OR^{2a}$; $OC(O)N(R^2R^{2a})$; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^3으로 임의로 치환되고;

R^2, R^{2a}, R^{2b}는 독립적으로 H; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^3으로 임의로 치환되고;

R^3은 할로겐; CN; $C(O)OR^4$; OR^4; $C(O)R^4$; $C(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2N(R^4R^{4a})$; $S(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2R^4$; $S(O)R^4$; $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$; SR^4; $N(R^4R^{4a})$; NO_2; $OC(O)R^4$; $N(R^4)C(O)R^{4a}$; $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$; $N(R^4)S(O)R^{4a}$; $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)C(O)OR^{4a}$; $OC(O)N(R^4R^{4a})$; 또는 T^1이고;

R^4, R^{4a}, R^{4b}는 독립적으로 H; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

T^1은 C_{3-7} 시클로알킬; 포화 4 내지 7원 헤테로시클릴; 또는 포화 7 내지 11원 헤테로비시클릴이고, 여기서 T^1은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

Y^0은 $C(R^5R^{5a})$이고;

R^5, R^{5a}는 독립적으로 H; 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 함께 옥소 (=O)를 형성하고;

임의로, R^5, R^{5a}는 연결되어 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬을 형성하고;

T^{0B}는 C_{3-7} 시클로알킬; 또는 포화 4 내지 7원 헤테로시클릴이고, 여기서 T^{0B}는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^6으로 임의로 치환되고;

R^6은 할로겐; CN; $C(O)OR^7$; OR^7; 옥소 (=O); $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7; $N(R^7R^{7a})$; NO_2; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{11}로 임의로 치환되고;

R^7, R^{7a}, R^{7b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^8로 임의로 치환되고;

R^8은 할로겐; CN; $C(O)OR^9$; OR^9; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9; $N(R^9R^{9a})$; NO_2; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; 또는 T^2이고;

R^9, R^{9a}, R^{9b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{12}로 임의로 치환되고;

R^{10}은 할로겐; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13}; 옥소 (=O) (여기서 고리는 적어도 부분적으로 포화됨); $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13}; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{14}로 임의로 치환되고;

R^{13}, R^{13a}, R^{13b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{14}로 임의로 치환되고;

R^{11}, R^{12}는 독립적으로 할로겐; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15}; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15}; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; 및 T^2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{15}, R^{15a}, R^{15b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 할로겐 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고;

R^{14}는 할로겐; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16}; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$;

$N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16}; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$; 또는 $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$이고;

R^{16}, R^{16a}, R^{16b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

T^2는 페닐; 나프틸; 인데닐; 인다닐; C_{3-7} 시클로알킬; 4 내지 7원 헤테로시클릴; 또는 7 내지 11원 헤테로비시클릴이고, 여기서 T^2는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{17}로 임의로 치환되고;

R^{17}은 할로겐; CN; $C(O)OR^{18}$; OR^{18}; 옥소 (=O) (여기서 고리는 적어도 부분적으로 포화됨); $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})S(O)N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18}; $N(R^{18}R^{18a})$; NO_2; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{19}로 임의로 치환되고;

R^{18}, R^{18a}, R^{18b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{19}로 임의로 치환되고;

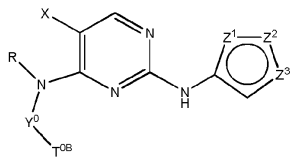
R^{19}는 할로겐; CN; $C(O)OR^{20}$; OR^{20}; $C(O)R^{20}$; $C(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2R^{20}$; $S(O)R^{20}$; $N(R^{20})S(O)_2N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})S(O)N(R^{20a}R^{20b})$; SR^{20}; $N(R^{20}R^{20a})$; NO_2; $OC(O)R^{20}$; $N(R^{20})C(O)R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)_2R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)R^{20a}$; $N(R^{20})C(O)N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})C(O)OR^{20a}$; 또는 $OC(O)N(R^{20}R^{20a})$이고;

R^{20}, R^{20a}, R^{20b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 Ia가 제공되도록 화학식 I의 T^{0A}가 정의되는 화합물.

<화학식 Ia>

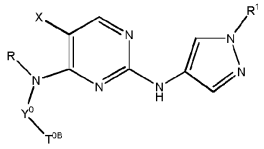


상기 식에서, Z^1, Z^2 및 Z^3은 독립적으로 $C(R^1)$, N, $N(R^1)$, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 Z^1, Z^2, Z^3 중 적어도 1개는 N이고; R, Y^0, X 및 T^{0B}는 제1항에 나타낸 바와 같이 정의된다.

청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 Ib가 제공되도록 화학식 Ia의 Z^1, Z^2, Z^3이 정의되는 화합물.

<화학식 Ib>



상기 식에서, R, R^1, Y^0, X 및 T^{0B}는 제1항에 나타낸 바와 같이 정의된다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15}, R^{15a}, R^{15b}가 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐이 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 비치환된 C_{1-4} 알킬; 또는 OR^4 또는 할로겐으로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 비치환된 C_{1-4} 알킬; 또는 OR^4로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 Cl; F; H; 또는 CH_3인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, X가 Cl; F; 또는 CH_3인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CF_3인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R이 H인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, Y^0이 CH_2인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, T^{0B}가 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 모르폴리노; 테트라히드로피라닐; 또는 시클로헥실이고, 여기서 T^{0B}가 비치환되거나, 또는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^6으로 치환된 것인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, T^{0B}가 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 테트라히드로피라닐; 또는 시클로헥실이고, 여기서 T^{0B}가 비치환되거나, 또는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^6으로 치환된 것

인 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, T^{0B}가 피페리디닐, 피롤리디닐; 모르폴리노 또는 아제티디닐이고, 여기서 T^{0B}가 비치환되거나, 또는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{6}으로 치환된 것인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 $C(O)R^{7}$; $N(R^{7})C(O)R^{7a}$; $S(O)_2R^{7}$; 또는 $N(R^{7})S(O)_2R^{7a}$인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 $N(R^{7})C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^{7})S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^{7})C(O)C\equiv C(R^{8a})$; $C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; 또는 $C(O)C\equiv C(R^{8a})$이고, 여기서 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}가 독립적으로 H; 및 R^{8}로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 $N(R^{7})C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^{7})S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; 또는 $N(R^{7})C(O)C\equiv C(R^{8a})$이고, 여기서 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}가 독립적으로 H; 및 R^{8}로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6}이 $C(O)$-C_{1-4} 알킬; 또는 $S(O)_2$-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬이 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{8}로 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-5-클로로-N^{2}-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^{4}-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(R)-5-클로로-N^{2}-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^{4}-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-

2-엔-1-온;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(S)-5-클로로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논;

1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논;

5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(S)-5-클로로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-5-클로로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-

1-일)프로프-2-엔-1-온;

(S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

5-클로로-N^4-(시클로헥실메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄올;

(R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-5-클로로-N^4-((1-(에틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논;

(R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-히드록시에타논;

(R)-5-클로로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄올;

(R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-1-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸

아미노)에타논;

(R)-5-클로로-N^4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-5-클로로-N^4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

(R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

(S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

(S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

(R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

(R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

(S)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

(R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

(R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민:

5-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온;

(S)-2-(4-((5-클로로-4-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-3-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

(R)-N-이소프로필-2-(4-((4-(((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드;

(R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

(R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

5-클로로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-에틸피롤리딘-1-카르복스아미드;

(R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-시클로프로필피롤리딘-1-카르복스아미드;

3-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴:

(R)-4-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-2-(4-((4-(((1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

(R)-3-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

(R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)부탄니트릴;

(R)-5-클로로-N^4-((1-(시클로프로필술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-N-(시아노메틸)아세트아미드;

N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴;

3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

4-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(S)-5-메틸-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-4-(3-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-4-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

3-((R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드;

(R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸피리미딘-2,4-디아민;

3-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

4-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(S)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(S)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(S)-4-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘

-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-N-(2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드;

(R)-N2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

(R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

(R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-4-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴;

5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)부탄니트릴;

3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(S)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(S)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

(R)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

(R)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴; 및

(R)-5-클로로-N^4-((1-(2-(이소프로필술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 제약상 허용되는 담체와 함께, 임의로 하나 이상의 다른 제약 조성물과 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, JAK와 연관된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체.

청구항 24

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체.

청구항 25

JAK와 연관된 질환 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도.

청구항 26

면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도.

청구항 27

증식성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도.

청구항 28

JAK와 연관된 질환 및 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 JAK와 연관된 질환 및 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법.

청구항 29

면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법.

청구항 30

증식성 질환의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 증식성 질환을 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신호 전달, 증식 및 시토카인 분비와 같은 세포 활성을 조정하기 위한 단백질 키나제 활성을 조정하는데 유용한 신규 부류의 키나제 억제제 (그의 제약상 허용되는 염, 전구약물 및 대사물 포함)에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 키나제 활성, 특히 JAK 활성, 및 상기 언급한 바와 같은 세포 활성과 관련된 신호 전달 경로를 억제, 조절 및/또는 조정하는 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은, 예를 들어 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환을 치료 또는 예방하기 위한 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 상기 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 키나제는 단백질, 지질, 당, 뉴클레오시드 및 기타 세포 대사물의 인산화에 촉매작용을 하고, 진핵 세포 생리 상태의 모든 측면에서 핵심적인 역할을 한다. 특히, 단백질 키나제 및 지질 키나제는 세포외 매개자 또는 자극, 예컨대 성장 인자, 시토카인 또는 케모카인에 반응하여 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호전달 사건에 관여한다. 일반적으로, 단백질 키나제는 우선적으로 티로신 잔기를 인산화하는 것 및 우선적으로 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 인산화하는 것의 2개의 군으로 분류된다. 티로신 키나제는 막-관통 성장 인자 수용체, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 및 시토졸 비-수용체 키나제, 예컨대 야누스(Janus) 키나제 (JAK)를 포함한다.

[0003] 부적절하게 높은 단백질 키나제 활성은 암, 대사 질환, 자가면역 또는 염증성 장애를 비롯한 다수의 질환과 관련된다. 이 효과는 효소의 돌연변이, 과다발현 또는 부적절한 활성화로 인한 제어 메카니즘의 실패에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기될 수 있다. 이들 모두의 경우에, 키나제의 선택적 억제는 유익한 효과를 가질 것으로 예상된다.

[0004] 최근 약물 개발의 초점이 되어 온 키나제 중 한 군은 비-수용체 티로신 키나제의 야누스 키나제 (JAK) 패밀리이다. 포유동물에서, 상기 패밀리는 4개의 구성원, JAK1, JAK2, JAK3 및 티로신 키나제 2 (TYK2)를 갖는다. 각각의 단백질은 키나제 도메인 및 촉매적으로 불활성인 슈도-키나제 도메인을 갖는다. JAK 단백질은 그의 아미노-말단 FERM (밴드-4.1, 에즈린, 라딕신, 모에신) 도메인을 통해 시토카인 수용체에 결합한다. 시토카인이 그의 수용체에 결합한 후, JAK는 활성화되고 수용체를 인산화함으로써, 신호전달 분자에 대한, 특히 신호 전달자 및 전사 활성화제 (Stat) 패밀리의 구성원에 대한 도킹 부위를 생성한다 (문헌 [Yamaoka et al., 2004. The Janus kinases (Jaks). Genome Biology 5(12): 253]).

[0005] 포유동물에서, JAK1, JAK2 및 TYK2는 편재하여 발현된다. 그에 반해서, JAK3의 발현은 주로 조혈 세포에 존재하며 이는 세포 발생 및 활성화에 의해 고도로 조절된다 (문헌 [Musso et al., 1995. 181(4):1425-31]).

[0006] JAK-결핍 세포주 및 유전자-표적화된 마우스의 연구는 시토카인 신호전달에서의 JAK의 본질적인 중복되지 않는 기능을 밝혀냈다. JAK1 녹아웃 마우스는, 아마도 젖을 빨지 못하게 하는 신경학적 효과와 관련된, 주산기 치사 표현형을 나타낸다 (문헌 [Rodig et al., 1998. Cell 93(3):373-83]). JAK2 유전자의 결실은 적혈구생성에서의 결함의 결과로서 배아기 12.5일에 배아 치사를 유발한다 (문헌 [Neubauer et al., 1998. Cell 93(3):397-409]). 흥미롭게도, JAK3 결핍은 상염색체 열성 중증 복합 면역결핍 (SCID)을 앓는 인간에서 처음 확인되었다 (문헌 [Macchi et al., 1995. Nature 377(6544):65-68]). JAK3 녹아웃 마우스 역시 SCID를 나타내지만 비-면역 결함은 나타내지 않는데, 이는 면역억제제로서의 JAK3의 억제제가 생체내에서 제한된 효과를 가질 것이고 따라서 면역억제를 위한 유망한 약물을 제시한다는 것을 시사한다 (문헌 [Papageorgiou and Wikman 2004, Trends in Pharmacological Sciences 25(11):558-62]).

[0007] JAK3에 대한 활성화 돌연변이는 급성 거핵모구성 백혈병 (AMKL) 환자에서 관찰된 바 있다 (문헌 [Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75]). 이들 JAK3의 돌연변이된 형태는 마우스 모델에서 Ba/F3 세포를 인자-비의존성 성장으로 형질전환시키고 거핵모구성 백혈병의 특징을 유도할 수 있다.

[0008] JAK3 억제와 연관된 질환 및 장애는, 예를 들어 WO 01/42246 및 WO 2008/060301에 추가로 기재되어 있다.

[0009] 몇몇 JAK3 억제제가 의학 분야에서 유용할 수 있는 문헌에 보고된 바 있다 (문헌 [O'Shea et al., 2004. Nat. Rev. Drug Discov. 3(7):555-64]). 강력한 JAK3 억제제 (CP-690,550)는 기관 이식의 동물 모델 (문헌 [Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888]) 및 임상 시험 (문헌 [Pesu et al., 2008. Immunol. Rev. 223, 132-142]에서 검토됨)에서 효능을 나타내는 것으로 보고되었다. CP-690,550 억제제는 JAK3 키나제에 대해 선택적이지 않고 거의 동등효력으로 JAK2 키나제를 억제한다 (문헌 [Jiang et al., 2008, J. Med. Chem. 51(24):8012-8018]). JAK2의 억제는 빈혈을 야기할 수 있기 때문에, JAK2보다 강력한 효력으로 JAK3을 억제하는 선택적 JAK3 억제제가 유리한 치료 특성을 가질 수 있을 것으로 예상된다 (문헌 [Ghoreschi et al., 2009. Nature Immunol. 4, 356-360]).

[0010] 피리미딘 화합물은 WO 2004/056785 A2, WO 2004/056786 A2, WO 2004/056807 A1, WO 2005/111022 A1, US 2005/256145A1, WO 2007/072158 A2, WO 2009/145856 A1, WO 2010/083207 A2에 기재되어 있다.

[0011] JAK3 및 JAK2 키나제 억제 활성을 나타내는 피리미딘 유도체는 WO-A 2008/009458에 기재되어 있다. JAK 경로를 조정하거나 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3을 억제하는 상태의 치료에서의 피리미딘 화합물은 WO-A

2008/118822 및 WO-A 2008/118823에 기재되어 있다.

[0012] JAK3 억제제로서의 플루오로 치환된 피리미딘 화합물은 WO-A 2010/118986에 기재되어 있다. JAK 억제제로서의 헤테로시클릴 피라졸로피리미딘 유사체는 WO-A 2011/048082에 기재되어 있다.

[0013] WO-A 2008/129380은 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 술포닐 아미드 유도체에 관한 것이다.

[0014] JAK 억제제는 WO-A 2010/118986, WO-A 2011/029807, WO-A 2011/048082, WO-A 2012/022681 및 WO-A 2011/134831에 기재되어 있다. 추가의 JAK3 억제제는 PCT/EP2012/056887, PCT/EP2012/064515, PCT/EP2012/064510, PCT/EP2012/064512 및 PCT/EP2012/068504의 출원 번호를 갖는 국제 특허 출원에 기재되어 있다.

[0015] JAK 억제제는 WO-A 2010/129802에 기재되어 있는데, 여기서 피리미딘 코어의 치환기 (하기 화학식 I에서의 X에 상응함)는 아미드로 제한된다. 하기 화학식 I의 T^{0B}에 동등한 기가 포화 (헤테로)사이클을 함유하는 66 및 330과 같은 실시예는 강력하고 선택적인 JAK 패밀리 억제제를 생성하지 않는다. WO-A 2007/146981 은 단백질 키나제 C-알파의 억제제를 기재한다. 문헌 [Charles L. Cywin et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol 17, no 1, Jan 2007, 225-230]은 PKC-세타의 억제제를 기재하는데, 여기서 피리미딘 코어의 바람직한 치환기 (하기 화학식 I에서의 X에 상응함)는 니트로 기이다. 니트로 기는 전형적으로 약물-유사 특성과 연관되지 않는다. DE-A 10 2007 010 801은 하기 화학식 I에서의 T^{0B}에 상응하는 잔기가 시클로프로필 기인 제초제로서의 화합물을 기재한다. WO-A 2010/025851은 하기 화학식 I에서의 T^{0A}에 상응하는 고리 내의 고리 원자 중 적어도 1개가 황 원자인 제초제로서의 화합물을 기재한다. WO-A 2010/146133은 ZAP70 및 JAK3 억제제로서의 화합물을 기재한다.

[0016] TYK2 억제제는 국제 특허 출원 WO-A 2012/000970 및 WO-A 2012/062704에 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

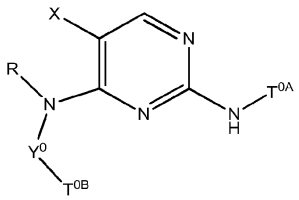
[0017] 비록 JAK 억제제가 당업계에 공지되어 있긴 하지만, 활성, 특히 JAK2 키나제에 대한 선택성, 및 ADME 특성과 같은 보다 효과적인 제약 관련 특성을 적어도 부분적으로 갖는 추가의 JAK 억제제를 제공할 필요성이 존재한다.

[0018] 따라서, 본 발명의 목적은 바람직하게는 JAK2에 대한 선택성을 나타내고 JAK와 연관된 장애의 치료 또는 예방에 효과적일 수 있는, 새로운 부류의 JAK 억제제로서의 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0020] <화학식 I>

[0021] 

[0022] 상기 식에서,

[0023] X는 H; F; Cl; Br; CN; CH_3; CF_3; 또는 $C(O)NH_2$이고;

[0024] R은 H; 또는 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0025] T^{0A}는 페닐, 나프틸 또는 방향족 5 내지 6원 헤테로시클릴이고, 여기서 T^{0A}는 1개 이상의 R^1로 임의로 치환되고 (바람직하게는, 비치환되거나; 또는 1, 2 또는 3개로 치환되고; 보다 바람직하게는, 1 또는 2개, 보다 더 바

람직하게는, 1개로 치환됨);

[0026] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐; CN; $C(O)OR^2$; OR^2; $C(O)R^2$; $C(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2N(R^2R^{2a})$; $S(O)N(R^2R^{2a})$; $S(O)_2R^2$; $S(O)R^2$; $N(R^2)S(O)_2N(R^{2a}R^{2b})$; $N(R^2)S(O)N(R^{2a}R^{2b})$; SR^2; $N(R^2R^{2a})$; NO_2; $OC(O)R^2$; $N(R^2)C(O)R^{2a}$; $N(R^2)S(O)_2R^{2a}$; $N(R^2)S(O)R^{2a}$; $N(R^2)C(O)N(R^{2a}R^{2b})$; $N(R^2)C(O)OR^{2a}$; $OC(O)N(RR^{2a})$; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^3으로 임의로 치환되고 (바람직하게는, 비치환되거나 또는 1, 2 또는 3개로 치환되고; 보다 더 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1 또는 2개로 치환되고; 보다 더 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1개로 치환됨);

[0027] R^2, R^{2a}, R^{2b}는 독립적으로 H; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^3으로 임의로 치환되고;

[0028] R^3은 할로겐; CN; $C(O)OR^4$; OR^4; $C(O)R^4$; $C(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2N(R^4R^{4a})$; $S(O)N(R^4R^{4a})$; $S(O)_2R^4$; $S(O)R^4$; $N(R^4)S(O)_2N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)S(O)N(R^{4a}R^{4b})$; SR^4; $N(R^4R^{4a})$; NO_2; $OC(O)R^4$; $N(R^4)C(O)R^{4a}$; $N(R^4)S(O)_2R^{4a}$; $N(R^4)S(O)R^{4a}$; $N(R^4)C(O)N(R^{4a}R^{4b})$; $N(R^4)C(O)OR^{4a}$; $OC(O)N(R^4R^{4a})$; 또는 T^1이고;

[0029] R^4, R^{4a}, R^{4b}는 독립적으로 H; T^1; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0030] T^1은 C_{3-7} 시클로알킬; 포화 4 내지 7원 헤테로시클릴; 또는 포화 7 내지 11원 헤테로비시클릴이고, 여기서 T^1은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{10}으로 임의로 치환되고;

[0031] Y^0은 $C(R^5R^{5a})$이고;

[0032] R^5, R^{5a}는 독립적으로 H; 및 비치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 함께 옥소 (=O)를 형성하고;

[0033] 임의로, R^5, R^{5a}는 연결되어 비치환된 C_{3-7} 시클로알킬을 형성하고;

[0034] T^{0B}는 C_{3-7} 시클로알킬; 또는 포화 4 내지 7원 헤테로시클릴이고, 여기서 T^{0B}는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^6으로 임의로 치환되고 (바람직하게는, 비치환되거나; 또는 1, 2 또는 3개로 치환되고; 보다 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1 또는 2개로 치환되고, 보다 더 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1개로 치환됨);

[0035] R^6은 할로겐; CN; $C(O)OR^7$; OR^7; 옥소 (=O); $C(O)R^7$; $C(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2N(R^7R^{7a})$; $S(O)N(R^7R^{7a})$; $S(O)_2R^7$; $S(O)R^7$; $N(R^7)S(O)_2N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)S(O)N(R^{7a}R^{7b})$; SR^7; $N(R^7R^{7a})$; NO_2; $OC(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$; $N(R^7)S(O)R^{7a}$; $N(R^7)C(O)N(R^{7a}R^{7b})$; $N(R^7)C(O)OR^{7a}$; $OC(O)N(R^7R^{7a})$; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{11}로 임의로 치환되고;

[0036] R^7, R^{7a}, R^{7b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^8로 임의로 치환되고;

[0037] R^8은 할로겐; CN; $C(O)OR^9$; OR^9; $C(O)R^9$; $C(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2N(R^9R^{9a})$; $S(O)N(R^9R^{9a})$; $S(O)_2R^9$; $S(O)R^9$; $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$; SR^9; $N(R^9R^{9a})$; NO_2; $OC(O)R^9$; $N(R^9)C(O)R^{9a}$; $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$; $N(R^9)S(O)R^{9a}$; $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$; $N(R^9)C(O)OR^{9a}$; $OC(O)N(R^9R^{9a})$; 또는 T^2이고;

[0038] R^9, R^{9a}, R^{9b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{12}로 임의로 치환되고;

[0039] R^{10}은 할로겐; CN; $C(O)OR^{13}$; OR^{13}; 옥소 (=O) (여기서 고리는 적어도 부분적으로 포화됨); $C(O)R^{13}$; $C(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)N(R^{13}R^{13a})$; $S(O)_2R^{13}$; $S(O)R^{13}$; $N(R^{13})S(O)_2N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})S(O)N(R^{13a}R^{13b})$; SR^{13}; $N(R^{13}R^{13a})$; NO_2; $OC(O)R^{13}$; $N(R^{13})C(O)R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)_2R^{13a}$; $N(R^{13})S(O)R^{13a}$; $N(R^{13})C(O)N(R^{13a}R^{13b})$; $N(R^{13})C(O)OR^{13a}$; $OC(O)N(R^{13}R^{13a})$; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{14}로 임의로 치환되고;

[0040] R^{13}, R^{13a}, R^{13b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{14}로 임의로 치환되고;

[0041] R^{11}, R^{12}는 독립적으로 할로겐; CN; $C(O)OR^{15}$; OR^{15}; $C(O)R^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})S(O)_2N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})S(O)N(R^{15a}R^{15b})$; SR^{15}; $N(R^{15}R^{15a})$; NO_2; $OC(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $N(R^{15})S(O)R^{15a}$; $N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$; 및 T^2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0042] R^{15}, R^{15a}, R^{15b}는 독립적으로 H; T^2; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 할로겐 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고 (바람직하게는, 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환됨);

[0043] R^{14}는 할로겐; CN; $C(O)OR^{16}$; OR^{16}; $C(O)R^{16}$; $C(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)N(R^{16}R^{16a})$; $S(O)_2R^{16}$; $S(O)R^{16}$; $N(R^{16})S(O)_2N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})S(O)N(R^{16a}R^{16b})$; SR^{16}; $N(R^{16}R^{16a})$; NO_2; $OC(O)R^{16}$; $N(R^{16})C(O)R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)_2R^{16a}$; $N(R^{16})S(O)R^{16a}$; $N(R^{16})C(O)N(R^{16a}R^{16b})$; $N(R^{16})C(O)OR^{16a}$; 또는 $OC(O)N(R^{16}R^{16a})$이고;

[0044] R^{16}, R^{16a}, R^{16b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환되고;

[0045] T^2는 페닐; 나프틸; 인데닐; 인다닐; C_{3-7} 시클로알킬; 4 내지 7원 헤테로시클릴; 또는 7 내지 11원 헤테로비시클릴이고, 여기서 T^2는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{17}로 임의로 치환되고;

[0046] R^{17}은 할로겐; CN; $C(O)OR^{18}$; OR^{18}; 옥소 (=O) (여기서 고리는 적어도 부분적으로 포화됨); $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})S(O)N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18}; $N(R^{18}R^{18a})$; NO_2; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 또는 C_{2-6} 알키닐이고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐;

및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{19}로 임의로 치환되고;

[0047] R^{18}, R^{18a}, R^{18b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{19}로 임의로 치환되고;

[0048] R^{19}는 할로겐; CN; $C(O)OR^{20}$; OR^{20}; $C(O)R^{20}$; $C(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)N(R^{20}R^{20a})$; $S(O)_2R^{20}$; $S(O)R^{20}$; $N(R^{20})S(O)_2N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})S(O)N(R^{20a}R^{20b})$; SR^{20}; $N(R^{20}R^{20a})$; NO_2; $OC(O)R^{20}$; $N(R^{20})C(O)R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)_2R^{20a}$; $N(R^{20})S(O)R^{20a}$; $N(R^{20})C(O)N(R^{20a}R^{20b})$; $N(R^{20})C(O)OR^{20a}$; 또는 $OC(O)N(R^{20}R^{20a})$이고;

[0049] R^{20}, R^{20a}, R^{20b}는 독립적으로 H; C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; 및 C_{2-6} 알키닐은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된다.

발명의 효과

[0050] 놀랍게도 - 이론에 얽매이지 않고 - 본 발명의 화합물은 그의 단백질 표적과 공유 결합을 형성하는 키나제 억제제로서 작용할 수 있고, 따라서 비공유 억제제와 비교하여 유리한 특성을 가질 수 있는데, 이는 본 발명의 화합물이 그의 표적 단백질에 비가역적으로 결합하여 그것을 영구적으로 불활성화시킬 수 있기 때문인 것으로 밝혀졌다. 표적의 비가역적 억제 후, 단백질의 재합성은 그의 기능을 회복하는데 필수적일 수 있다. 따라서, 약물 작용의 연장된 지속기간은 약동학적 노출로부터 약물의 약역학을 분리할 수 있다 (문헌 [Singh et al., 2011. Nat. Rev. Drug Discov. 10(4): 307-317; Singh et al., 2010. Curr. Opin. Chem. Biol. 14(4):475-480]).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 가변기 또는 치환기가 다양한 변이체의 군으로부터 선택될 수 있고 이러한 가변기 또는 치환기가 1회 초과로 발생하는 경우, 각각의 변이체는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0052] 본 발명의 의미 내에서 용어는 하기와 같이 사용된다:

[0053] 용어 "임의로 치환된"은 비치환되거나 또는 치환되는 것을 의미한다. 일반적으로 - 이에 제한되지 않지만 -, "1개 이상의 치환기"는 1, 2 또는 3개, 바람직하게는 1 또는 2개, 보다 바람직하게는 1개를 의미한다. 일반적으로 이들 치환기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0054] "알킬"은 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇄를 의미한다. 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0055] 알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇄를 의미한다. 알케닐 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0056] "알키닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇄를 의미한다. 알키닐 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0057] "C_{1-4} 알킬"은 1 - 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 쇄, 예를 들어 분자의 말단에 존재하는 경우: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 또는 예를 들어 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$ (분자의 2개의 모이어티가 알킬기에 의해 연결되는 경우)를 의미한다. C_{1-4} 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0058] "C_{1-6} 알킬"은 1 - 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 쇄, 예를 들어 분자의 말단에 존재하는 경우: C_{1-4} 알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸; tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, 또는 예를 들어 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2-$ (분자의 2개의 모이어티가 알킬기에 의해 연결되는 경우)를 의미한다. C_{1-6} 알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0059] "C_{2-6} 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 쇄, 예를 들어 분자의 말단에 존재하는 경우: $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_2-CH_3$, $-CH=CH-CH=CH_2$, 또는 예를 들어 -CH=CH- (분자의 2개의 모이어티가 알케닐 기에 의해 연결되는 경우)를 의미한다. C_{2-6} 알케닐 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0060] "C_{2-6} 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 쇄, 예를 들어 분자의 말단에 존재하는 경우: $-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CH$, $CH_2-CH_2-C\equiv CH$, $CH_2-C\equiv C-CH_3$, 또는 예를 들어 $-C\equiv C-$ (분자의 2개의 모이어티가 알키닐 기에 의해 연결되는 경우)를 의미한다. C_{2-6} 알키닐 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다.

[0061] "C_{3-7} 시클로알킬" 또는 "C_{3-7} 시클로알킬 고리"는 3 - 7개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬 쇄, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸을 의미한다. 바람직하게는, 시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 지칭한다. 시클로알킬 탄소의 각각의 수소는 본원에 추가로 명시된 바와 같은 치환기에 의해 대체될 수 있다. 용어 "C_{3-5} 시클로알킬" 또는 "C_{3-5} 시클로알킬 고리"는 이에 준해 정의된다.

[0062] "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도를 의미한다. 할로겐은 플루오로 또는 클로로인 것이 일반적으로 바람직하다.

[0063] "4 내지 7원 헤테로시클릴" 또는 "4 내지 7원 헤테로사이클"은 이중 결합을 최대 개수까지 함유할 수 있고 (방향족 또는 완전, 부분 또는 불포화 비방향족 고리) 4, 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 가지며, 여기서 적어도 1개의 고리 원자 내지 4개의 고리 원자는 황 ($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 포함), 산소 및 질소 (=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체되는 것인 고리를 의미하고, 여기서 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 4 내지 7원 헤테로사이클에 대한 예는, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 푸란, 티오펜, 피롤, 피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 옥사졸, 옥사졸린, 이속사졸, 이속사졸린, 티아졸, 티아졸린, 이소티아졸, 이소티아졸린, 티아디아졸, 티아디아졸린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 티아디아졸리딘, 술포란, 피란, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 이미다졸리딘, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, 테트라졸, 트리아졸, 트리아졸리딘, 테트라졸리딘, 디아제판, 아제핀 또는 호모피페라진이다. 용어 "5 내지 6원 헤테로시클릴" 또는 "5 내지 6원 헤테로사이클"은 이에 준해 정의된다.

[0064] "포화 4 내지 7원 헤테로시클릴" 또는 "포화 4 내지 7원 헤테로사이클"은 완전 포화 "4 내지 7원 헤테로시클릴" 또는 "4 내지 7원 헤테로사이클"을 의미한다.

[0065] "5원 방향족 헤테로시클릴" 또는 "5원 방향족 헤테로사이클"은 시클로펜타디에닐 유래의 헤테로사이클을 의미하며, 여기서 적어도 1개의 탄소 원자는 황 ($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 포함), 산소 및 질소 (=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된다. 이러한 헤테로사이클의 예는 푸란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸이다. 용어 "방향족 5 내지 6원 헤테로시클릴"은 이에 준해 정의된다.

[0066] "7 내지 11원 헤테로비시클릴" 또는 "7 내지 11원 헤테로비사이클"은 7 내지 11개의 고리 원자를 갖는 2개 고리의 헤테로시클릭계를 의미하며, 여기서 적어도 1개의 고리 원자는 고리 둘 다에 의해 공유되고, 이중 결합을 최대 개수까지 함유할 수 있고 (방향족 또는 완전, 부분 또는 불포화 비방향족 고리), 여기서 적어도 1개의 고리 원자 내지 6개의 고리 원자는 황 ($-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 포함), 산소 및 질소 (=N(O)- 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되고, 여기서 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결된다. 7 내지 11원 헤테로비사이클에 대한 예는, 인돌, 인돌린, 벤조푸란, 벤조티오펜, 벤족사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈이미다졸린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 디히드로퀴나졸린, 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 데카히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 데카히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 벤즈아제핀, 퓨린 또는 프테리딘이다. 용어 7 내지 11원 헤테로비사이클은 또한 2개 고리의 스피로 구조, 예컨대 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸, 2-옥사-6-아자스피로[3,3]헵탄-6-일 또는 2,6-디아자스피로[3,3]헵탄-6-올 또는 가교 헤테로사이클, 예컨대 8-아자-

비시클로[3.2.1]옥탄 또는 2,5-디아자비시클로[2,2,2]옥탄-2-일을 포함한다.

[0067] "포화 7 내지 11원 헤테로비시클릴" 또는 "포화 7 내지 11원 헤테로비사이클"은 완전 포화 7 내지 11원 헤테로비시클릴 또는 7 내지 11원 헤테로비사이클을 의미한다.

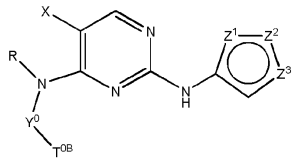
[0068] 가변기 또는 치환기가 다양한 변이체의 군으로부터 선택될 수 있고 이러한 가변기 또는 치환기가 1회 초과로 발생하는 경우, 각각의 변이체는 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0069] 바람직한 화학식 I의 화합물은 그 안에 함유된 잔기 중 하나 이상이 하기에 제공된 의미를 갖는 것인 화합물이며, 바람직한 치환기 정의의 모든 조합은 본 발명의 대상이다. 모든 바람직한 화학식 I의 화합물과 관련하여, 본 발명은 또한 모든 호변이성질체 및 입체이성질체 형태, 및 모든 비의 그의 혼합물, 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0070] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 하기에 언급된 치환기는 독립적으로 다음의 의미를 갖는다. 따라서, 이들 치환기 중 하나 이상은 하기에 제공된 바람직하거나 또는 보다 바람직한 의미를 가질 수 있다.

[0071] 바람직하게는, 하기 화학식 Ia가 제공되도록 화학식 I의 T^{0A}가 정의된다.

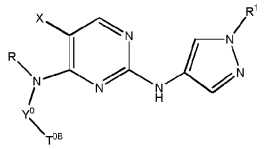
[0072] <화학식 Ia>



[0073]

[0074] 상기 식에서, Z^1, Z^2 및 Z^3은 독립적으로 C(R^1), N, N(R^1), O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 Z^1, Z^2, Z^3 중 적어도 1개는 N이고; R, Y^0, X 및 T^{0B}는 상기 나타낸 바와 같이 정의된다. 보다 바람직하게는, 하기 화학식 Ib가 제공되도록 화학식 Ia의 Z^1, Z^2, Z^3이 정의된다.

[0075] <화학식 Ib>



[0076]

[0077] 상기 식에서, R, R^1, Y^0, X 및 T^{0B}는 상기 나타낸 바와 같이 정의된다.

[0078] 바람직하게는, R^1은 비치환된 C_{1-4} 알킬; 또는 OR^4 또는 할로겐으로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 바람직하게는, R^1은 비치환된 C_{1-4} 알킬 (보다 바람직하게는, 메틸); 또는 OR^4로 치환된 C_{1-4} 알킬 (보다 바람직하게는, $CH_2CH_2OR^4$; 보다 더 바람직하게는, CH_2CH_2OH)이다.

[0079] 바람직하게는, X는 Cl; F; H; 또는 CH_3이다. 바람직하게는, X는 Cl, F 또는 CH_3이다. 바람직하게는, X는 CF_3이다.

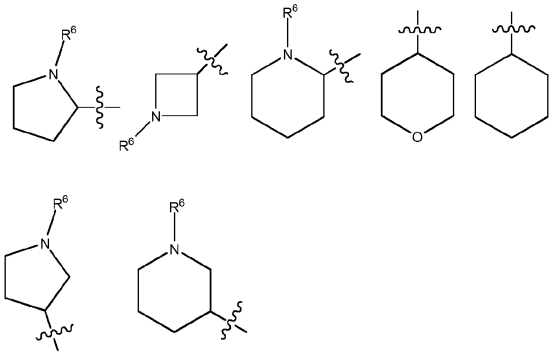
[0080] 바람직하게는, R은 H이다.

[0081] 바람직하게는, Y^0은 CH_2이다.

[0082] 바람직하게는, T^{0B}는 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 모르폴리노; 테트라히드로피라닐; 또는 시클로헥실 (보다 바람직하게는, 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 테트라히드로피라닐; 또는 시클로헥실, 또한 보다 바람직하게는 피페리디닐; 피롤리디닐; 아제티디닐; 또는 모르폴리노)이고, 여기서 T^{0B}는 비치환되거나, 또는 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^6으로 치환된다 (바람직하게는, 비치환되거나; 또는 1, 2 또는 3개로 치

환되고; 보다 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1 또는 2개로 치환되고, 보다 더 바람직하게는, 비치환되거나 또는 1개로 치환됨).

[0083] 보다 바람직하게는, T^{0B}는



[0084]

[0085] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0086] 바람직하게는, R^6은 $C(O)R^7$; $N(R^7)C(O)R^{7a}$; $S(O)_2R^7$; 또는 $N(R^7)S(O)_2R^{7a}$이다.

[0087] 바람직하게는, R^6은 $N(R^7)C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^7)S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^7)C(O)C\equiv C(R^{8a})$; $C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; 또는 $C(O)C\equiv C(R^{8a})$이고, 여기서 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}는 독립적으로 H; 및 R^8로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, R^6은 $N(R^7)C(O)C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; $N(R^7)S(O)_2C(R^{8a})=C(R^{8b}R^{8c})$; 또는 $N(R^7)C(O)C\equiv C(R^{8a})$이고, 여기서 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}는 독립적으로 H; 및 R^8로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0088] 바람직하게는, R^6은 $C(O)$-C_{1-4} 알킬; 또는 $S(O)_2$-C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^8로 임의로 치환된다.

[0089] 바람직하게는, R^6은 C_{1-4} 알킬이고, 여기서 C_{1-4} 알킬은 동일하거나 또는 상이한 1개 이상의 R^{11}로 임의로 치환된다.

[0090] 바람직하게는, R^6은 $C(O)CH_3$; $C(O)CH=CH_2$; $S(O)_2CH_3$; 또는 $S(O)_2CH=CH_2$이다.

[0091] 상기 언급된 기 중 일부 또는 전부가 바람직한 의미를 갖는 것인 화학식 I의 화합물이 또한 본 발명의 목적이다.

[0092] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은

[0093] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0094] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0095] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0096] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0097] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0098] (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0099] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0100] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0101] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0102] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0103] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0104] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0105] (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0106] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0107] (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0108] 1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논;

[0109] 1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논;

[0110] 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0111] 2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0112] (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0113] (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0114] (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0115] (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0116] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0117] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0118] (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0119] (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논;

[0120] (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0121] (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0122] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0123] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0124] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

[0125] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

[0126] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0127] (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0128] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0129] (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0130] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0131] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

[0132] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논;

[0133] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0134] (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온;

[0135] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0136] (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0137] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0138] 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0139] 5-클로로-N^4-(시클로헥실메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0140] (R)-2-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄올;

[0141] (R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0142] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0143] (R)-5-클로로-N^4-((1-(에틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0144] (R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0145] (R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논;

[0146] (R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-히드록시에타논;

[0147] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0148] (R)-2-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄올;

[0149] (R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0150] (R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0151] (R)-1-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논;

[0152] (R)-5-클로로-N^4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0153] (S)-5-클로로-N^4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0154] 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0155] (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

[0156] (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

[0157] (S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

[0158] (S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

[0159] (R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드;

[0160] (R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

[0161] (S)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드;

[0162] (R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0163] (S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0164] (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0165] (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0166] (R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0167] (S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드;

[0168] (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민; 및

[0169] (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0170] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은

[0172] 5-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온;

[0173] (S)-2-(4-((5-클로로-4-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0174] (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0175] (S)-3-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0176] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0177] (R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

[0178] (R)-N-이소프로필-2-(4-((4-(((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드;

[0179] (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올;

[0180] (R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0181] 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0182] (R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-에틸피롤리딘-1-카르복스아미드;

[0183] (R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-시클로프로필피롤리딘-1-카르복스아미드;

[0184] 3-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0185] 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0186] (S)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴:

[0187] (R)-4-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0188] (R)-2-(4-((4-(((1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

[0189] (R)-3-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0190] (R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드;

[0191] (R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)부탄니트릴;

[0192] (R)-5-클로로-N^4-((1-(시클로프로필술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0193] (R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-N-(시아노메틸)아세트아미드;

[0194] N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피

리미딘-2,4-디아민;

[0195] 3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0196] 2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴;

[0197] 3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0198] 4-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0199] (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0200] (S)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0201] (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0202] (R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0203] (R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0204] 4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0205] (R)-4-(3-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0206] (R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0207] (R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0208] (R)-4-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0209] 3-((R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드;

[0210] (R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0211] (R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0212] (R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0213] (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0214] N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸피리미딘-2,4-디아민;

[0215] 3-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0216] 4-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0217] (S)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0218] (S)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0219] (S)-4-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0220] (R)-N-(2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드;

[0221] (R)-N2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민;

[0222] (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴;

[0223] (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0224] (R)-4-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0225] (R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴;

[0226] 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민;

[0227] 4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)부탄니트릴;

[0228] 3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0229] (S)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0230] (S)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴;

[0231] (R)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴;

[0232] (R)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴; 및

[0233] (R)-5-클로로-N^4-((1-(2-(이소프로필술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[0234] 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0235] 화학식 I의 화합물의 호변이성질현상, 예를 들어 케토-엔올 호변이성질현상이 발생할 수 있는 경우, 개별 형태, 예를 들어 케토 및 엔올 형태는 개별적으로 및 임의의 비의 혼합물로서 함께 포함된다. 입체이성질체,

예를 들어 거울상이성질체, 시스/트랜스 이성질체, 이형태체 등에도 동일하게 적용된다.

[0236] 화학식 I의 동위원소 표지된 화합물 ("동위원소 유도체") 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 동위원소 표지를 위한 방법은 당업계에 공지되어 있다. 바람직한 동위원소는 원소 H, C, N, O 및 S의 것들이다.

[0237] 원하는 경우에, 이성질체는 당업계에 익히 공지된 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 거울상이성질체에 대해, 예를 들어 키랄 고정상을 사용함으로써 동일하게 적용된다. 추가로, 거울상이성질체는 그것을 부분입체이성질체로 전환시킴으로써, 즉 거울상이성질체적으로 순수한 보조 화합물과 커플링시킨 후, 생성된 부분입체이성질체의 분리 및 보조 잔기의 절단에 의해 단리할 수 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 임의의 거울상이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용한 입체선택적 합성으로부터 수득할 수 있다.

[0238] 화학식 I의 화합물은 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있으며, 이는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴, 적외선 (IR) 스펙트럼, 라만 스펙트럼, 시차 주사 열량측정법 (DSC), 열중량 분석 (TGA) 및 고체상 핵 자기 공명 (ssNMR)을 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 통상적인 분석 기술을 사용하여 특성화 및 구별될 수 있다.

[0239] 화학식 I에 따른 화합물이 1개 이상의 산성 또는 염기성 기를 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 그의 상응하는 제약상 또는 독성학상 허용되는 염, 특히 그의 제약상 이용가능한 염을 포함한다. 따라서, 산성 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 본 발명에 따라, 예를 들어 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염으로서 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 정확한 예는 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 예를 들어 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과의 염을 포함한다. 1개 이상의 염기성 기, 즉 양성자화될 수 있는 기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 본 발명에 따라 그의 무기 또는 유기 산과의 부가염 형태로 존재할 수 있고 사용될 수 있다. 적합한 산의 예는 염화수소, 브로민화수소, 인산, 황산, 질산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌디술폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 술파민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에게 공지된 다른 산을 포함한다. 화학식 I의 화합물이 분자 내에 산성 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우에, 본 발명은 또한, 언급한 염 형태 이외에도, 내부 염 또는 베타인 (쯔비터이온)을 포함한다. 화학식 I에 따른 각각의 염은 당업자에게 공지된 통상의 방법, 예를 들어 이들을 용매 또는 분산제 중에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 접촉시킴으로써, 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 수득할 수 있다. 본 발명은 또한, 낮은 생리학적 적합성으로 인해 제약에 직접 사용하기에 적합하지는 않지만, 예를 들어 화학 반응 또는 제약상 허용되는 염의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함한다.

[0240] 본 발명 전반에 걸쳐, 용어 "제약상 허용되는"은 상응하는 화합물, 담체 또는 분자가 인간에게 투여하기에 적합하다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 이 용어는 동물, 바람직하게는 인간에서의 사용에 대해 규제 기관, 예컨대 EMEA (유럽) 및/또는 FDA (미국) 및/또는 임의의 다른 국가 규제 기관에 의해 승인된 것을 의미한다.

[0241] 본 발명은 추가로 본 발명에 따른 화합물의 모든 용매화물을 포함한다.

[0242] 본 발명에 따르면, "JAK"는 JAK 패밀리의 모든 구성원 (예를 들어, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2)을 포함한다.

[0243] 본 발명에 따르면, 표현 "JAK1" 또는 "JAK1 키나제"는 "야누스 키나제 1"을 의미한다. JAK1을 코딩하는 인간 유전자는 염색체 1p31.3 상에 위치한다.

[0244] 본 발명에 따르면, 표현 "JAK2" 또는 "JAK2 키나제"는 "야누스 키나제 2"를 의미한다. JAK2를 코딩하는 인간 유전자는 염색체 9p24 상에 위치한다.

[0245] 본 발명에 따르면, 표현 "JAK3" 또는 "JAK3 키나제"는 "야누스 키나제 3"을 의미한다. JAK3을 코딩하는 유전자는 인간 염색체 19p13.1 상에 위치하고, 이것은 주로 조혈 세포에 존재한다. JAK3은 인터류킨 2 (IL-2) 수용체의 감마-쇄와 회합하는 세포질 단백질 티로신 키나제이다. 이 쇄는 또한 인터류킨 IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21을 비롯한 몇몇 림프친화성 시토카인의 수용체에 대한 성분으로 작용한다 (문헌 [Schindler et al, 2007. J. Biol. Chem. 282(28):20059-63]). JAK3은 특히 비만 세포, 림프구 및 대식세포에서, 시토카인에 대한 면역 세포의 반응에서 핵심적인 역할을 한다. JAK3의 억제는 이식 거부의 예방에서 유익한 효과를 나타내었다 (문헌 [Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888]).

[0246] 또한, 본 발명에 따르면, 표현 "JAK3" 또는 "JAK3 키나제"는 JAK3의 돌연변이체 형태, 바람직하게는 급성 거핵모구성 백혈병 (AMKL) 환자에서 발견된 JAK3 돌연변이체를 포함한다. 보다 바람직하게는, 이들 돌연변이체는 단일 아미노산 돌연변이이다. 활성화 JAK3 돌연변이는 급성 거핵모구성 백혈병 (AMKL) 환자에서 관찰되었다 (문헌 [Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75]). 따라서, 바람직한 실시양태에서, 표현 "JAK"는 또한 V7221 또는 P132T 돌연변이를 갖는 JAK3 단백질을 포함한다.

[0247] 본 발명에 따르면, 표현 "TYK2" 또는 "TYK2 키나제"는 "단백질-티로신 키나제 2"를 의미한다. JAK3 및 TYK2 유전자는 각각 염색체 19p13.1 및 19p13.2 상에 클러스터링되어 있다.

[0248] 실시예에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물을 JAK2 키나제에 비한 JAK1 또는 JAK3 또는 Tyk2에 대한 그의 선택성에 관해 시험하였다. 나타낸 바와 같이, 모든 시험된 화합물은 JAK2보다 JAK1 또는 JAK3 또는 Tyk2에 더 선택적으로 결합하였다 (하기 표 5 참조). JAK 패밀리 억제제의 임상 시험 동안에 나타난 다수의 부작용은 JAK2의 억제를 통해 매개된다는 것이 명백하다 (문헌 [Fleischmann et al./Kremer et al., ACR presentation (2009)]). 따라서, JAK2에 비해 개선된 선택성을 갖는 JAK 패밀리 억제제에 대한 필요성이 존재한다.

[0249] 따라서, 본 발명의 화합물은 JAK와 연관된 질환 및 장애, 예를 들어 면역학적, 염증성, 자가면역, 또는 알레르기성 장애, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환 또는 증식성 질환, 예컨대 암의 예방 또는 치료에 유용한 것으로 간주된다.

[0250] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 선택적 JAK3 억제제이다.

[0251] 이중 JAK1/JAK3 억제제가 동등하게 바람직하다.

[0252] 선택적 JAK1 억제제가 동등하게 바람직하다.

[0253] 선택적 Tyk2 억제제가 동등하게 바람직하다.

[0254] 이중 JAK1/Tyk2 억제제가 동등하게 바람직하다.

[0255] JAK2에 비해 선택성을 갖는 JAK1/Tyk2/JAK3 억제제가 동등하게 바람직하다.

[0256] 따라서, JAK와 연관된 질환 및 장애, 특히 본원에 언급된 것들은 JAK3, JAK1/JAK3, JAK1, Tyk2, JAK1/Tyk2 또는 JAK1/Tyk2/JAK3과 연관된 질환 및 장애이다.

[0257] 본 발명의 화합물은 이것이 JAK3에, 예를 들어 그의 키나제 활성에 영향을 미치는지의 여부를 결정함으로써 추가로 특성화할 수 있다 (문헌 [Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888] 및 온라인 보충자료; [Yang et al., 2007. Bioorg. Med. Chem. Letters 17(2): 326-331]).

[0258] 간략하게, JAK3 키나제 활성은 촉매 도메인 (JH1 촉매 도메인)을 포함하는 재조합 GST-JAK3 융합 단백질을 사용하여 측정할 수 있다. JAK3 키나제 활성은 ELISA에 의해 하기와 같이 측정한다: 플레이트를 기질로서의 무작위 L-글루탐산 및 티로신 공중합체 (4:1; 100 μg/ml)로 밤새 코팅한다. 플레이트를 세척하고, 재조합 JAK3 JH1:GST 단백질 (100 ng/웰)을 억제제와 함께 또는 억제제 없이 30분 동안 실온에서 인큐베이션한다. HPR-접합 PY20 항-포스포티로신 항체 (ICN)를 첨가하고, TMB (3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘)에 의해 디벨로핑한다 (문헌 [Changelian et al., 2003, Science 302(5646):875-888] 및 온라인 보충자료).

[0259] 세포-기반 검정 (TF-1 세포 증식)은 JAK2 또는 JAK3-의존성 신호 전달에 대한 소분자 약물의 억제 활성을 평가하기 위해 기재되었다 (문헌 [Chen et al., 2006. Bioorg. Med. Chem. Letters 16(21): 5633-5638]).

[0260] 본 발명은 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 제약상 허용되는 담체와 함께, 임의로 1종 이상의 다른 제약 조성물과 조합하여 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0261] "제약 조성물"은 1종 이상의 활성 성분, 및 담체를 구성하는 1종 이상의 불활성 성분, 뿐만 아니라 임의의 2종 이상의 성분의 조합, 복합체화 또는 응집으로부터, 또는 1종 이상의 성분의 해리로부터, 또는 1종 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.

[0262] 용어 "담체"는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 담

체는 멸균 액체, 예컨대 물 및 오일, 예컨대 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것, 예컨대 비제한적으로 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등일 수 있다. 물은 제약 조성물이 경구로 투여되는 경우에 바람직한 담체이다. 염수 및 수성 덱스트로스는 제약 조성물이 정맥내로 투여되는 경우에 바람직한 담체이다. 염수 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 주사액을 위한 액체 담체로서 사용된다. 적합한 제약 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 원하는 경우에, 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 정제, 환제, 캡슐, 산제, 지속-방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 조성물은 전통적인 결합제 및 담체, 예컨대 트리글리세리드에 의해 좌제로서 제제화될 수 있다. 경구 제제는 표준 담체, 예컨대 제약 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin]에 기재되어 있다. 이러한 조성물은 적합한 양의 담체와 함께, 바람직하게는 정제된 형태로 치료 유효량의 치료제를 함유함으로써, 환자에 대한 적절한 투여를 위한 형태를 제공할 것이다. 제제는 투여 방식에 적합해야 한다.

[0263] 본 발명의 제약 조성물은 조성물 중 제1 화합물이 아닌 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 다른 JAK 억제제와 같은 활성 성분으로서의 하나 이상의 추가의 화합물을 포함할 수 있다. 추가의 생물활성 화합물은 스테로이드, 류코트리엔 길항제, 시클로스포린 또는 라파마이신일 수 있다.

[0264] 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염(들) 또는 동위원소 유도체 및 다른 제약 활성제(들)는 함께 또는 개별적으로 투여할 수 있으며, 개별적으로 투여하는 경우에, 이는 개별적으로 또는 임의의 순서로 순차적으로 할 수 있다. 동일 제제로 조합하는 경우에, 두 화합물은 안정하고 서로 및 제제의 다른 성분과 상용성이어야 함을 인식할 것이다. 개별적으로 제제화하는 경우에, 이들은 편리하게는 당업계에 이러한 화합물에 대해 공지된 바와 같은 방식으로 임의의 편리한 제제로 제공될 수 있다.

[0265] 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체, 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 또 다른 약물 또는 제약 활성제와 조합하여 투여하는 것 및/또는 본 발명의 제약 조성물이 이러한 약물 또는 제약 활성제를 추가로 포함하는 것이 본 발명에 추가로 포함된다.

[0266] 이러한 맥락에서, 용어 "약물 또는 제약 활성제"는, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 모색하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제를 포함한다.

[0267] "조합된" 또는 "조합하여" 또는 "조합"은 기능적 공투여로서 이해되어야 하며, 여기서 일부 또는 모든 화합물은 다양한 제제, 다양한 투여 방식 (예를 들어, 피하, 정맥내 또는 경구) 및 다양한 투여 시간으로 개별적으로 투여할 수 있다. 이러한 조합물의 개별 화합물은 별개의 제약 조성물로 순차적으로, 뿐만 아니라 조합된 제약 조성물로 동시에 투여할 수 있다.

[0268] 예를 들어, 류마티스 관절염 요법에서, 다른 화학요법제 또는 항체 작용제와의 조합이 고려된다. 류마티스 관절염 요법을 위해 본 발명의 화합물 및 그의 염과 조합하여 사용될 수 있는 제약 활성제의 적합한 예는: 면역억제제, 예컨대 암톨메틴 구아실, 미조리빈 및 리멕솔론; 항-TNFα 작용제, 예컨대 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙, 아나킨라, 아바타셉트, 리툭시맙; 티로신 키나제 억제제, 예컨대 레플루노미드; 칼리크레인 길항제, 예컨대 수브레움; 인터류킨 11 효능제, 예컨대 오프렐베킨; 인터페론 베타 1 효능제; 히알루론산 효능제, 예컨대 NRD-101 (아벤티스(Aventis)); 인터류킨 1 수용체 길항제, 예컨대 아나킨라; CD8 길항제, 예컨대 아미프릴로스 히드로클로라이드; 베타 아밀로이드 전구체 단백질 길항제, 예컨대 류마콘; 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제, 예컨대 시페마스타트 및 다른 질환 조정 항류마티스 약물 (DMARD), 예컨대 메토트렉세이트, 술파살라진, 시클로스포린 A, 히드록시콜로로퀸, 아우라노핀, 아우로티오글루코스, 금 소듐 티오말레이트 및 페니실라민을 포함한다.

[0269] 특히, 본원에 정의된 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물 이외에도, 통상의 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 암과 같은 증식성 질환 치료를 위한 기존 치료제와 조합하여 사용할 수 있다. 조합하여 사용되는 적합한 작용제는 하기를 포함한다:

[0270] (i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은, 항증식성/항신생물성 약물 및 그의 조합물, 예컨대 알킬화제 (예를 들어, 시스-플라틴, 카르보플라틴, 시클로포스파미드, 질소 머스터드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판 및 니트로소우레아); 항대사물 (예를 들어, 항폴레이트제, 예컨대 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 랄티트렉세드, 메토트렉세이트, 시토신 아라비노시드, 히드록시우레아 및 겜시타빈); 항종양 항생제

(예를 들어, 안트라시클린, 예컨대 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예컨대 파클리탁셀 및 탁소테레); 및 토포이소머라아제 억제제 (예를 들어, 에피포도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸 및 캄프토테신);

[0271] (ii) 세포증식억제제, 예컨대 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 드롤록시펜 및 아이오독시펜), 에스트로겐 수용체 하향 조절제 (예를 들어, 풀베스트란트), 항안드로겐 (예를 들어, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제 (예를 들어, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄) 및 5α-리덕타제의 억제제, 예컨대 피나스테리드;

[0272] (iii) 항-침습제 (예를 들어, c-Src 키나제 패밀리 억제제, 예컨대 4-(6-클로로-2,3-메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라히드로피란-4-일옥시-퀴나졸린 (AZD0530) 및 N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4-일아미노}티아졸-5-카르복스아미드 (다사티닙, BMS-354825), 및 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 마리마스타트 및 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능의 억제제);

[0273] (iv) 성장 인자 기능의 억제제: 예를 들어, 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체 (예를 들어, 항-erbB2 항체 트라스투주맙 [헤르셉틴(Herceptin)™] 및 항-erbB1 항체 세툭시맙 [C225])를 포함하고; 이러한 억제제는 또한, 예를 들어 티로신 키나제 억제제, 예를 들어 표피 성장 인자 패밀리의 억제제 (예를 들어, EGFR 패밀리 티로신 키나제 억제제, 예컨대 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민 (게피티닙, ZD 1839), N-(3-에티닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민 (에를로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민 (CI 1033) 및 erbB2 티로신 키나제 억제제, 예컨대 라파티닙), 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 패밀리의 억제제, 예컨대 이마티닙, 세린/트레오닌 키나제의 억제제 (예를 들어, Ras/Raf 신호전달 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들어 소라페닙 (BAY 43-9006)) 및 MEK 및/또는 Akt 키나제를 통한 세포 신호전달의 억제제를 포함함;

[0274] (v) 항혈관신생제, 예컨대 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들, 예를 들어 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙 (아바스틴(Avastin)™) 및 VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예컨대 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (ZD6474; WO 01/32651 내의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212 내의 실시예 240), 바탈라닙 (PTK787; WO 98/35985) 및 SU1 1248 (수니티닙; WO 01/60814), 및 다른 메카니즘에 의해 작용하는 화합물 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능의 억제제 및 안지오스타틴);

[0275] (vi) 혈관 손상 작용제, 예컨대 콤브레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 WO 99/02166에 개시된 화합물;

[0276] (vii) 안티센스 요법, 예를 들어 상기 열거된 표적에 지시되는 것들, 예컨대 항-ras 안티센스 작용제인 ISIS 2503;

[0277] (viii) 유전자 요법 접근법, 예컨대 이상 유전자, 예컨대 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하는 접근법, GDEPT (유전자-지시된 효소 전구약물 요법) 접근법, 예컨대 시토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 것들 및 화학요법 또는 방사선요법에 대한 환자 내성을 증가시키는 접근법, 예컨대 다중-약물 내성 유전자 요법; 및 (ix) 면역요법제 접근법, 예컨대 환자 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체외 및 생체내 접근법, 예컨대 시토카인, 예컨대 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자에 의한 형질감염, T-세포 아네르기를 감소시키는 접근법, 형질감염된 면역 세포, 예컨대 시토카인-형질감염된 수지상 세포를 사용하는 접근법, 시토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용하는 접근법 및 항-이디오타입 항체를 사용하는 접근법.

[0278] 추가의 조합 치료는 WO-A 2009/008992 및 WO-A 2007/107318에 기재되어 있으며, 이들은 본원에 참조로 포함된다.

[0279] 따라서, 이러한 조합물의 개별 화합물은 별개의 제약 조성물로 순차적으로, 뿐만 아니라 조합된 제약 조성물로 동시에 투여할 수 있다.

[0280] 본 발명의 제약 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내 포함), 안구 (눈), 폐 (비강 또

는 협측 흡입), 또는 비강 투여에 적합한 조성물을 포함하지만, 임의의 주어진 경우에서 가장 적합한 경로는 치료할 상태의 성질 및 중증도 및 활성 성분의 성질에 좌우될 것이다. 이들은 편의상 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 업계에 익히 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0281] 실제 사용 시, 화학식 I의 화합물은 통상의 제약 배합 기술에 따라 제약 담체와의 밀접한 혼합에서 활성 성분으로서 배합될 수 있다. 담체는, 예를 들어 경구 또는 비경구 (정맥내 포함) 투여에 바람직한 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조 시, 임의의 통상적인 제약 매질, 예컨대, 경구용 액체 제제, 예컨대 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액의 경우에 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등; 또는 경구 고체 제제, 예컨대 산제, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 경우에 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체를 사용할 수 있으며, 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.

[0282] 정제 및 캡슐은, 이들의 투여 용이성 때문에, 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 제공하며, 이 경우에 고체 제약 담체가 명백히 사용된다. 원하는 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1 퍼센트의 활성 화합물을 함유해야 한다. 이들 조성물 내 활성 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있고, 편의상 단위의 약 2 중량 퍼센트 내지 약 60 중량 퍼센트일 수 있다. 이러한 치료상 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은 유효 투여량이 얻어지도록 하는 양이다. 활성 화합물은, 예를 들어 액적 또는 스프레이로서 비강내 투여될 수도 있다.

[0283] 정제, 환제, 캡슐 등은 또한 결합제, 예컨대 트라가칸트 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형의 물질 이외에도 액체 담체, 예컨대 지방 오일을 함유할 수 있다.

[0284] 다양한 다른 물질이 코팅물로서 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 쉘락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 성분 이외에도 감미제로서의 수크로스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대 체리 또는 오렌지 향미제를 함유할 수 있다.

[0285] 화학식 I의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수 있다. 상기 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 계면활성제, 예컨대 히드록시프로필-셀룰로스와 적합하게 혼합하여 수중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 혼합물로 오일 중에서 제조될 수 있다. 보관 및 사용의 통상적인 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

[0286] 주사가능한 용도에 적합한 제약 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되어야 하며 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정하여야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 그의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0287] 포유동물, 특히 인간에게 유효 용량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 임의의 적합한 투여 경로를 사용할 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 등을 사용할 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는, 화학식 I의 화합물은 경구로 투여된다.

[0288] 사용되는 활성 성분의 유효 투여량은 사용되는 특정한 화합물, 투여 방식, 치료할 상태 및 치료할 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 이러한 투여량을 용이하게 확인할 수 있다.

[0289] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 일반적으로, 예를 들어 동물의 연령 및 체중, 치료를 요구하는 정확한 상태 및 그의 중증도, 제제의 성질, 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 것이다. 그러나, 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염 (RA)의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 유효량은 일반적으로 수용자 (포유동물)의 체중 1 kg당 1일 0.1 내지 100 ㎎의 범위, 보다 통상적으로는 체중 1 kg당 1일 1 내지 10 ㎎의 범위일 것이다. 따라서, 70 kg의 성체 포유동물의 경우, 1일 실제량은 통상적으로 70 내지 700 ㎎일 것이고, 이 양은 1일 단일 용량으로 제공되거나, 또는 보다 통상적으로는 총 1일 용량이 동일하도록 1일 다수회 (예컨대, 2, 3, 4, 5 또는 6회)의 하위 용량으로 제공될 수 있다. 그의 제약상 허용되는 염, 전구약물 또는 대사

물의 유효량은 화학식 I의 화합물 그 자체의 유효량의 비율로서 결정될 수 있다. 유사한 투여량이 상기에 언급된 다른 상태의 치료에 적절할 것으로 고려된다.

[0290] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 모색하는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생리학적 또는 의학적 반응을 도출할 약물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다.

[0291] 또한, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여 질환, 장애, 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화, 또는 질환 또는 장애의 진행 속도 감소를 유발하는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 정상적인 생리적 기능을 증진시키는데 유효한 양을 그의 범위 내에 포함한다.

[0292] 본 발명의 또 다른 측면은 의약으로 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체이다.

[0293] 본 발명의 또 다른 측면은 JAK와 연관된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체이다.

[0294] 본 발명의 맥락에서, JAK와 연관된 질환 또는 장애는 JAK가 관련된 질환 또는 장애로서 정의된다.

[0295] 바람직한 실시양태에서, JAK와 연관된 질환 또는 장애는 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환이다.

[0296] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0297] 조직 및 기관의 염증은 광범위한 장애 및 질환에서 발생하며, 특정 변형에서는 시토카인 패밀리의 수용체의 활성화가 원인이다. JAK의 활성화와 연관된 예시적 염증성 장애는, 비제한적인 방식으로, 방사선 노출로 인한 피부 염증, 천식, 알레르기성 염증 및 만성 염증을 포함한다.

[0298] 본 발명에 따르면, 자가면역 질환은 적어도 부분적으로 자신의 성분, 예를 들어 단백질, 지질 또는 DNA에 대한 신체의 면역 반응에 의해 유발되는 질환이다. 기관-특이적 자가면역 장애의 예는 췌장에 영향을 미치는 인슐린-의존성 당뇨병 (제I형), 갑상선에 영향을 미치는 하시모토 갑상선염 및 그레이브스병, 위에 영향을 미치는 악성 빈혈, 부신에 영향을 미치는 쿠싱병 및 에디슨병, 간에 영향을 미치는 만성 활성 간염; 다낭성 난소 증후군 (PCOS), 복강 질환, 건선, 염증성 장 질환 (IBD) 및 강직성 척추염이다. 비-기관-특이적 자가면역 장애의 예는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 루푸스 및 중증 근무력증이다.

[0299] 제I형 당뇨병은 랑게르한스섬의 인슐린 분비 베타-세포에 대한 자가반응성 T-세포의 선택적 공격의 결과로 발병한다. 이 질환에서의 JAK3 표적화는 JAK 경로를 통해 신호전달하는 다중 시토카인이 베타-세포의 T-세포 매개 자가면역 파괴에 관여하는 것으로 알려져 있다는 관찰을 기반으로 한다. 실제로, JAK3 억제제인 JANEX-1은 제I형 당뇨병의 NOD 마우스 모델에서 자발성 자가면역 당뇨병 발병을 예방하는 것으로 나타났다.

[0300] 바람직한 실시양태에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염 (RA), 염증성 장 질환 (IBD; 크론병 및 궤양성 결장염), 건선, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 및 다발성 경화증 (MS)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0301] 류마티스 관절염 (RA)은 전세계 인구의 대략 1%에 영향을 미치는 만성 진행성 약화 염증성 질환이다. RA는 손 및 발의 소관절에 주로 영향을 미치는 대칭성 다관절 관절염이다. 관절 막인 활막에서의 염증 이외에도, 판누스라 불리는 조직의 공격성 전방은 국부 관절 구조를 침습하고 파괴한다 (문헌 [Firestein 2003, Nature 423:356-361]).

[0302] 염증성 장 질환 (IBD)은 만성 재발성 장 염증을 특징으로 한다. IBD는 크론병 및 궤양성 결장염 표현형으로 세분된다. 크론병은 가장 빈번하게는 말단 회장 및 결장을 포함하며, 경벽성이고 불연속적이다. 그에 반해서, 궤양성 결장염에서는, 염증이 연속적이고 직장 및 결장 점막층에 제한된다. 직장 및 결장에 국한된 경우 중 대략 10%에서, 크론병 또는 궤양성 결장염을 확정적으로 분류할 수 없으며 '불확정 결장염'으로 지정된다. 두 질환 모두 피부, 눈 또는 관절의 장외 염증을 포함한다. 호중구-유발 손상은 호중구 이동 억제제의 사용에 의해 예방할 수 있다 (문헌 [Asakura et al., 2007, World J Gastroenterol. 13(15):2145-9]).

[0303] 건선은 인구의 대략 2%에 영향을 미치는 만성 염증성 피부염이다. 이는 두피, 팔꿈치 및 무릎에서 통상적으로 발견되는 적색 비늘형 피부 반점을 특징으로 하며, 중증 관절염과 연관될 수 있다. 병변은 비정상적 각질세포 증식 및 염증 세포의 진피 및 표피로의 침윤에 의해 야기된다 (문헌 [Schoen et al., 2005, New Engl.

J. Med. 352:1899-1912]).

[0304] 전신 홍반성 루푸스 (SLE)는 T-세포 매개 B-세포 활성화에 의해 발병되는 만성 염증성 질환이며, 이는 사구체 신염 및 신부전을 초래한다. 인간 SLE는 초기에 오래 지속되는 자가반응성 CD4+ 기억 세포의 팽창을 특징으로 한다 (문헌 [D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561):587-596]).

[0305] 다발성 경화증 (MS)은 염증성 및 탈수초성 신경계 질환이다. 이는 CD4+ 유형 1 T 헬퍼 세포에 의해 매개되는 자가면역 장애로 여겨져 왔으나, 최근의 연구는 다른 면역 세포의 역할을 나타내었다 (문헌 [Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301]).

[0306] 비만 세포는 JAK3을 발현하고, JAK3은 염증 매개물의 방출을 비롯한 IgE 매개 비만 세포 반응의 핵심적인 조절제이다. JAK3은 비만 세포 매개 알레르기 반응의 치료에서 유효한 표적인 것으로 나타났다. 비만 세포 활성화와 연관된 알레르기성 장애는 유형 I 즉시형 과민 반응, 예컨대 알레르기성 비염 (고초열), 알레르기성 두드러기 (담마진), 혈관부종, 알레르기성 천식 및 아나필락시스, 예를 들어 아나필락시스성 쇼크를 포함한다. 이들 장애는 JAK3 활성의 억제에 의해, 예를 들어 본 발명에 따른 JAK3 억제제의 투여에 의해 치료 또는 예방할 수 있다.

[0307] 이식 거부 (동종이식편 이식 거부)는 제한 없이, 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식 후의 급성 및 만성 동종이식편 거부를 포함한다. T 세포는 동종이식편 거부의 특이적 면역 반응에서 중추적 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 초급성, 급성 및 만성 기관 이식 거부를 치료할 수 있다. 초급성 거부는 이식 후 몇 분 내에 발생한다. 급성 거부는 일반적으로 이식 6 내지 12개월 내에 발생한다. 초급성 및 급성 거부는 면역억제제로 치료하는 경우에 전형적으로 가역적이다. 기관 기능의 점진적 손실을 특징으로 하는 만성 거부는 이식 후 언제든지 발생할 수 있기 때문에 이식 수용자에 대한 지속적인 관심대상이다.

[0308] 이식편 대 숙주 질환 (GVDH)은 동종 골수 이식 (BMT)에서의 주요 합병증이다. GVDH는 조직적합성 복합체 시스템에서 수용자 차이를 인식하고 이에 반응하는 공여자 T 세포에 의해 야기되며, 유의한 이환율 및 사망률을 초래한다. JAK3은 GVHD의 유발에서 핵심적인 역할을 하고, JAK3 억제제인 JANEX-1로의 치료는 GVHD의 중증도를 약화시키는 것으로 나타났다 (문헌 [Cetkovic-Cvrlje and Ucken, 2004]에서 검토됨).

[0309] 바람직한 실시양태에서, 염증성 질환은 안질환이다.

[0310] 안구 건조 증후군 (DES, 건성 각결막염으로도 공지됨)은 안과 의사에 의해 치료되는 가장 흔한 문제 중 하나이다. 때때로, DES는 눈물 기능장애 증후군으로 지칭된다 (문헌 [Jackson, 2009. Canadian Journal Ophthalmology 44(4), 385-394]). DES는 20 내지 45세의 인구 중 10% 이하에 영향을 미치며, 이 백분율은 나이가 들수록 증가한다. 매우 다양한 인공 누액 제품이 이용가능하지만, 이들 제품은 단지 증상의 일시적 완화만을 제공한다. 이에 따라, 안구 건조를 치료하기 위한 작용제, 조성물 및 치료 방법에 대한 필요성이 존재한다.

[0311] 본원에 사용된 바와 같은 "안구 건조 장애"는 안구 건조 워크샵(Dry Eye Workshop, DEWS)의 공식적인 최근 보고서에 요약되어 있는 질환 상태를 포함하는 것으로 의도되며, 여기서는 안구 건조를 "불쾌감, 시각 장애, 및 안구 표면에 잠재적인 손상을 주는 눈물막 불안정성의 증상이 초래되는 눈물 및 안구 표면의 다인성 질환. 이는 눈물막의 증가된 오스몰랄농도 및 안구 표면의 염증을 수반한다" 라고 정의하고 있다 (문헌 [Lemp, 2007. "The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop", The Ocular Surface, 5(2), 75-92]). 안구 건조는 또한 때때로 건성 각결막염으로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 안구 건조 장애의 치료는 안구 건조 장애의 특정 증상, 예컨대 안구 불쾌감, 시각 장애, 눈물막 불안정성, 눈물 고오스몰랄농도, 및 안구 표면의 염증의 개선을 포함한다.

[0312] 포도막염은 가장 흔한 형태의 안내 염증이고, 시각 상실의 중요한 원인으로 남아 있다. 현재의 포도막염 치료는 심각한 부작용을 갖고 전체적으로 면역억제성인 전신 의약을 사용한다. 임상적으로, 만성 진행성 또는 재발성 형태의 비-감염성 포도막염은 국소 및/또는 전신 코르티코스테로이드로 치료한다. 또한, 마크롤리드, 예컨대 시클로스포린 및 라파마이신이 사용되며, 일부 경우에는 세포독성제, 예컨대 시클로포스파미드 및 클로람부실, 및 항대사물, 예컨대 아자티오프린, 메토트렉세이트, 및 레플루노미드가 사용된다 (문헌 [Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017]).

[0313] 추가의 안질환, 조합 치료 및 투여 경로는, 예를 들어 WO-A 2010/039939에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참

조로 포함된다.

[0314] 추가의 바람직한 실시양태에서, JAK와 연관된 질환 또는 장애는 증식성 질환, 특히 암이다.

[0315] JAK와 특히 연관된 질환 및 장애는 증식성 장애 또는 질환, 특히 암이다.

[0316] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 증식성 질환, 특히 암을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체이다.

[0317] 암은 비정상 세포의 제어되지 않는 성장 및 확산을 특징으로 하는 질환의 군을 포함한다. 모든 유형의 암은 일반적으로 세포 성장, 분열 및 생존의 제어에서의 일부 이상을 포함하며, 이는 세포의 악성 성장을 초래한다. 세포의 상기 악성 성장에 기여하는 핵심 인자는 성장 신호로부터의 독립, 항-성장 신호에 대한 불감성, 아폽토시스의 회피, 무한 복제 잠재력, 지속성 혈관신생, 조직 침습 및 전이, 및 게놈 불안정성이다 (문헌 [Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70]).

[0318] 전형적으로, 암은 혈액암 (예를 들어, 백혈병 및 림프종) 및 고형 암, 예컨대 육종 및 암종 (예를 들어, 뇌, 유방, 폐, 결장, 위, 간, 췌장, 전립선, 난소의 암)으로 분류된다.

[0319] 본 발명의 JAK 억제제는 또한 피부암 및 혈액 악성종양, 예컨대 림프종 및 백혈병을 비롯한 특정 악성종양을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0320] 특히, JAK-STAT 신호 전달 경로가, 예를 들어 JAK3의 활성화로 인해 활성화되는 암은 JAK3 억제제로의 치료에 반응할 것으로 예상된다. JAK3 돌연변이를 보유하는 암의 예는 급성 거핵모구성 백혈병 (AMKL) (문헌 [Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1):65-75]) 및 유방암 (문헌 [Jeong et al., 2008. Clin. Cancer Res. 14, 3716-3721])이다.

[0321] 증식성 질환 또는 장애는 골수증식성 장애 (MPD), 예컨대 진성 다혈구혈증 (PV)에서 관찰된 바와 같은 증가된 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 군을 포함한다.

[0322] 본 발명의 또 다른 측면은 JAK와 연관된 질환 및 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도이다.

[0323] 본 발명의 또 다른 측면은 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도이다.

[0324] 본 발명의 또 다른 측면은 증식성 질환, 특히 암을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체의 용도이다.

[0325] 본 발명의 이들 용도의 맥락에서, JAK와 연관된 질환 및 장애는 상기에 정의된 바와 같다.

[0326] 본 발명의 또 다른 측면은 JAK와 연관된 질환 및 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 JAK와 연관된 질환 및 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법이다.

[0327] 본 발명의 또 다른 측면은 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 면역학적, 염증성, 자가면역 또는 알레르기성 장애 또는 질환 또는 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법이다.

[0328] 본 발명의 또 다른 측면은 증식성 질환, 특히 암의 치료, 제어, 지연 또는 예방을 필요로 하는 포유동물 환자에게 치료 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 동위원소 유도체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 환자에서 증식성 질환, 특히 암을 치료, 제어, 지연 또는 예방하는 방법이다.

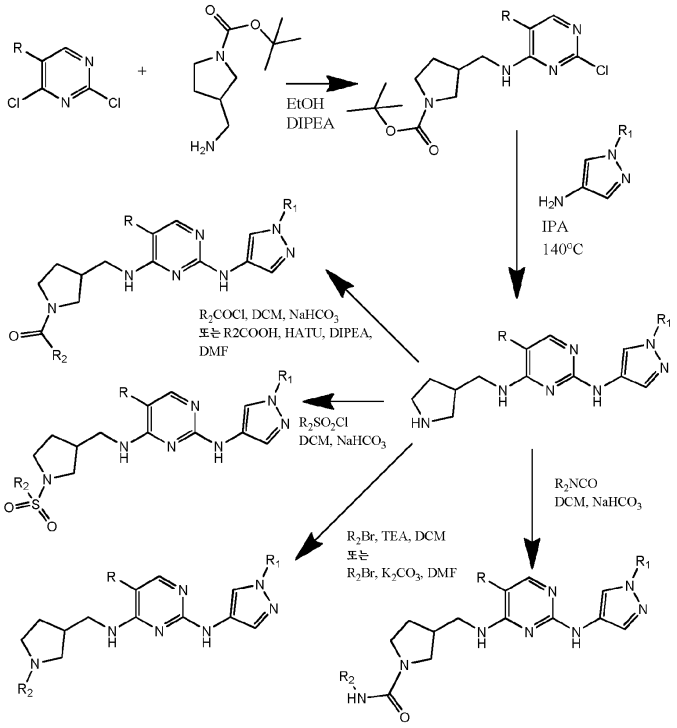
[0329] 본 발명의 이들 방법의 맥락에서, JAK와 연관된 질환 및 장애는 상기에 정의된 바와 같다.

[0330] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환의 진행의 둔화, 중단, 정지, 또는 중지가 있을 수 있는 모든 과정을 지칭하는 것으로 의도되지만, 반드시 모든 증상의 완전한 제거를 나타내는 것은 아니다.

[0331] 본 발명의 제약 조성물과 관련하여 상기에 논의된 모든 실시양태는 또한 상기 언급된 본 발명의 제1 또는 제2 의학적 용도 또는 방법에 적용된다.

[0332] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적 방법은, 예를 들어 WO 2008/129380 A로부터 당업계에 공지되어 있다. 하기 실험 섹션에는, 당업자에게 공지된 방법, 특히 반응성 관능기를 보호하거나 또는 관능기를 활성화하는 방법을 사용하는 유사한 방법에서 또한 사용될 수 있는 제조 방법이 기재되어 있다.

[0333] 본원에 기재된 신규한 중간체는 본 발명의 또 다른 실시양태를 형성하는 것임이 인식될 것이다.



[0334]

[0335] 본 발명의 화합물에 대한 일반적 합성 경로

[0336] 실시예

[0337] 분석 방법

[0338] LCMS (방법 A 및 B)는 제미니(Gemini) C18, 3 x 30 mm, 3 마이크로미터를 사용하여 애질런트(Agilent) 1100 상에서 수행하였다. 칼럼 유량은 1.2 mL/분이었고, 사용된 용매는 물 및 아세토니트릴 (0.1% 포름산 - 낮은 pH, 0.1% 암모니아 - 높은 pH)이었으며, 주입 부피는 3 μL였다. 파장은 254 및 210 nm였다. LCMS 방법 C는 워터스(Waters) uPLC-SQD 상에서 수행하였다. 포토다이오드 어레이 검출은 210 내지 400 nm였다.

[0339] 방법 A

[0340] 칼럼: 페노메넥스 제미니(Phenomenex Gemini)-C18, 3 x 30 mm, 3 마이크로미터. 유량: 1.2 mL/분

[0341] 표 1

시간 (분)	물 (%)	ACN (%)
0	95	5
3	5	95
4.5	5	95
4.6	95	5
5	중지	

[0342]

[0343] 방법 B

[0344] 칼럼: 페노메넥스 제미니-C18, 4.6 x 150 mm, 5 마이크로미터. 유량: 1.0 mL/분

[0345] 표 2

시간 (분)	물 (%)	ACN (%)
0.00	95.0	5.0
11.00	5.0	95.0
13.00	5.0	95.0
13.01	95.0	5.0
14.00	중지	

[0346]

[0347] 방법 C

[0348] 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18, 2.1 x 30 mm, 1.7 마이크로미터. 유량: 0.5 mL/분

[0349] 표 3

시간 (분)	%A1	%B1
0.00	95.0	5.0
0.20	95.0	5.0
1.00	5.0	95.0
1.50	5.0	95.0
1.70	95.0	5.0
2.70	95.0	5.0
3.00	중지	

[0350]

[0351] 중간체 1 (R)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0352] 1,3,5 트리클로로피리미딘 (600mg)을 에탄올 (5ml) 중에 용해시키고, 디이소프로필아민 (624ul)을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (654mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 1M 염산을 사용하여 pH4로 희석하고, 디클로로메탄 (3x10ml)으로 추출하였다. 추출물을 소수성 프릿을 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다.

[0353] 체류 시간 방법 C 1.27분, M+H+ = 347/349

[0354] 중간체 2 (S)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0355] 체류 시간 방법 C 1.27분, M+H+ = 347/349

[0356] 중간체 3 tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 tert-부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0357] 체류 시간 방법 C 1.14분, M+H+ = 333/335

[0358] 중간체 4 (R)-tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (R)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0359] 체류 시간 방법 C 1.18분, M+H+ = 347/349

[0360] 중간체 5 (S)-tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (S)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0361] 체류 시간 방법 C 1.18분, M+H+ = 347/349

[0362] 중간체 6 (S)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0363] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0364] 중간체 7 (R)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0365] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0366] 중간체 8 (R)-tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (R)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0367] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0368] 중간체 9 (S)-tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (S)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다.

[0369] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0370] 중간체 10 (R)-2,5-디클로로-N-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-4-아민

[0371] 중간체 1 (500mg)을 디옥산 중 4M 염화수소 (5ml) 중에 용해시키고, 실온에서 2시간 동안 정치시켰을 때 농후한 침전물이 형성되었다. 반응물을 에틸 아세테이트 (5ml)로 희석하고, 용매를 가만히 따랐다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (2x5m)로 연화처리한 다음, 진공 하에 건조시켜 R-2,5-디클로로-N-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-4-아민을 HCl 염으로서 수득하였다.

[0372] 체류 시간 방법 C 0.67분, M+H+ = 247/249

[0373] 중간체 11 (S)-2,5-디클로로-N-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 2를 사용하여 제조하였다.

[0374] 체류 시간 방법 C 0.67분, M+H+ = 247/249

[0375] 중간체 12 N-(아제티딘-3-일메틸)-2,5-디클로로피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 3을 사용하여 제조하였다.

[0376] 체류 시간 방법 C 0.65분, M+H+ = 233/235

[0377] 중간체 13 (R)-2,5-디클로로-N-(피롤리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 4를 사용하여 제조하였다.

[0378] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 247/249

[0379] 중간체 14 (S)-2,5-디클로로-N-(피롤리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 5를 사용하여 제조하였다.

[0380] 체류 시간 방법 C 0.68분, M+H+ = 247/249

[0381] 중간체 15 (S)-2,5-디클로로-N-(피페리딘-2-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 6을 사용하여 제조하였다.

[0382] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 261/263

[0383] 중간체 16 (R)-2,5-디클로로-N-(피페리딘-2-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 7을 사용하여 제조하였다.

[0384] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 261/263

[0385] 중간체 17 (R)-2,5-디클로로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 8을 사용하여 제조하였다.

[0386] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0387] 중간체 18 (S)-2,5-디클로로-N-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-4-아민을 동일한 방법에 따르되 중간체 9를 사용하여 제조하였다.

[0388] 체류 시간 방법 C 1.26분, M+H+ = 361/363

[0389] 중간체 19 2,5-디클로로-N-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피리미딘-4-아민을 친핵체로서 (테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민을 사용하여 중간체 1의 방법에 따라 제조하였다.

[0390] 체류 시간 방법 A 2.18분, M+H+ = 261/3

[0391] 중간체 20 2,5-디클로로-N-(시클로헥실메틸)피리미딘-4-아민을 친핵체로서 시클로헥실메탄아민을 사용하여 중간체 1의 방법에 따라 제조하였다.

[0392] 체류 시간 방법 A 3.05분, M+H+ = 259/61

[0393] 중간체 21 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0394] 중간체 1 (773mg) 및 1-메틸-1H-피라졸로-4-일아민 (2.45mmol)을 이소프로판올 (5mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (3.57mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소프로판올 및 디에틸 에테르로 세척하였다.

[0395] 체류 시간 방법 B 7.30분, M+H+ = 308

[0396] 중간체 22 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드를 동일한 방법에 따르되 중간체 2 및 1-메틸-1H-피라졸로-4-일아민을 사용하여 제조하였다.

[0397] 체류 시간 방법 A 2.09분, M+H+ = 308

[0398] 중간체 23 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드를 동일한 방법에 따르되 중간체 4 및 1-메틸-1H-피라졸로-4-일아민을 사용하여 제조하였다.

[0399] 중간체 24 (R)-tert-부틸-2-(((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트

[0400] 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (500mg, 3.01mmol) 및 (R)-(2-아미노메틸)-1-boc-피롤리딘 (3.31mmol)을 이소프로판올 중에 용해시키고, DIPEA를 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 소수성 프릿을 사용하여 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 오렌지색 검으로서 수득하였다.

[0401] 체류 시간 방법 A 2.63분, M+H+ = 331

[0402] 중간체 25 (S)-tert-부틸-2-(((2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 (S)-(2-아미노메틸)-1-boc-피롤리딘 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘을 사용하여 제조하였다.

[0403] 체류 시간 방법 A 2.63분, M+H+ = 331

[0404] 중간체 26 (R)-tert-부틸-2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 및 (R)-(2-아미노메틸)-1-boc-피롤리딘을 사용하여 제조하였다.

[0405] 체류 시간 방법 A 2.63분, M+H+ = 327

[0406] 중간체 27 (S)-tert-부틸-2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 동일한 방법에 따르되 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 및 (S)-(2-아미노메틸)-1-boc-피롤리딘을 사용하여 제조하였다.

[0407] 체류 시간 방법 A 2.62분, M+H+ = 327

[0408] 중간체 28 5-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온을 동일한 방법을 이용하되 2,4,5-트리클로로-피리미딘 및 5-(아미노메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온을 사용하여 제조하였다.

[0409] 체류 시간 방법 A 1.80분, M+H+ = 275

[0410] 중간체 29 (R)-tert-부틸 2-(((2-클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 중간체 24의 방법에 따르되 2,4-디클로로피리미딘을 사용하여 제조하였다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 실리카 상에서 에틸 아세테이트 및 40/60 석유 에테르로 용리시키면서 정제하였다.

[0411] 체류 시간 방법 A 2.50분, M+H+ = 313

[0412] 중간체 30 (R)-N-이소프로필-2-(4-((4-((피롤리딘-2-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드를 중간체 21의 방법에 따라 중간체 29 및 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드

를 사용하여 제조하였다.

[0413] 체류 시간 방법 A 2.05분, M+H+ = 339

[0414] 중간체 31 (R)-2,5-디클로로-N-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-4-아민을 중간체 13으로부터 제조하였다. 중간체 13 (100mg)을 디클로로메탄 중에서 트리에틸아민 (100ul) 및 메탄술포닐클로라이드 (100ul)와 함께 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 추가의 디클로로메탄으로 희석하고, 1M 시트르산 및 물로 세척하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 감압 하에 농축시켰다.

[0415] 체류 시간 방법 A 2.09분, M+H+ = 325

[0416] 중간체 32 tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 tert-부틸 3-(아미노메틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0417] 체류 시간 방법 A 2.52분, M+H+ = 363

[0418] 중간체 33 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(모르폴린-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 32로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0419] 체류 시간 방법 A 1.74분, M+H+ = 324

[0420] 중간체 34 (2S,4S)-tert-부틸 2-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 (2S,4S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0421] 체류 시간 방법 A 2.79분, M+H+ = 365

[0422] 중간체 35 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 34로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0423] 체류 시간 방법 A 1.87분, M+H+ = 362

[0424] 중간체 36 (R)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 29 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21의 방법을 사용하여 제조하였다.

[0425] 체류 시간 방법 A 1.91분, M+H+ = 274

[0426] 중간체 37 (2S,4S)-tert-부틸 2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 (2S,4S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘을 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0427] 체류 시간 방법 A 2.63분, M+H+ = 345

[0428] 중간체 38 N^4-(((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 37로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0429] 체류 시간 방법 A 1.71분, M+H+ = 306

[0430] 중간체 39 (R)-tert-부틸 3-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (R)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0431] 체류 시간 방법 A 2.33분, M+H+ = 327

[0432] 중간체 40 (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 39 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0433] 체류 시간 방법 A 1.87분, M+H+ = 288

[0434] 중간체 41 (R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 (R)-tert-부틸 2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 1-

(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0435] (R)-tert-부틸 2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (R)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0436] 체류 시간 방법 A 2.81분, M+H+ = 335

[0437] 중간체 42 (2S,4S)-tert-부틸 2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트를 (2S,4S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0438] 체류 시간 방법 A 2.63분, M+H+ = 345

[0439] 중간체 43 N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸피리미딘-2,4-디아민을 중간체 42 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0440] 체류 시간 방법 A 1.89분, M+H+ = 356

[0441] 중간체 44 (S)-tert-부틸 2-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (S)-tert-부틸 2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0442] 체류 시간 방법 A 2.77분, M+H+ = 327

[0443] 중간체 45 (S)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 44 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0444] 체류 시간 방법 A 2.09분, M+H+ = 338

[0445] 중간체 46 (R)-tert-부틸 3-(((2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 (R)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0446] 체류 시간 방법 A 2.54분, M+H+ = 327

[0447] 중간체 47 (R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-(피롤리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 46 및 1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0448] 체류 시간 방법 A 2.13분, M+H+ = 338

[0449] 중간체 48 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 34 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0450] 체류 시간 방법 A 1.84분, M+H+ = 326

[0451] 중간체 49 tert-부틸 3-(((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 tert-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 및 2,4,5-트리클로로피리미딘으로부터 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0452] 체류 시간 방법 A 1.20분, M+H+ = 361

[0453] 중간체 50 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 49 및 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로부터 중간체 21과 유사한 방식으로 라세미체로서 제조하였다.

[0454] 체류 시간 방법 A 0.92분, M+H+ = 322

[0455] 중간체 51 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 (R)-tert-

부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체 50과 유사한 방식으로 제조하였다.

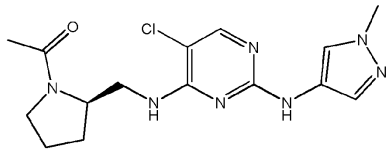
[0456] 체류 시간 방법 A 0.92분, M+H+ = 322

[0457] 중간체 52 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피페리딘-3-일메틸)피리미딘-2,4-디아민을 (S)-tert-부틸 3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 중간체 50과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0458] 체류 시간 방법 A 0.94분, M+H+ = 322

[0459] 실시예 1

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논

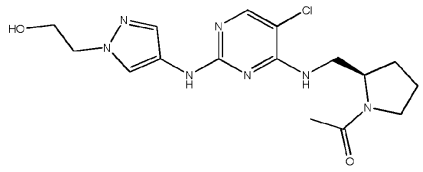
[0460] 

[0461] 중간체 10 (120mg)을 디클로로메탄 (5ml) 중에 용해시키고, 디-이소프로필에틸아민 (180ul)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 아세틸 클로라이드 (57ul)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1M 염산 (2ml)을 첨가하였다. 상을 소수성 프릿 상에서 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다.

[0462] 잔류물을 이소프로판올 (1mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M 염화수소 한 방울과 함께 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (48mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 140℃로 45분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 실리카 상에서 100% 물 중 0.1% 암모니아에서 50% 물 중 0.1% 암모니아 및 50% 아세토니트릴 중 0.1% 암모니아의 구배로 용리시키면서 15분에 걸쳐 정제하였다.

[0463] 체류 시간 방법 C 0.73분, M+H+ = 350/2

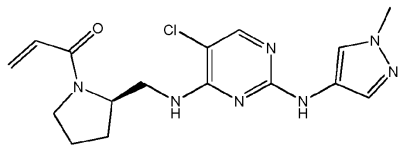
[0464] 실시예 2 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 10으로부터 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올을 사용하여 제조하였다.

[0465] 

[0466] 체류 시간 방법 C 0.70분, M+H+ = 380/2

[0467] 실시예 3

(R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0468] 

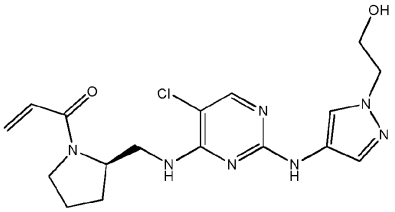
[0469] 중간체 10 (121mg)을 디클로로메탄 (5ml) 중에 용해시키고, 디-이소프로필에틸아민 (180ul)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 아크로일 클로라이드 (44ul)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1M 염산 (2ml)을 첨가하였다. 상을 소수성 프릿 상에서 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다.

[0470] 잔류물을 이소프로판올 (1mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M 염화수소 한 방울과 함께 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (48mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 140℃로 45분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 실리카 상에서 100% 물 중 0.1% 암모니아에서 50% 물 중 0.1% 암모니아 및 50% 아세토니트릴 중 0.1% 암모니아의 구배로 용리시키면서 15분에 걸쳐 정제하였다.

[0471] 체류 시간 방법 C 0.74분, M+H+ = 362/4

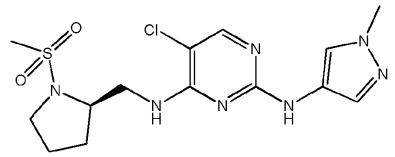
[0472] 실시예 4 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)

피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 10으로부터 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올을 사용하여 제조하였다.

[0473] 

[0474] 체류 시간 방법 C 0.71분, M+H+ = 392/4

[0475] 실시예 5 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

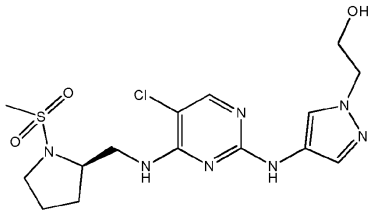
[0476] 

[0477] 중간체 10 (113mg)을 디클로로메탄 (5ml) 중에 용해시키고, 디-이소프로필에틸아민 (180ul)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 메탄술포닐 클로라이드 (39ul)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1M 염산 (2ml)을 첨가하였다. 상을 소수성 프릿 상에서 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다.

[0478] 잔류물을 이소프로판올 (1mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M 염화수소 한 방울과 함께 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (48mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 140℃로 45분 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 실리카 상에서 100% 물 중 0.1% 암모니아에서 50% 아세토니트릴 중 0.1% 암모니아 및 50% 물 중 0.1% 암모니아의 구배로 용리시키면서 15분에 걸쳐 정제하였다.

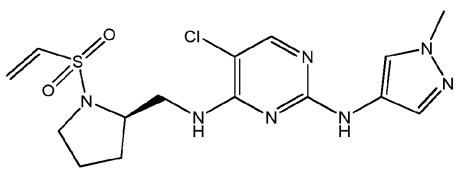
[0479] 체류 시간 방법 C 0.74분, M+H+ = 386/8

[0480] 실시예 6 (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 중간체 10으로부터 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올을 사용하여 제조하였다.

[0481] 

[0482] 체류 시간 방법 C 0.70분, M+H+ = 416/8

[0483] 실시예 7 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0484] 

[0485] 중간체 10 (51mg)을 디클로로메탄 (5ml) 중에 용해시키고, 디-이소프로필에틸아민 (180ul)을 첨가하였다. 반응물을 교반하고, 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (24ul)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1M 염산 (2ml)을 첨가하였다. 상을 소수성 프릿 상에서 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다.

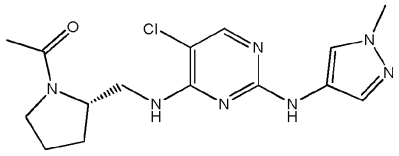
[0486] 잔류물을 이소프로판올 (1mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M 염화수소 한 방울과 함께 1-메틸-1H-피라졸-

4-아민 (26mg)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 140℃로 45분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 역상 실리카 상에서 100% 물 중 0.1% 암모니아에서 50% 아세토니트릴 중 0.1% 암모니아 및 50% 물 중 0.1% 암모니아의 구배로 용리시키면서 15분에 걸쳐 정제하였다.

[0487] 체류 시간 방법 C 0.95분, M+H+ = 398/400

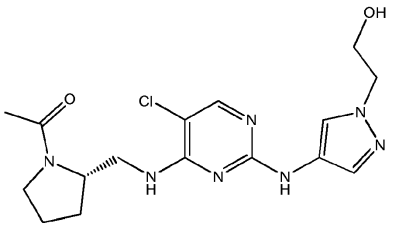
[0488] 실시예 8

(S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 11로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0489] 

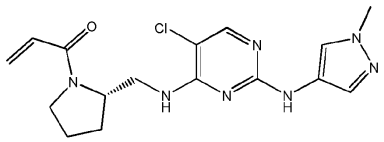
[0490] 체류 시간 방법 B 1.96분, M+H+ = 350/2

[0491] 실시예 9 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 11로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0492] 

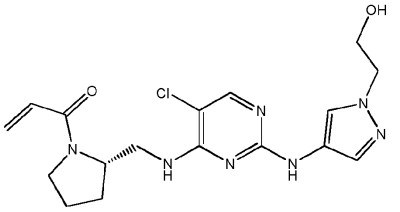
[0493] 체류 시간 방법 A 1.31분, M+H+ = 380/2

[0494] 실시예 10 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 11로부터 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0495] 

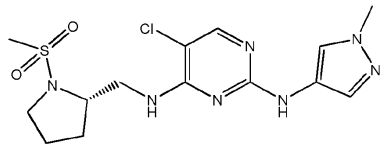
[0496] 체류 시간 방법 B 2.04분, M+H+ = 362/4

[0497] 실시예 11 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 11로부터 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0498] 

[0499] 체류 시간 방법 B 1.91분, M+H+ = 392/4

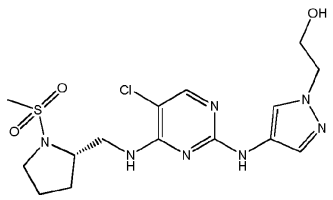
[0500] 실시예 12 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 11로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0501]

[0502] 체류 시간 방법 B 2.07분, M+H+ = 386/8

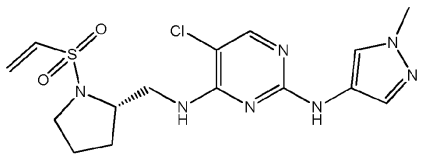
[0503] 실시예 13 (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 중간체 11로부터 실시예 6과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0504]

[0505] 체류 시간 방법 A 1.27분, M+H+ = 416/8

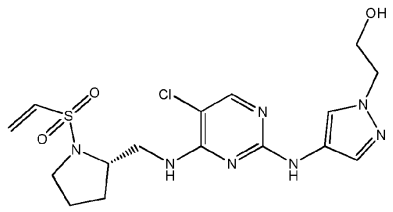
[0506] 실시예 14 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 11로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0507]

[0508] 체류 시간 방법 B 2.21분, M+H+ = 398/400

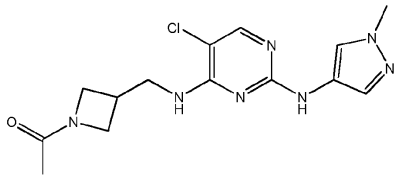
[0509] 실시예 15 (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(비닐술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올을 사용하여 실시예 7과 유사한 방식으로 중간체 11로부터 제조하였다.



[0510]

[0511] 체류 시간 방법 B 1.43분, M+H+ = 428/30

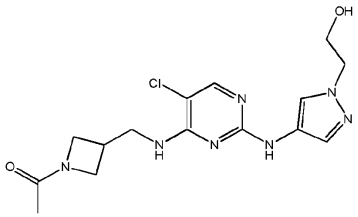
[0512] 실시예 16 1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논을 중간체 12로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0513]

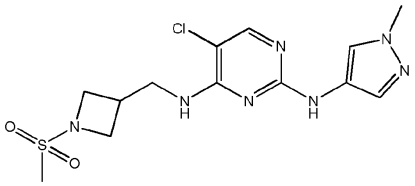
[0514] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 336/8

[0515] 실시예 17 1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)아제티딘-1-일)에타논을 중간체 12로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0516] 

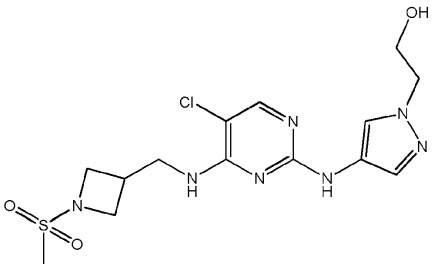
[0517] 체류 시간 방법 C 0.65분, M+H+ = 366/8

[0518] 실시예 18 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 12로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0519] 

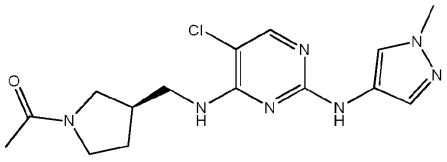
[0520] 체류 시간 방법 C 0.75분, M+H+ = 372/4

[0521] 실시예 19 2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)아제티딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 중간체 12로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0522] 

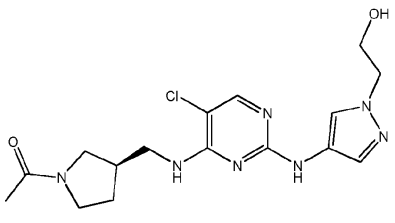
[0523] 체류 시간 방법 C 0.95분, M+H+ = 398/400

[0524] 실시예 20 (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 13으로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0525] 

[0526] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 350/2

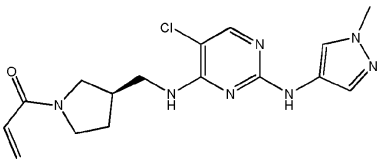
[0527] 실시예 21 (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 13으로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0528] 

[0529] 체류 시간 방법 C 0.67분, M+H+ = 380/2

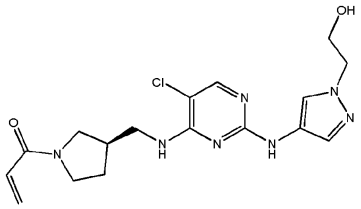
[0530] 실시예 22 (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-

1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 13으로부터 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0531] 

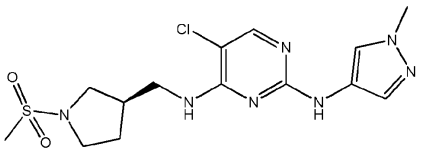
[0532] 체류 시간 방법 C 0.71분, M+H+ = 362/4

[0533] 실시예 23 (R)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 13으로부터 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0534] 

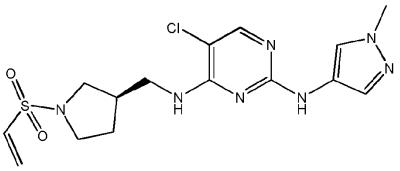
[0535] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 392/4

[0536] 실시예 24 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 13으로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0537] 

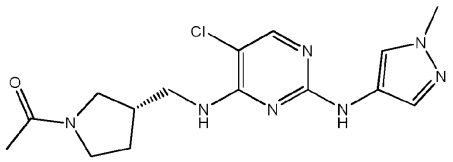
[0538] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 486/8

[0539] 실시예 25 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 13으로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0540] 

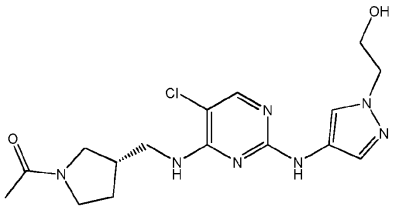
[0541] 체류 시간 방법 C 0.93분, M+H+ = 398/400

[0542] 실시예 26 (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 14로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0543] 

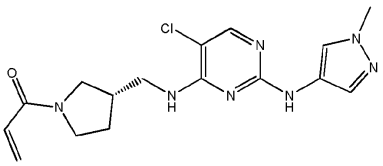
[0544] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 350/2

[0545] 실시예 27 (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에타논을 중간체 14로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0546] 

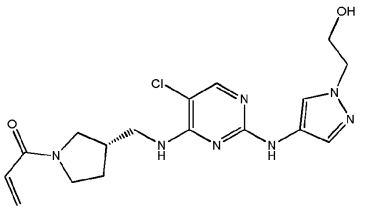
[0547] 체류 시간 방법 C 0.67분, M+H+ = 380/2

[0548] 실시예 28 (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 14로부터 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0549] 

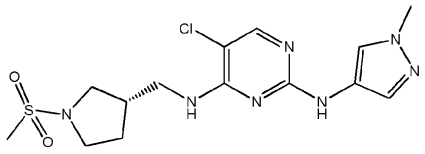
[0550] 체류 시간 방법 C 0.71분, M+H+ = 362/4

[0551] 실시예 29 (S)-1-(3-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 14로부터 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0552] 

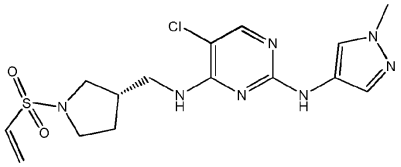
[0553] 체류 시간 방법 C 0.69분, M+H+ = 392/4

[0554] 실시예 30 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 14로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0555] 

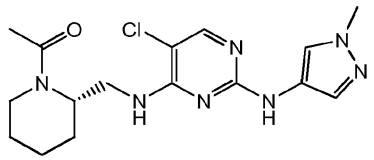
[0556] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 486/8

[0557] 실시예 31 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 14로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0558] 

[0559] 체류 시간 방법 C 0.93분, M+H+ = 398/40

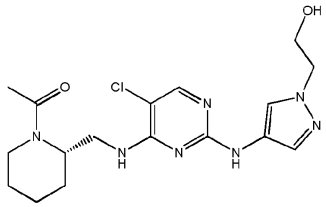
[0560] 실시예 32 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논을 중간체 15로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0561]

[0562] 체류 시간 방법 C 0.73분, M+H+ = 364/6

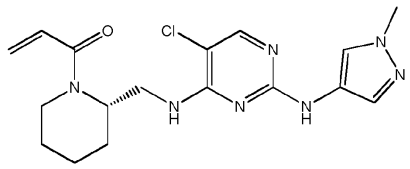
[0563] 실시예 33 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논을 중간체 15로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0564]

[0565] 체류 시간 방법 C 0.70분, M+H+ = 94/6

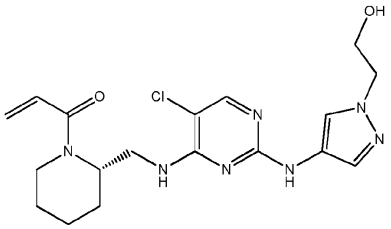
[0566] 실시예 34 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 15로부터 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0567]

[0568] 체류 시간 방법 C 0.75분, M+H+ = 376/8

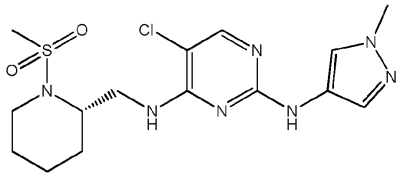
[0569] 실시예 35 (S)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 15로부터 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0570]

[0571] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 406/8

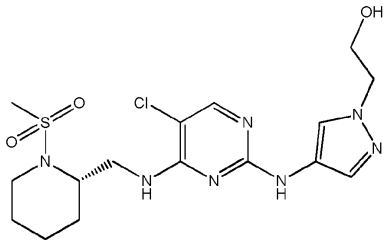
[0572] 실시예 36 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 15로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0573]

[0574] 체류 시간 방법 C 0.75분, M+H+ = 400/2

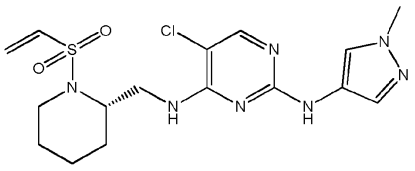
[0575] 실시예 37 (S)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 중간체 15로부터 실시예 6과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0576]

[0577] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 430/2

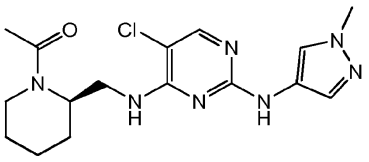
[0578] 실시예 38 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 15로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0579]

[0580] 체류 시간 방법 C 0.97분, M+H+ = 412/4

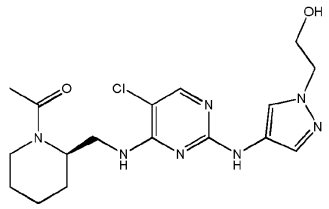
[0581] 실시예 39 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논을 중간체 16으로부터 실시예 1과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0582]

[0583] 체류 시간 방법 C 0.73분, M+H+ = 364/6

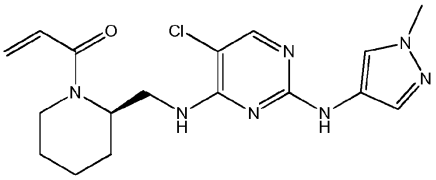
[0584] 실시예 40 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)에타논을 중간체 16으로부터 실시예 2와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0585]

[0586] 체류 시간 방법 C 0.70분, M+H+ = 94/6

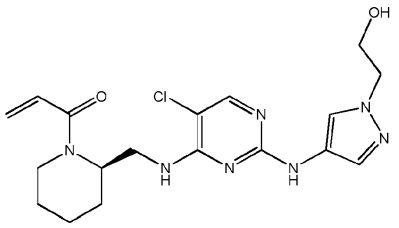
[0587] 실시예 41 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 16으로부터 실시예 3과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0588]

[0589] 체류 시간 방법 C 0.75분, M+H+ = 376/8

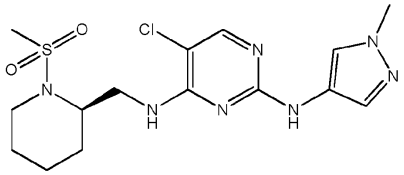
[0590] 실시예 42 (R)-1-(2-(((5-클로로-2-((1-(2-히드록시에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 중간체 16으로부터 실시예 4와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0591]

[0592] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 406/8

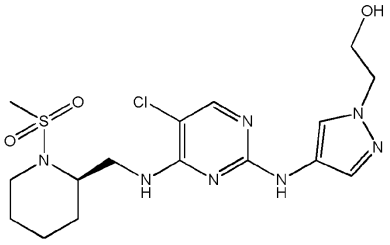
[0593] 실시예 43 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 16으로부터 실시예 5와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0594]

[0595] 체류 시간 방법 C 0.75분, M+H+ = 400/2

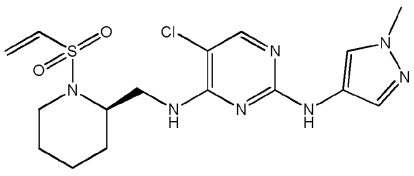
[0596] 실시예 44 (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피페리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 중간체 16으로부터 실시예 6과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0597]

[0598] 체류 시간 방법 C 0.72분, M+H+ = 430/2

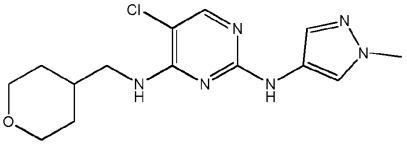
[0599] 실시예 45 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(비닐술포닐)피페리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 16으로부터 실시예 7과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0600]

[0601] 체류 시간 방법 C 0.97분, M+H+ = 412/4

[0602] 실시예 46 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

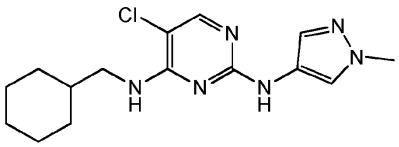


[0603]

[0604] 중간체 19 (30mg)를 이소프로필 알콜 (1ml) 중에 용해시키고, 마이크로웨이브 내에서 30분 동안 140℃로 1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (12mg) 및 1,4 디옥산 중 4M 염화수소 두 방울과 함께 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (2ml)로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

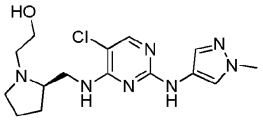
[0605] 체류 시간 방법 C 0.96분, M+H+ = 323/5

[0606] 실시예 47 5-클로로-N^4-(시클로헥실메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 20으로부터 실시예 46의 방법에 따라 제조하였다.

[0607] 

[0608] 체류 시간 방법 C 0.95분, M+H+ = 321/323

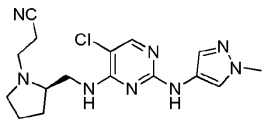
[0609] 실시예 48 (R)-2-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에탄올

[0610] 

[0611] 중간체 21 (50mg, 0.16mmol)을 디클로로메탄 (2mL) 중에 용해시키고, 브로모에탄올 (0.18mmol) 및 트리에틸아민 (0.34mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 대략 18시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨 (0.16mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0612] 체류 시간 방법 B 6.95분, M+H+ = 352

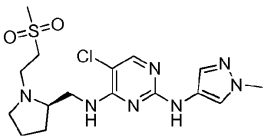
[0613] 실시예 49 (R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0614] 

[0615] 중간체 21 (30mg, 0.10mmol)을 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 3-브로모프로피오니트릴(0.11mmol) 및 탄산칼륨 (0.22mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 탄산칼륨 (0.22mmol) 및 3-브로모프로피오니트릴 (0.11mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0616] 체류 시간 방법 B 8.04분, M+H+ = 361

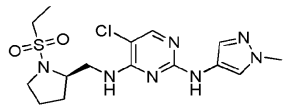
[0617] 실시예 50 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0618] 

[0619] 중간체 21로부터 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0620] 체류 시간 방법 B 7.43분, M+H+ = 414

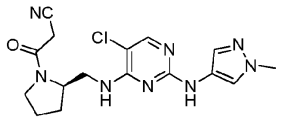
[0621] 실시예 51 (R)-5-클로로-N^4-((1-(에틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[0622] 

[0623] 중간체 21 (30mg, 0.10mmol)을 디클로로메탄 중에 부분적으로 용해시키고, 에탄술포닐 클로라이드 (0.11mmol) 및 트리에틸아민 (0.21mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (0.21mmol) 및 에탄술포닐 클로라이드 (0.11mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0624] 체류 시간 방법 B 7.65분, M+H+ = 400

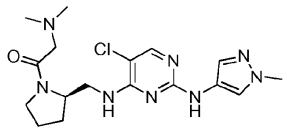
[0625] 실시예 52 (R)-3-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0626] 

[0627] 중간체 21 (30mg, 0.10mmol), 시아노아세트산 (0.11mmol), HATU (0.13mmol) 및 DIPEA (0.23mmol)를 DMF 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. DIPEA (0.23mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 소수성 프릿을 사용하여 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0628] 체류 시간 방법 B 6.93분, M+H+ = 375

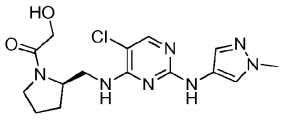
[0629] 실시예 53 (R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논

[0630] 

[0631] 중간체 21로부터 N,N-디메틸글리신을 사용하여 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0632] 체류 시간 방법 B 6.95분, M+H+ = 393

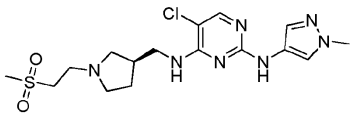
[0633] 실시예 54 (R)-1-(2-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-히드록시에타논

[0634] 

[0635] 중간체 21로부터 글리콜산을 사용하여 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0636] 체류 시간 방법 B 6.47분, M+H+ = 366

[0637] 실시예 55 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

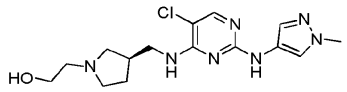
[0638] 

[0639] 중간체 23으로부터 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0640] 체류 시간 방법 B 6.84분, M+H+ = 414

[0641] 실시예 56 (R)-2-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에

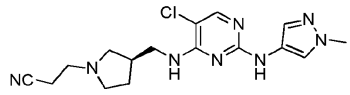
탄올

[0642] 

[0643] 중간체 23으로부터 브로모에탄올을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0644] 체류 시간 방법 B 6.84분, M+H+ = 414

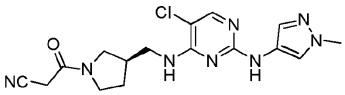
[0645] 실시예 57 (R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0646] 

[0647] 중간체 23으로부터 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0648] 체류 시간 방법 B 7.35분, M+H+ = 361

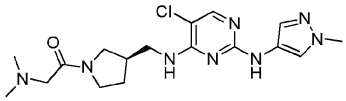
[0649] 실시예 58 (R)-3-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴

[0650] 

[0651] 중간체 23으로부터 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0652] 체류 시간 방법 B 6.65분, M+H+ = 365

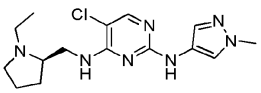
[0653] 실시예 59 (R)-1-(3-((5-클로로-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-2-(디메틸아미노)에타논

[0654] 

[0655] 중간체 23으로부터 N,N-디메틸글리신을 사용하여 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0656] 체류 시간 방법 B 6.66분, M+H+ = 393

[0657] 실시예 60 (R)-5-클로로-N^4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

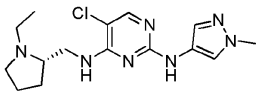
[0658] 

[0659] 2,4,5-트리클로로피리미딘 (150mg, 0.82mmol), (S)-(-)-아미노메틸-1-에틸피롤리딘 (0.9mmol) 및 DIPEA (1.39mmol)를 이소프로판올 (5mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 소수성 프릿을 사용하여 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 (R)-2,5-디클로로-N-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민을 황색 검으로서 수득하였다.

[0660] (R)-2,5-디클로로-N-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-4-아민 (50mg, 0.18mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸로-4-일아민 (0.20mmol)을 이소프로판올 (5mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (0.29mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 120℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 희석하고, 소수성 프릿을 사용하여 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0661] 체류 시간 방법 B 8.68분, M+H+ = 336

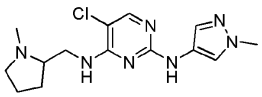
[0662] 실시예 61 (S)-5-클로로-N4-((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[0663] 

[0664] (R)-(-)-아미노메틸-1-에틸피롤리딘을 사용하여 실시예 60과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0665] 체류 시간 방법 B 8.70분, M+H+ = 336

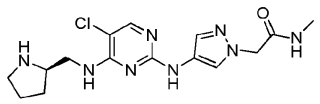
[0666] 실시예 62 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0667] 

[0668] rac-4-아미노메틸-1-메틸피롤리딘을 사용하여 실시예 60과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0669] 체류 시간 방법 B 7.83분, M+H+ = 322

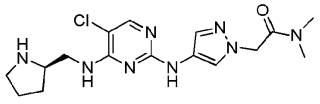
[0670] 실시예 63 (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드

[0671] 

[0672] 중간체 1 (300mg, 0.87mmol) 및 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드 (0.96mmol)를 이소프로판올 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (1.39mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 내에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0673] 체류 시간 방법 B 7.15분, M+H+ = 365

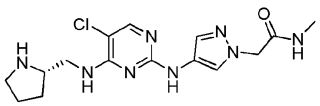
[0674] 실시예 64 (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[0675] 

[0676] 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)-N-디메틸아세트아미드를 사용하여 실시예 63과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0677] 체류 시간 방법 B 7.87분, M+H+ = 379

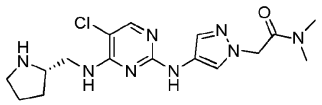
[0678] 실시예 65 (S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드

[0679] 

[0680] 중간체 2를 사용하여 실시예 63과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0681] 체류 시간 방법 B 7.23분, M+H+ = 365

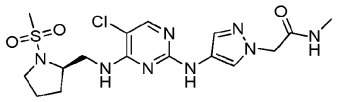
[0682] 실시예 66 (S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[0683] 

[0684] 중간체 2를 사용하여 실시예 63과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0685] 체류 시간 방법 B 7.97분, M+H+ = 379

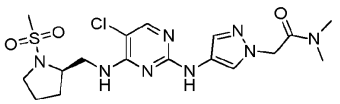
[0686] 실시예 67 (R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드

[0687] 

[0688] (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-메틸아세트아미드 (46mg, 0.13mmol)를 디클로로메탄 중에 부분적으로 용해시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (0.14mmol) 및 트리에틸아민 (0.14mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.14mmol) 및 트리에틸아민 (0.14mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 정제용 HPLC에 의해 높은 pH에서 정제하였다.

[0689] 체류 시간 방법 B 6.60분, M+H+ = 443

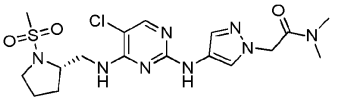
[0690] 실시예 68 (R)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[0691] 

[0692] (R)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드를 사용하여 실시예 67과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0693] 체류 시간 방법 B 6.80분, M+H+ = 457

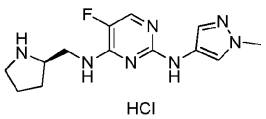
[0694] 실시예 69 (S)-2-(4-(5-클로로-4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드

[0695] 

[0696] (S)-2-(4-(5-클로로-4-(피롤리딘-2-일메틸아미노)피리미딘-2-일아미노)-1H-피라졸-1-일)-N,N-디메틸아세트아미드를 사용하여 실시예 67과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0697] 체류 시간 방법 B 6.84분, M+H+ = 457

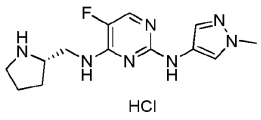
[0698] 실시예 70 (R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0699] 

[0700] 중간체 24 (100mg, 0.30mmol) 및 1-메틸-1H-피라졸로-4-일아민 (0.34mmol)을 이소프로판올 (5mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4M HCl (0.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 내에서 120℃로 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 이소프로판올 및 디에틸 에테르로 세척하였다.

[0701] 체류 시간 방법 B 7.22분, M+H+ = 292

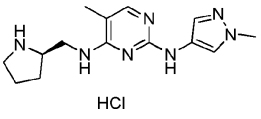
[0702] 실시예 71 (S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0703] 

[0704] 중간체 25를 사용하여 실시예 70과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0705] 체류 시간 방법 B 7.28분, M+H+ = 292

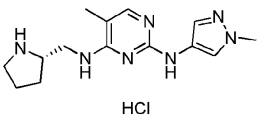
[0706] 실시예 72 (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0707] 

[0708] 중간체 26을 사용하여 실시예 70과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0709] 체류 시간 방법 B 8.09, M+H+ = 288

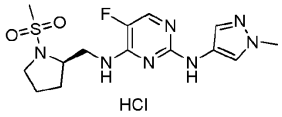
[0710] 실시예 73 (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0711] 

[0712] 중간체 27을 사용하여 실시예 70과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0713] 체류 시간 방법 B 8.13분, M+H+ = 288

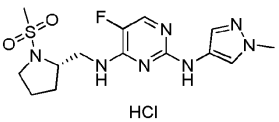
[0714] 실시예 74 (R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0715] 

[0716] (R)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드 (42mg, 0.14mmol)를 디클로로메탄 중에 부분적으로 용해시키고, 메탄 술포닐 클로라이드 (0.15mmol) 및 트리에틸아민 (0.30mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 물로 세척하고, 소수성 프릿을 사용하여 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, SCX 카트리지 상에 통과시켰다. 카트리지를 메탄올로 세척한 다음, 메탄올 중 HCl로 용리시켰다. 용리된 용액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다.

[0717] 체류 시간 방법 B 6.83분, M+H+ = 370

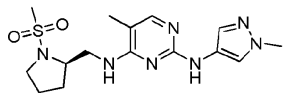
[0718] 실시예 75 (S)-5-플루오로-N2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드

[0719] 

[0720] (S)-5-플루오로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 74와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0721] 체류 시간 방법 B 6.83분, M+H+ = 370

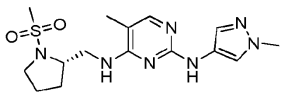
[0722] 실시예 76 (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0723] 

[0724] (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 67과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0725] 체류 시간 방법 B 6.77분, M+H+ = 366

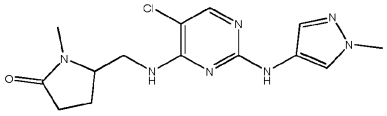
[0726] 실시예 77 (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(메틸술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0727] 

[0728] (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-(피롤리딘-2-일메틸)피리미딘-2,4-디아민 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 67과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0729] 체류 시간 방법 B 6.75분, M+H+ = 366

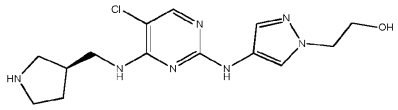
[0730] 실시예 78 5-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-1-메틸피롤리딘-2-온

[0731] 

[0732] 중간체 28을 사용하여 실시예 46과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0733] 체류 시간 방법 B 6.25분, M+H+ = 336

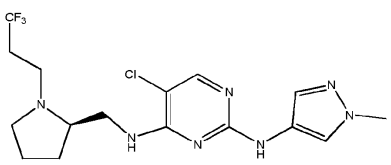
[0734] 실시예 79 (R)-2-(4-((5-클로로-4-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올

[0735] 

[0736] 중간체 4 및 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올을 사용하여 실시예 63과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0737] 체류 시간 방법 B 7.39분, M+H+ = 338

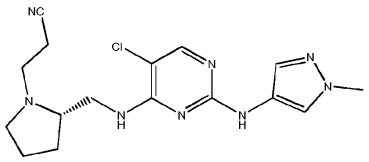
[0738] 실시예 80 (R)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3,3,3-트리플루오로프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0739] 

[0740] 중간체 21 및 1,1,1-트리플루오로-3-아이오도프로판을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0741] 체류 시간 방법 B 9.83분, M+H+ = 404

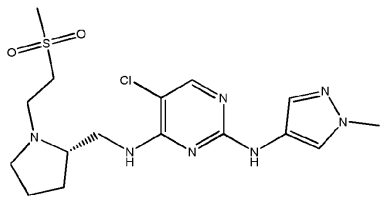
[0742] 실시예 81 (S)-3-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0743] 

[0744] 중간체 22 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0745] 체류 시간 방법 B 8.10분, M+H+ = 361

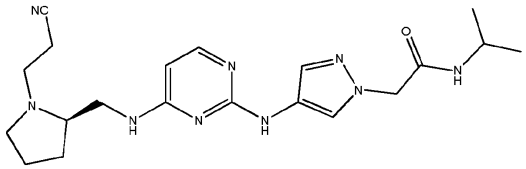
[0746] 실시예 82 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0747] 

[0748] 중간체 22 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0749] 체류 시간 방법 B 7.38분, M+H+ = 414

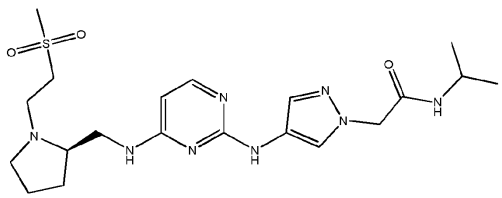
[0750] 실시예 83 (R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드

[0751] 

[0752] 중간체 30 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0753] 체류 시간 방법 B 7.08분, M+H+ = 412

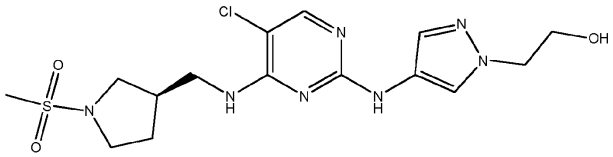
[0754] 실시예 84 (R)-N-이소프로필-2-(4-((4-(((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트아미드

[0755] 

[0756] 중간체 30 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0757] 체류 시간 방법 B 6.66분, M+H+ = 465

[0758] 실시예 85 (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올

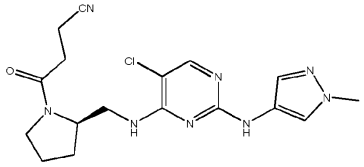


[0759]

[0760] (R)-2-(4-((5-클로로-4-(((1-(메틸술포닐)피롤리딘-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)에탄올을 프로판-2-올 (2ml) 중 중간체 31 (233mg) 및 2-(4-아미노-1H-피라졸-1-일)에탄올 (100mg)을 디옥산 중 4M 염화수소 (100ul)와 함께 마이크로웨이브 내에서 30분 동안 120℃로 가열함으로써 제조하였다. 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다.

[0761] 체류 시간 방법 B 6.45분, M+H+ = 416

[0762] 실시예 86 (R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴

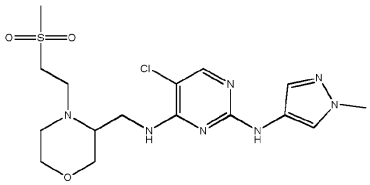


[0763]

[0764] 중간체 21로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 3-시아노프로판산을 사용하여 제조하였다.

[0765] 체류 시간 방법 B 7.09분, M+H+ = 389

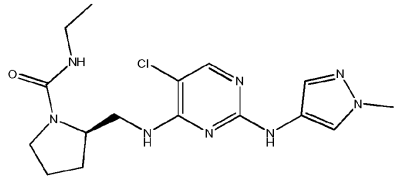
[0766] 실시예 87 5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((4-(2-(메틸술포닐)에틸)모르폴린-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 33으로부터 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방법으로 제조하였다.



[0767]

[0768] 체류 시간 방법 B 6.67분, M+H+ = 430

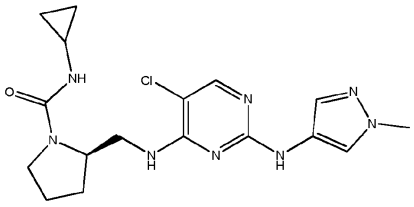
[0769] 실시예 88 (R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-에틸피롤리딘-1-카르복스아미드를 중간체 21로부터 하기와 같이 제조하였다. 중간체 21 (30 mg) 및 트리에틸아민 (30ul)을 디클로로메탄 (5ml) 중에 용해시키고, 교반하였다. 에틸 이소시아네이트 (10ul)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 시트르산 및 물로 세척하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 감압 하에 농축시켜 실시예 88을 수득하였다.



[0770]

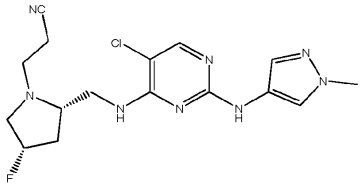
[0771] 체류 시간 방법 B 7.28분, M+H+ = 379

[0772] 실시예 89 (R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-N-시클로프로필피롤리딘-1-카르복스아미드를 시클로프로필 이소시아네이트를 사용하여 실시예 88과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0773] 

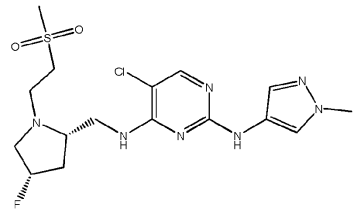
[0774] 체류 시간 방법 B 7.24분, M+H+ = 391

[0775] 실시예 90 3-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴을 중간체 35로부터 실시예 48과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0776] 

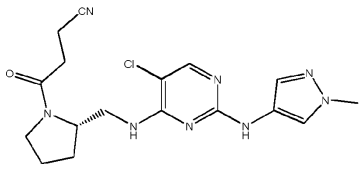
[0777] 체류 시간 방법 A 2.17분, M+H+ = 379

[0778] 실시예 91 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 35로부터 실시예 48과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0779] 

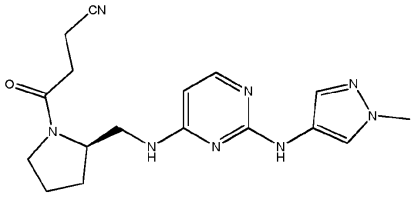
[0780] 체류 시간 방법 B 7.22분, M+H+ = 432

[0781] 실시예 92 (S)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 22로부터 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0782] 

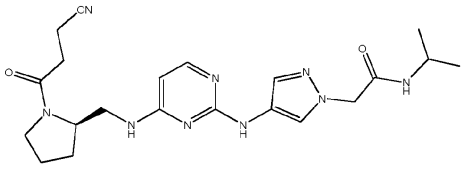
[0783] 체류 시간 방법 B 7.09분, M+H+ = 389

[0784] 실시예 93 (R)-4-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 36으로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 3-시아노프로판산을 사용하여 제조하였다.

[0785] 

[0786] 체류 시간 방법 B 6.23분, M+H+ = 355

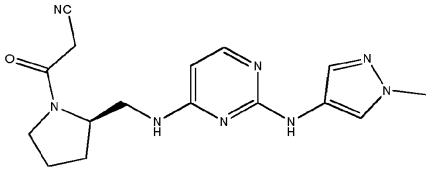
[0787] 실시예 94 (R)-2-(4-((4-(((1-(3-시아노프로파노일)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드를 중간체 30으로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 3-시아노프로판산을 사용하여 제조하였다.



[0788]

[0789] 체류 시간 방법 B 6.59분, M+H+ = 440

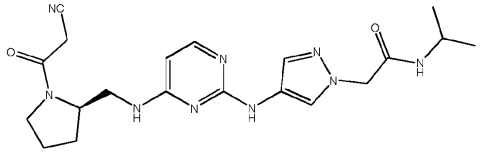
[0790] 실시예 95 (R)-3-(2-(((2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 36으로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 2-시아노아세트산을 사용하여 제조하였다.



[0791]

[0792] 체류 시간 방법 A 1.72분, M+H+ = 341

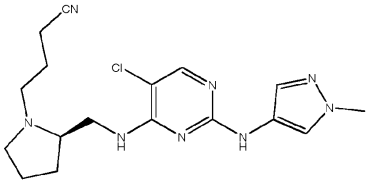
[0793] 실시예 96 (R)-2-(4-((4-(((1-(2-시아노아세틸)피롤리딘-2-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-N-이소프로필아세트아미드를 중간체 30으로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 2-시아노아세트산을 사용하여 제조하였다.



[0794]

[0795] 체류 시간 방법 B 6.32분, M+H+ = 426

[0796] 실시예 97 (R)-4-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)부탄니트릴

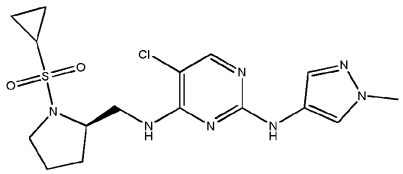


[0797]

[0798] 중간체 21 및 4-브로모부탄니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0799] 체류 시간 방법 B 8.40분, M+H+ = 375

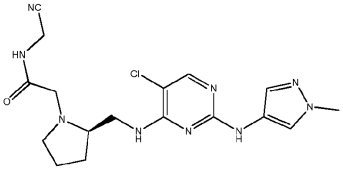
[0800] 실시예 98 (R)-5-클로로-N^4-((1-(시클로프로필술포닐)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민을 중간체 21로부터 실시예 51과 유사한 방법 및 시클로프로판술포닐 클로라이드를 사용하여 제조하였다.



[0801]

[0802] 체류 시간 방법 B 7.88분, M+H+ = 412

[0803] 실시예 99 (R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-N-(시아노메틸)아세트아미드

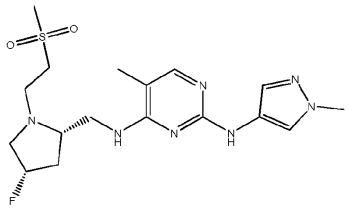


[0804]

[0805] 중간체 21 및 2-클로로-N-(시아노메틸)아세트아미드를 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0806] 체류 시간 방법 B 7.30분, M+H+ = 404

[0807] 실시예 100 N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

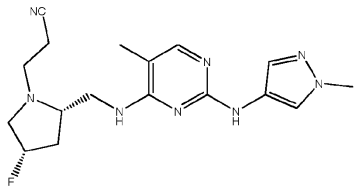


[0808]

[0809] 중간체 38로부터 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0810] 체류 시간 방법 B 6.77분, M+H+ = 412

[0811] 실시예 101 3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

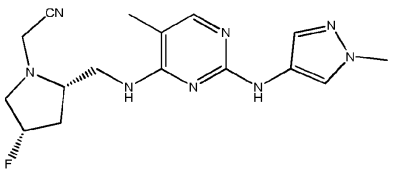


[0812]

[0813] 중간체 38로부터 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0814] 체류 시간 방법 A 2.00분, M+H+ = 359

[0815] 실시예 102 2-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴

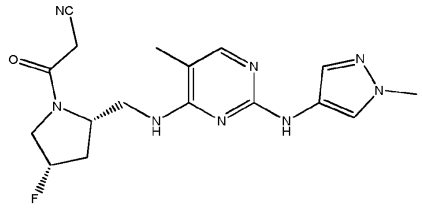


[0816]

[0817] 중간체 38로부터 2-브로모아세토니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

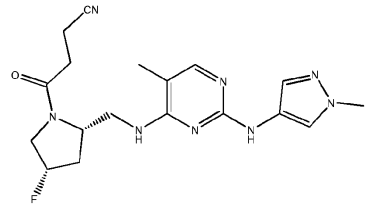
[0818] 체류 시간 방법 A 1.92분, M+H+ = 345

[0819] 실시예 103 3-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 38로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 2-시아노아세트산을 사용하여 제조하였다.

[0820] 

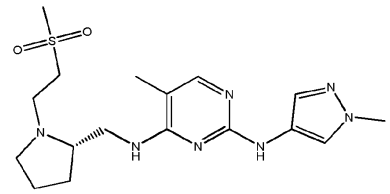
[0821] 체류 시간 방법 B 6.50분, M+H+ = 373

[0822] 실시예 104 4-((2S,4S)-4-플루오로-2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 38로부터 실시예 52와 유사한 방법 및 3-시아노프로판산을 사용하여 제조하였다.

[0823] 

[0824] 체류 시간 방법 A 1.84분, M+H+ = 387

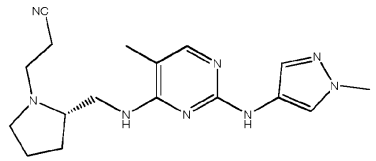
[0825] 실시예 105 (S)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0826] 

[0827] 실시예 73 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0828] 체류 시간 방법 B 6.95분, M+H+ = 394

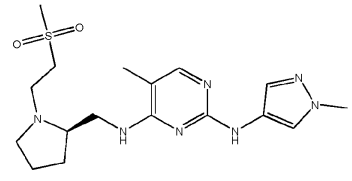
[0829] 실시예 106 (S)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0830] 

[0831] 실시예 73 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0832] 체류 시간 방법 A 2.05분, M+H+ = 341

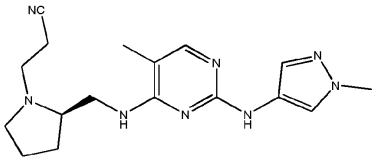
[0833] 실시예 107 (R)-5-메틸-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0834] 

[0835] 실시예 72 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0836] 체류 시간 방법 A 1.93분, M+H+ = 394

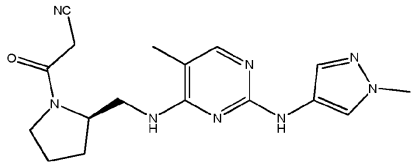
[0837] 실시예 108
(R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0838] 

[0839] 실시예 72 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

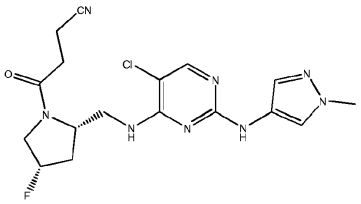
[0840] 체류 시간 방법 B 7.47분, M+H+ = 341

[0841] 실시예 109
(R)-3-(2-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 실시예 72로부터 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0842] 

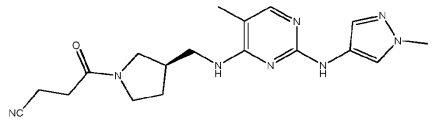
[0843] 체류 시간 방법 B 6.51분, M+H+ = 355

[0844] 실시예 110 4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 35 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0845] 

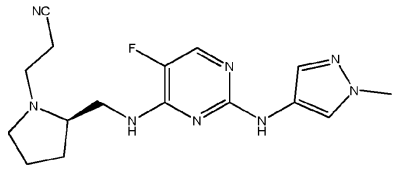
[0846] 체류 시간 방법 B 7.06분, M+H+ = 407

[0847] 실시예 111
(R)-4-(3-(((5-메틸-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 40 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방식으로 제조하였다.

[0848] 

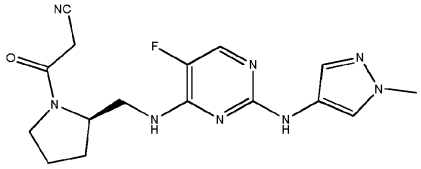
[0849] 체류 시간 방법 B 6.41분, M+H+ = 369

[0850] 실시예 112 (R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴을 실시예 70 및 3-브로모프로판니트릴로부터 실시예 48과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0851] 

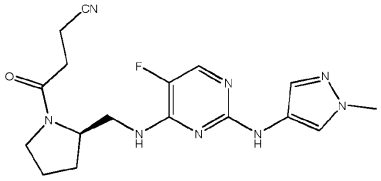
[0852] 체류 시간 방법 B 7.41분, M+H+ = 345

[0853] 실시예 113 (R)-3-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 실시예 70 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0854] 

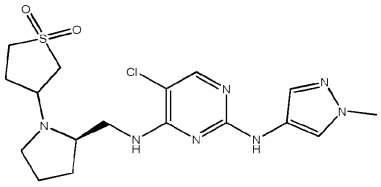
[0855] 체류 시간 방법 B 6.60분, M+H+ = 359

[0856] 실시예 114 (R)-4-(2-(((5-플루오로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 실시예 70 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0857] 

[0858] 체류 시간 방법 B 6.75분, M+H+ = 373

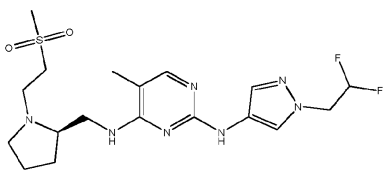
[0859] 실시예 115 3-((R)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드

[0860] 

[0861] 중간체 21 및 3-브로모테트라히드로티오펜 1,1-디옥시드를 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0862] 체류 시간 방법 B 7.45분, M+H+ = 426

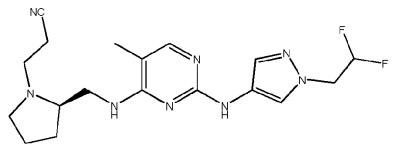
[0863] 실시예 116 (R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0864] 

[0865] 중간체 41 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0866] 체류 시간 방법 B 7.58분, M+H+ = 444

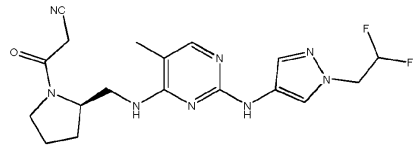
[0867] 실시예 117 (R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0868] 

[0869] 중간체 41 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

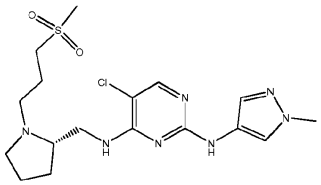
[0870] 체류 시간 방법 B 8.32분, M+H+ = 391

[0871] 실시예 118 (R)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 41 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0872] 

[0873] 체류 시간 방법 B 7.19분, M+H+ = 405

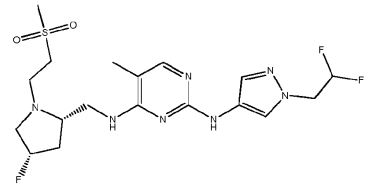
[0874] 실시예 119 (S)-5-클로로-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-N^4-((1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0875] 

[0876] 중간체 22 및 1-클로로-3-(메틸술포닐)프로판을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0877] 체류 시간 방법 B 7.56분, M+H+ = 428

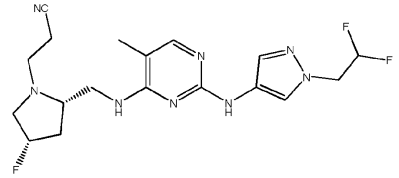
[0878] 실시예 120 N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-5-메틸피리미딘-2,4-디아민

[0879] 

[0880] 중간체 43 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0881] 체류 시간 방법 B 7.44분, M+H+ = 462

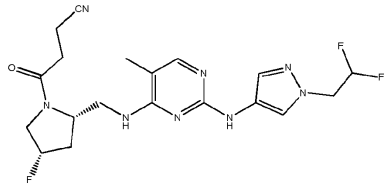
[0882] 실시예 121 3-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)프로판니트릴

[0883] 

[0884] 중간체 43 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

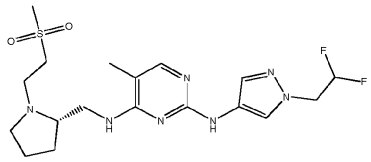
[0885] 체류 시간 방법 B 7.95분, M+H+ = 409

[0886] 실시예 122 4-((2S,4S)-2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 43 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0887] 

[0888] 체류 시간 방법 B 7.22분, M+H+ = 437

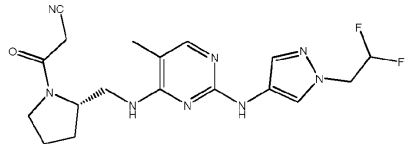
[0889] 실시예 123 (S)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

[0890] 

[0891] 중간체 45 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

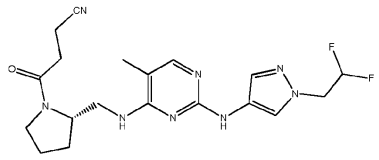
[0892] 체류 시간 방법 B 7.63분, M+H+ = 444

[0893] 실시예 124 (S)-3-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 45 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0894] 

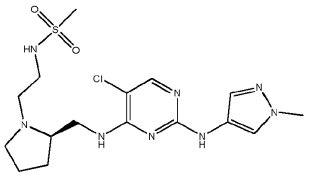
[0895] 체류 시간 방법 B 7.28분, M+H+ = 405

[0896] 실시예 125 (S)-4-(2-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 45 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방법으로 제조하였다.

[0897] 

[0898] 체류 시간 방법 B 7.45분, M+H+ = 419.

[0899] 실시예 126 (R)-N-(2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)에틸)메탄술폰아미드

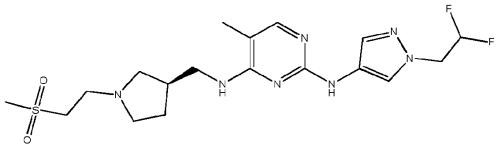


[0900]

[0901] 실시예 21 및 N-(2-클로로에틸)메탄술폰아미드를 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0902] 체류 시간 방법 B 7.41분, M+H+ = 429

[0903] 실시예 127 (R)-N^2-(1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)-5-메틸-N^4-((1-(2-(메틸술포닐)에틸)피롤리딘-3-일)메틸)피리미딘-2,4-디아민

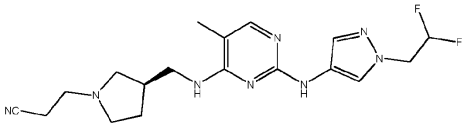


[0904]

[0905] 중간체 47 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0906] 체류 시간 방법 B 7.12분, M+H+ = 444

[0907] 실시예 128 (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)프로판니트릴

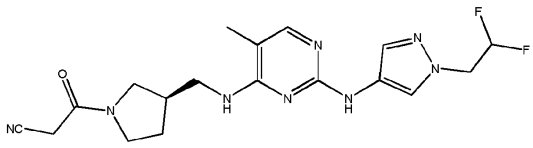


[0908]

[0909] 중간체 47 및 3-브로모프로판니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0910] 체류 시간 방법 B 7.31분, M+H+ = 391

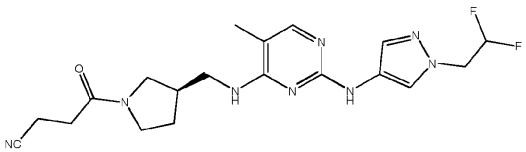
[0911] 실시예 129 (R)-3-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 47 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.



[0912]

[0913] 체류 시간 방법 B 6.86분, M+H+ = 405

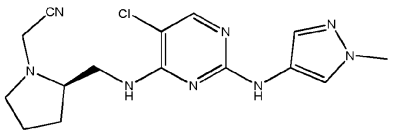
[0914] 실시예 130 (R)-4-(3-(((2-((1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)아미노)-5-메틸피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 47 및 3-시아노프로판산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.



[0915]

[0916] 체류 시간 방법 B 6.99분, M+H+ = 419

[0917] 실시예 131 (R)-2-(2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피롤리딘-1-일)아세토니트릴

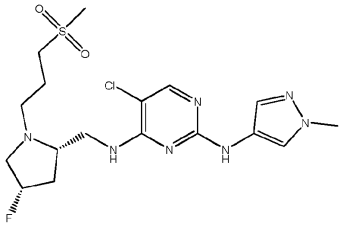


[0918]

[0919] 실시예 21 및 2-브로모아세토니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0920] 체류 시간 방법 B 7.88분, M+H+ = 347

[0921] 실시예 132 5-클로로-N^4-(((2S,4S)-4-플루오로-1-(3-(메틸술포닐)프로필)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

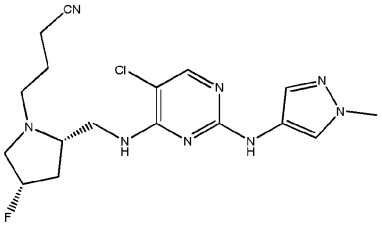


[0922]

[0923] 중간체 48 및 1-클로로-2-(메틸술포닐)에탄을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0924] 체류 시간 방법 B 7.45분, M+H+ = 446

[0925] 실시예 133 4-((2S,4S)-2-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-4-플루오로피롤리딘-1-일)부탄니트릴

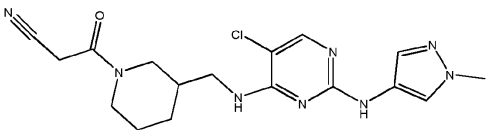


[0926]

[0927] 중간체 48 및 4-브로모부탄니트릴을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0928] 체류 시간 방법 B 7.95분, M+H+ = 393

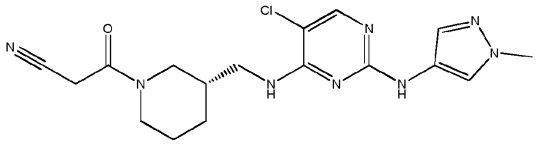
[0929] 실시예 134 3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 50 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.



[0930]

[0931] 체류 시간 방법 B 7.16분, M+H+ = 389

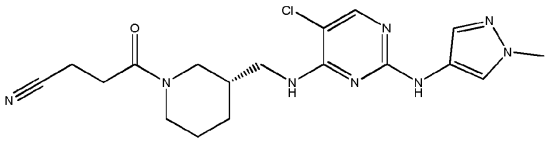
[0932] 실시예 135 (S)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 52 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.



[0933]

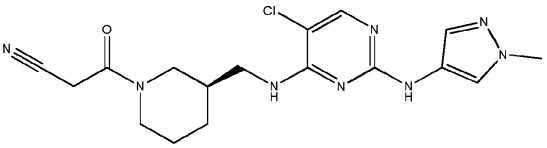
[0934] 체류 시간 방법 B 7.13분, M+H+ = 389

[0935] 실시예 136 (S)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 52 및 3-시아노프로피온산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0936] 

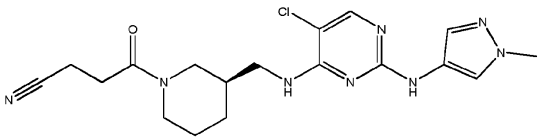
[0937] 체류 시간 방법 B 7.28분, M+H+ = 403

[0938] 실시예 137 (R)-3-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-3-옥소프로판니트릴을 중간체 51 및 2-시아노아세트산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0939] 

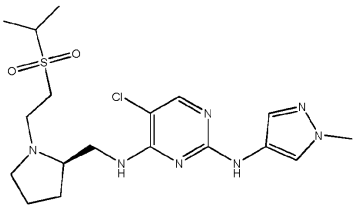
[0940] 체류 시간 방법 B 7.16분, M+H+ = 389

[0941] 실시예 138 (R)-4-(3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)아미노)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소부탄니트릴을 중간체 51 및 3-시아노프로피온산으로부터 실시예 52와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0942] 

[0943] 체류 시간 방법 B 7.30분, M+H+ = 403

[0944] 실시예 139 (R)-5-클로로-N^4-((1-(2-(이소프로필술포닐)에틸)피롤리딘-2-일)메틸)-N^2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2,4-디아민

[0945] 

[0946] 실시예 21 및 2-((2-클로로에틸)술포닐)프로판을 사용하여 실시예 48과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0947] 체류 시간 방법 B 8.05분, M+H+ = 442

[0948] 생물학적 검정

[0949] 키나제의 면역검출을 사용한 키노비즈(Kinobeads)™ 검정에서의 본 발명에 따른 화합물의 야누스 키나제 (JAK 패밀리)에 대한 효과의 결정

[0950] 검정의 원리

[0951] 이전 실시예에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물을 ZAP-70 (WO-A 2007/137867)에 대해 기재된 바와 같은 키노비즈™ 검정에서 시험하였다. 간략하게, 시험 화합물 (다양한 농도) 및 고정화된 아미노피리도-피리미딘 리간드 24를 포함하는 친화성 매트릭스를 세포 용해물 분취액에 첨가하고 용해물 샘플 중 단백질에 결합되도록 하였다. 인큐베이션 시간 후, 단백질이 포획되어 있는 비드를 용해물로부터 분리하였다. 이어서, 결합된 단백질을 용리시키고, 도트 블롯 절차 및 오디세이(Odyssey) 적외선 검출 시스템에서 특이적 항체를 사용하여

JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2의 존재를 검출하고 정량화하였다. 개별 키나제에 대한 용량 반응 곡선을 생성하고, IC_{50} 값을 계산하였다. ZAP-70 (WO-A 2007/137867) 및 키나제 선택성 프로파일링 (WO-A 2006/134056)에 대한 키노비즈™ 검정은 이전에 기재되었다.

[0952] 프로토콜

[0953] 친화성 매트릭스의 세척

[0954] 친화성 매트릭스를 0.2% NP40 (이게팔(IGEPAL)® CA-630, 시그마(Sigma), #I3021)을 함유하는 1x DP 완충제 15 mL로 2회 세척한 다음, 0.2% NP40을 함유하는 1x DP 완충제 중에 재현탁시켰다 (3% 비드 슬러리).

[0955] 5x DP 완충제: 250 mM 트리스-HCl pH 7.4, 25% 글리세롤, 7.5 mM $MgCl_2$, 750 mM NaCl, 5 mM Na_3VO_4; 0.22 μm 필터를 통해 5x DP 완충제를 여과하고, -80℃에서 분취액으로 보관한다. 5x DP 완충제를 H_2O을 사용하여 1 mM DTT 및 25 mM NaF를 함유하는 1x DP 완충제로 희석한다.

[0956] 시험 화합물의 제조

[0957] 시험 화합물의 원액을 DMSO 중에 제조하였다. 96 웰 플레이트에서, DMSO 중에 5 mM로 희석된 시험 화합물의 용액 30 μL를 제조하였다. 이 용액으로 출발하여 1:3 희석 시리즈 (9 단계)를 제조하였다. 대조 실험 (시험 화합물 없음)에 대해서는 2% DMSO를 함유하는 완충제를 사용하였다.

[0958] 세포 배양 및 세포 용해물의 제조

[0959] 몰트4(Molt4) 세포 (ATCC 카탈로그 번호 CRL-1582) 및 라모스(Ramos) 세포 (ATCC 카탈로그 번호 CRL-1596)를 10% 소 태아 혈청 (인비트로젠(Invitrogen))으로 보충된 RPMI 1640 배지 (인비트로젠, #21875-034) 중 현탁액으로 0.15 x 10^6 내지 1.2 x 10^6개 세포/mL의 밀도로 1L 스피너(Spinner) 플라스크 (인테그라 바이오사이언시즈(Integra Biosciences), #182101)에서 성장시켰다. 세포를 원심분리에 의해 수확하고, 1 x PBS 완충제 (인비트로젠, #14190-094)로 1회 세척하고, 세포 펠릿을 액체 질소 중에서 동결시키고, 후속적으로 -80℃에서 보관하였다. 세포를 용해 완충제: 50 mM 트리스-HCl, 0.8% NP40, 5% 글리세롤, 150 mM NaCl, 1.5 mM $MgCl_2$, 25 mM NaF, 1 mM 바나듐산나트륨, 1 mM DTT, pH 7.5 중에서 포터 S(Potter S) 균질화기에서 균질화시켰다. 25 mL 완충제당 1개의 완전 EDTA-무함유 정제 (프로테아제 억제제 칵테일, 로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics), 1873580)를 첨가하였다. 기계화된 포터 S를 사용하여 물질을 10회 다운싱하고, 50 mL 팔콘 튜브로 옮기고, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하고, 4℃에서 20,000 g로 10분 동안 회전 침강시켰다 (예비냉각된 소르발(Sorvall) SLA600에서 10,000 rpm). 상청액을 초원심분리 (UZ)-폴리카르보네이트 튜브 (베크만(Beckmann), 355654)로 옮기고, 4℃에서 100,000 g로 1시간 동안 회전시켰다 (예비냉각된 Ti50.2에서 33,500 rpm). 상청액을 새로운 50 mL 팔콘 튜브로 다시 옮기고, 단백질 농도를 브래드포드(Bradford) 검정 (바이오래드(BioRad))에 의해 결정하고, 분취액당 단백질 50 mg을 함유하는 샘플을 제조하였다. 샘플을 실험에 즉시 사용하거나 또는 액체 질소 중에서 동결시켜 -80℃에서 동결 보관하였다.

[0960] 세포 용해물의 희석

[0961] 세포 용해물 (플레이트당 대략 50 mg 단백질)을 실온의 수조에서 해동시킨 다음, 얼음 상에 보관하였다. 해동시킨 세포 용해물에 프로테아제 억제제 (25 mL 완충제에 대해 1개의 정제; EDTA-무함유 프로테아제 억제제 칵테일; 로슈 다이아그노스틱스 1873580)를 함유하는 1x DP 0.8% NP40 완충제를 첨가하여 최종 단백질 농도가 10 mg/mL 총 단백질에 도달하게 하였다. 희석된 세포 용해물을 얼음 상에 보관하였다. 1 부피의 몰트4 용해물 및 2 부피의 라모스 용해물 (비 1:2)을 배합하여 혼합된 몰트4/라모스 용해물을 제조하였다.

[0962] 시험 화합물 및 친화성 매트릭스와 용해물의 인큐베이션

[0963] 96 웰 필터 플레이트 (멀티스크린(Multiscreen) HTS, BV 필터 플레이트, 밀리포어(Millipore) #MSBVN1250)에 웰당 100 μL 친화성 매트릭스 (3% 비드 슬러리), 화합물 용액 3 μL 및 희석 용해물 50 μL를 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 750 rpm에서 플레이트 진탕기 (헤이돌프 티라맥스(Heidolph tiramax) 1000) 상에서 저온실에서 3시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 플레이트를 230 μL 세척 완충제 (1x DP 0.4% NP40)로 3회 세척하였다. 필터 플레이트를 수집 플레이트 (그라이너 바이오-원(Greiner bio-one), PP-마이크로플레이트 96 웰 V-형, 65120)의 상부에 위치시킨 다음, 비드를 샘플 완충제 (100 mM 트리스, pH 7.4, 4% SDS, 0.00025% 브로모페놀 블루, 20% 글리세롤, 50 mM DTT) 20 μL로 용리시켰다. 용출액을 -80℃에서 급속 동결시켜 -20℃

에서 보관하였다.

[0964] 용리된 키나제의 검출 및 정량화

[0965] 용출액 중 키나제는, 니트로셀룰로스 막 상에 스폿팅하고 관심 키나제에 대해 지시되는 1차 항체 및 형광 표지된 2차 항체 (항-토끼 IRDye™ 항체 800 (리코르(Licor), # 926-32211)를 사용함으로써 검출하고 정량화하였다. 리-코르 바이오사이언시즈(LI-COR Biosciences) (미국 네브래스카주 링컨)로부터의 오디세이 적외선 영상화 시스템을 제조업체에 의해 제공된 사용설명서에 따라 작동시켰다 (문헌 [Schutz-Geschwendener et al., 2004. Quantitative, two-color Western blot detection with infrared fluorescence. Published May 2004 by LI-COR Biosciences, www.licor.com]).

[0966] 용출액의 스폿팅 후, 니트로셀룰로스 막 (바이오트레이스(BioTrace) NT; 폴(PALL), #BTNT30R)을 우선 실온에서 1시간 동안 오디세이 차단 완충제 (리코르, 927-40000)와 함께 인큐베이션하여 차단하였다. 이어서, 차단된 막을 표 5에 나타낸 온도에서 16시간 동안 오디세이 차단 완충제 (리코르 #927-40000)에 희석시킨 1차 항체와 함께 인큐베이션하였다. 그 후, 막을 실온에서 0.2% 트윈(Tween) 20을 함유하는 PBS 완충제로 10분 동안 2회 세척하였다. 이어서, 막을 오디세이 차단 완충제 (리코르 #927-40000) 중에 희석시킨 검출 항체 (항-토끼 IRDye™ 항체 800, 리코르, # 926-32211)와 함께 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 막을 실온에서 0.2% 트윈 20을 함유하는 1 x PBS 완충제로 각각 10분 동안 2회 세척하였다. 이어서, 막을 PBS 완충제로 1회 헹구어 잔류 트윈 20을 제거하였다. 막을 4℃에서 PBS 완충제 중에 유지시킨 다음, 오디세이 기기로 스캔하였다. 제조업체의 사용설명서에 따라 형광 신호를 기록하고 분석하였다.

[0967] 표 4: 항체의 공급원 및 희석

표적 키나제	1차 항체 (희석)	1차 인큐베이션의 온도	2차 항체 (희석)
JAK1	셀 시그널링 (Cell signalling) #3332 (1:100)	4°C	리코르 항-토끼 800 (1:15000)
JAK2	셀 시그널링 #3230 (1:100)	실온	리코르 항-토끼 800 (1:15000)
JAK3	셀 시그널링#3775 (1:100)	4°C	리코르 항-토끼 800 (1:5000)
TYK2	셀 시그널링#06-638 (1:1000)	실온	리코르 항-토끼 800 (1:5000)

[0968]

[0969] 결과

[0970] 표 5는 JAK 키노비즈™ 검정에서의 본 발명의 선택된 화합물에 대한 데이터를 제공한다.

[0971] 표 5: 키노비즈™ 검정에서 결정된 바와 같은 억제 값 (μM 단위의 IC_{50}) (활성 수준: A < 0.1 μM; 0.1 μM < B < 1 μM; 1 μM < C < 10 μM; D > 10 μM) 및 JAK2에 비한 선택성 비

실시예	JAK1	JAK2	JAK3	Tyk2	선택성 비
1	B	C	A	A	JAK1 = 8
2	A	B	A	A	JAK1 = 6
3	B	C	B	B	Tyk2 = 10
4	A	B	B	A	Tyk2 = 8
5	A	B	A	A	JAK1 = 13
6	A	B	A	A	Tyk2 = 11
7	B	C	A	B	JAK3 = 100
8	B	C	B	B	JAK1 = 17
9	B	C	B	B	JAK1 = 25
10	C	D	C	C	Nd
11	B	D	C	B	Nd
12	A	B	A	A	JAK1 = 12
13	A	B	A	A	JAK1 =13
14	B	C	A	A	Tyk2 = 14
15	A	B	A	A	JAK1 = 13
16	D	D	D	D	Nd
17	C	D	C	C	Nd

[0972]

18	D	D	D	D	Nd
19	B	C	A	B	Nd
20	B	C	C	B	JAK1 = 42
21	A	C	B	A	JAK1 =78
22	B	C	A	B	JAK3 = 610
23	A	C	A	A	JAK3 = 270
24	A	B	B	A	JAK1 = 23
25	B	D	A	B	JAK3 = 556
26	B	C	C	B	JAK1 = 9
27	B	C	B	B	JAK1 = 23
28	C	D	B	C	Nd
29	B	D	B	C	Nd
30	C	C	B	B	Tyk2 = 9
31	B	C	A	B	JAK3 = 190
32	C	D	C	C	Nd
33	C	D	B	C	JAK1 = 20
34	B	D	C	C	Nd
35	B	D	C	C	Nd
36	A	C	B	B	JAK3 = 54
37	A	C	A	B	JAK3 = 64
38	B	C	A	B	JAK3 = 57
39	B	C	B	A	Tyk2 = 8
40	B	B	A	A	Tyk2 = 10
41	B	B	B	B	Tyk2 = 6
42	B	B	B	A	Tyk2 = 4
43	B	B	A	A	Jak3 = 18
44	B	B	A	B	JAK3 = 20
45	B	C	A	B	JAK3 = 160
46	B	C	B	B	JAK1 = 6
47	B	C	B	B	JAK3 = 5
48	B	C	B	B	JAK3 = 52
49	A	B	A	A	Tyk2 = 42
50	A	B	A	A	Tyk2 = 25

[0973]

51	A	B	A	A	Tyk2 = 14
52	A	B	A	A	Tyk2 = 30
53	A	C	B	B	JAK1 = 93
54	A	B	B	A	Tyk2 = 12
55	A	B	A	B	JAK1 = 11
56	B	C	C	C	JAK1 = 46
57	B	C	A	B	JAK1 = 15
58	A	B	A	A	JAK1 = 15
59	B	C	C	B	JAK1 = 33
60	B	D	B	B	JAK1 = 45
61	B	D	B	D	JAK1 = 49
62	B	D	B	D	JAK1 = 23
63	C	D	C	C	Nd
64	B	D	C	C	Nd
65	C	D	C	C	Nd
66	C	D	C	B	Nd
67	A	A	A	A	Tyk2 = 13
68	A	A	A	A	Tyk2 = 13
69	A	B	A	A	JAK3 = 44
70	C	D	D	D	Nd
71	C	D	D	C	Nd
72	C	D	D	D	Nd
73	C	D	C	C	Nd
74	B	C	B	A	Tyk2 = 50
75	A	C	B	A	Tyk2 = 28
76	A	B	A	A	JAK1 = 26
77	A	B	A	A	JAK1 = 28
78	B	C	C	B	JAK1 = 38
79	B	A	C	B	JAK1 = 39
80	A	A	B	A	Tyk2 = 33
81	A	A	B	A	Tyk2 = 11
82	A	A	B	A	JAK1 = 34
83	C	D	C	A	Tyk2 = 650

[0974]

84	B	D	B	A	Tyk2 = 435
85	A	B	|B	A	JAK1 = 27
86	A	B	A	A	Tyk2 = 33
87	B	C	A	B	JAK3 = 33
88	B	B	B	A	Tyk2 = 35
89	A	B	B	A	Tyk2 = 5
90	A	B	A	A	JAK1 = 23
91	A	B	A	A	JAK1 = 27
92	A	B	A	A	JAK1 = 30
93	A	C	C	A	Tyk2 = 145
94	B	C	C	A	Tyk2 = 609
95	B	C	C	A	Tyk2 = 138
96	B	D	C	A	Tyk2 = 555
97	A	C	A	A	JAK3 = 160
98	A	B	A	A	JAK3 = 53
99	A	C	A	B	JAK3 = 155
100	A	B	B	A	JAK1 = 26
101	A	B	B	A	JAK1 = 17
102	A	C	B	B	JAK1 = 16
103	A	D	B	B	JAK1 = 150
104	A	C	B	A	JAK1 = 96
105	A	C	B	A	JAK1 = 33
106	A	C	B	A	Tyk2 = 38
107	A	B	A	A	Tyk2 = 67
108	B	C	B	A	Tyk2= 80
109	A	B	B	A	Tyk2 = 69
110	A	C	A	B	JAK1 = 88
111	A	C	C	A	JAK1 =55
112	B	C	B	A	Tyk2 = 53
113	A	C	B	A	Tyk2 = 170
114	A	C	B	A	Tyk2 = 103
115	A	B	A	A	Tyk2 = 68
116	A	C	A	A	JAK1 = 70

[0975]

117	A	C	A	A	Tyk2 = 140
118	A	B	B	A	JAK1 = 69
119	A	C	C	B	JAK1 = 68
120	A	C	C	B	JAK1 = 81
121	A	C	B	A	JAK1 = 56
122	A	C	C	B	JAK1 = 194
123	A	C	B	A	JAK1 = 182
124	A	C	B	A	JAK1 = 101
125	A	C	B	A	JAK1 = 197
126	A	B	B	A	JAK3 = 46
127	A	C	B	B	JAK1 = 83
128	A	C	B	B	JAK1 = 77
129	A	C	B	A	JAK1 = 139
130	A	B	B	A	JAK1 = 143
131	A	B	A	A	JAK3 = 85
132	A	C	B	A	JAK1 = 100
133	A	A	A	A	JAK1 = 19
134	A	B	A	A	JAK3 = 32
135	A	B	A	A	JAK3 = 40
136	B	B	A	B	JAK3 = 78
137	A	B	A	A	JAK3 = 33
138	A	B	A	A	JAK3 = 23
139	A	C	A	B	JAK3 = 83

[0976]

[0977] Nd = 사용된 농도에서의 JAK2에 대한 불완전 용량 반응 곡선으로 인해 결정할 수 없음.