



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년12월14일
(11) 등록번호 10-1686685
(24) 등록일자 2016년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7009802
(22) 출원일자(국제) 2009년11월02일
심사청구일자 2014년10월31일
(85) 번역문제출일자 2011년04월29일
(65) 공개번호 10-2011-0079887
(43) 공개일자 2011년07월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/063014
(87) 국제공개번호 WO 2010/051549
국제공개일자 2010년05월06일
(30) 우선권주장
61/110,497 2008년10월31일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
J. Org. Chem., 2007, 72(3), 1043-1046*
WO 2004-052315 A2*
WO 2006-052913 A1
WO 2008-004698 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
(72) 발명자
블라니, 제프리
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 엠에스49 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내
기본스, 폴 에이.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 엠에스49 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 8 항

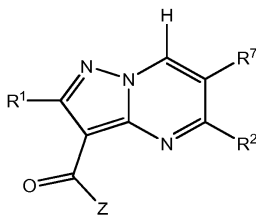
심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 **피라졸로피리미딘 JAK 억제제 화합물 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 화학식 Ia의 JAK 키나제 억제제, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염 (여기서, R¹, R², R⁷ 및 Z는 본원에서 정의됨), 화학식 Ia의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물, 및 환자에서 JAK 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 감소시키는 방법을 제공한다.

<화학식 Ia>



(72) 발명자

하난, 에밀리

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코 엠
에스49 디엔에이 웨이 1 제넨테크 인크 내

리시카토스, 조세프 피.

미국 94611 캘리포니아주 피드몬트 알타 애비뉴 42

매그너슨, 스티븐 알.

미국 94568 캘리포니아주 더블린 에스.브리지포인
트 레인 3288

파스터, 리차드

미국 94102 캘리포니아주 샌 프란시스코 왈러 스트
리트 243

로손, 토마스 이.

미국 94043 캘리포니아주 마운틴 뷰 해밀턴 애비뉴
140

조우, 아이허

미국 95129 캘리포니아주 산 호세 스테펜 웨이
1361

주, 빙-얀

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 로이스 레인
135

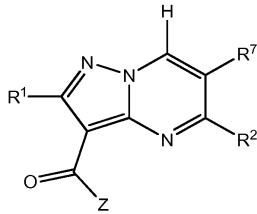
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 Ia의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:

<화학식 Ia>



상기 식에서,

R¹은 H이고,

R²는 -NR³R⁴이고,

R³은 H 또는 C₁-C₆알킬이고,

R⁴는 H, C₁-C₆알킬, 또는 -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 여기서 상기 아릴은 R⁹에 의해 임의로 치환되고,

Z는 -NR⁵R⁶이고,

R⁵는 H이고,

R⁶은 H, C₁-C₁₀알킬, -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로시클릴), -(C₀-C₅알킬)(C₃-C₈시클로알킬), -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로아릴), 또는 -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₉아릴)이고, 여기서 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R¹¹에 의해 임의로 치환되고,

R⁷은 H이고,

R⁹는 독립적으로 옥소, -CN, -CF₃, 할로, 또는 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬이고,

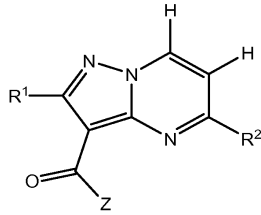
R¹¹은 독립적으로 옥소, -CN, -CF₃, 할로, -(C₀-C₅알킬)OR^a, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 또는 C₁-C₄알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)페닐이고,

R^a 및 R^b는 독립적으로 H이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I으로부터 선택된 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

R^1 은 H이고,

R^2 는 $-NR^3R^4$ 이고,

R^3 은 H이고,

R^4 는 H 또는 $-(C_0\text{알킬})(C_6-C_9\text{아릴})$ 이고, 여기서 상기 아릴은 $-CF_3$ 에 의해 임의로 치환되고,

Z는 $-NR^5R^6$ 이고,

R^5 는 H이고,

R^6 은 $-(C_0\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로시클릴})$, $-(C_0\text{알킬})(C_3-C_8\text{시클로알킬})$, 또는 $-(C_0\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로아릴})$ 이고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은

$-(C_0\text{알킬})OR^a$,

$C_1-C_6\text{알킬}$,

$C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0\text{알킬})\text{페닐}$, 또는

할로

에 의해 임의로 치환되고,

R^a 는 H이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-NHR^4$ 인 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2 가 $-NH_2$ 인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^4 가 $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_6-C_{10}\text{아릴})$ 이고, 여기서 상기 아릴은 R^9 에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^4 가 R^9 에 의해 임의로 치환된 $-(C_6-C_{10}\text{아릴})$ 인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R⁶이 -(C₀알킬)(C₁-C₉헤테로시클릴), -(C₀알킬)(C₃-C₈시클로알킬), 또는 -(C₀알킬)(C₁-C₉헤테로아릴)이고, 여기서 상기 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R¹¹에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R²는 -NR³R⁴이고, R³은 H이고, R⁶은 메틸에 의해 추가로 임의로 치환되고 페닐에 의해 치환된 피라졸릴이고, 여기서 상기 페닐은 메틸 및 할로로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 것인 화합물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 피라졸로피리미딘 화합물, JAK 키나제의 억제제, 및 또한 이들 화합물을 함유하는 조성물 및 사용 방법, 예를 들어 (이에 제한되지 않음), 포유동물 세포의 시험관내, 계내 및 생체내 진단 또는 치료에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 시토카인 경로는 광범위한 범위의 생물학적 기능, 예를 들어 염증 및 면역성의 많은 측면을 매개한다. 야누스 (Janus) 키나제 (JAK), 예를 들어 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2는 유형 I 및 유형 II 시토카인 수용체와 결합하고 시토카인 신호 도입을 조절하는 세포질 단백질 키나제이다. 시토카인과 동족 수용체의 결합은 JAK와 결합된 수용체의 활성화를 촉발하고, 이것은 신호 도입자 및 전사 활성화자 (STAT) 단백질의 JAK-매개 티로신 인산화 및 궁극적으로는 특정 유전자 세트의 전사 활성화를 야기한다 ([Schindler et al., 2007, J Biol. Chem. 282: 20059-63]). JAK1, JAK2 및 TYK2는 광범위한 패턴의 유전자 발현을 나타내는 반면, JAK3 발현은 백혈구로 제한된다. 시토카인 수용체는 전형적으로 이종이량체로서 기능하고, 그 결과 1종 초과 유형의 JAK 키나제가 일반적으로 시토카인 수용체 복합체와 결합한다. 여러가지 시토카인 수용체 복합체와 결합하는 특정 JAK가 많은 예에서 유전학 연구를 통해 결정되었고 다른 실험적 증거로 확인되었다.

[0003] JAK1은 신규 키나제에 대한 스크리닝에서 처음 확인되었다 ([Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607]). 유전학 및 생화학 연구는 JAK1이 유형 I 인터페론 (예를 들어, IFN알파), 유형 II 인

터페론 (예를 들어, IFN감마), IL-2 및 IL-6 시토카인 수용체 복합체와 기능적 및 물리적으로 관련이 있음을 밝혀냈다 ([Kisseleva et al., 2002, gene 285:1-24], [Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662], [O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131]). JAK1 녹아웃 마우스는 LIF 수용체 신호전달의 결함으로 인해 출생 직후에 사망한다 ([Kisseleva et al., 2002, gene 285:1-24], [O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131]). JAK1 녹아웃 마우스에서 유래된 조직의 특징규형은, 상기 키나제가 IFN, IL-10, IL-2/IL-4 및 IL-6 경로에서 중요한 역할을 수행함을 입증하였다. 최근, IL-6 경로를 표적으로 하는 인간화 모노클로날 항체 (토실리주맙(Tocilizumab))는 중등도 내지 중증의 류마티스 관절염의 치료용으로 유럽 위원회(European Commission)의 승인을 받았다 ([Scheinecker et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274]).

[0004] 골수증식성 장애 (MPD)는 조혈 줄기 세포에서 기원하며, 주로 골수 계통의 대개는 정상인 세포의 수 증가로 나타난다. 필라델피아(Philadelphia)-염색체 양성 (Ph+)과 필라델피아-염색체 음성 (Ph-) 사이에서 주된 차이가 생성될 수 있다. Ph+ MPD는 만성 골수성 백혈병을 야기하고, 조혈 세포 증식을 구동하는 bcr-abl 융합 단백질에 의해 구동된다. Ph- MPD는 관련된 다양성에 의해 3가지 별개의 장애, 즉 진성 적혈구증가증 (PV), 본태성 혈소판증가증 (ET) 및 특발성 골수섬유증 (IMF)으로 추가로 하위분류될 수 있다 ([Dameshek, W., Blood 6(4):372-375 (1951)]). PV 환자는 적혈구의 수가 많아 고통을 받는 반면에, ET 환자는 순환 혈소판의 수준이 높다. 치료하지 않는 경우, 이러한 두가지 질환 모두 생명을 위협하는 혈전성 사건을 야기할 수 있다. IMF 환자에서는 골수의 섬유증이 일어나고 이후에 비장 및 간에서 조혈이 일어난다. 이것은 주로 비장비대증을 야기하고, 이후에 조혈이 비-생성적으로 됨에 따라 상기 질환의 후기 단계에서 빈혈이 야기된다. 이러한 환자는 특정 조건하에서는 동종이계 골수 이식의 수단에 의해 치유될 수 있지만 예후가 불량하다. Ph- MPD 질환에 대해 공지된 치유법은 없다.

[0005] 티로신 키나제 JAK2에서의 활성화 돌연변이는 PV, ET, IMF 및 기타 질환과 관련이 있다. 사실상, 모든 PV 환자 및 약 50%의 ET 및 IMF 환자가 이러한 돌연변이를 보유한다 ([Morgan, K.J. and Gilliland, D.G., Ann. Rev. Med. 59:213-222 (2008)]). 상기 돌연변이는 성숙 인간 JAK2 단백질의 위치 617에서 발린에서 페닐알라닌으로 교환된 것이다 (V617F). 통상적으로 엑손 12에서 발견되고 엑손 12 돌연변이라 지칭되는 JAK2에서의 추가의 돌연변이 역시 활성화 효과를 가지며 MPD를 야기할 수 있다. 추가로, T875N 돌연변이는 거핵아구성 백혈병과 관련이 있었다. 마지막으로, JAK2 융합 단백질은 급성 백혈병에서 확인되었다.

[0006] V617F 돌연변이는 JAK2를 활성화시키는 기능을 하며, 이것은 MPD를 야기한다. 돌연변이되지 않은 형태에서, JAK2는 시토카인 수용체 (즉, EPO-R, TPO-R 등)에 결합되고, 상기 수용체 자체가 동족 시토카인 리간드에 의한 자극으로 활성화되는 경우에만 활성화된다. 이후, 조혈은 전체적으로 리간드의 이용가능성을 통해 조절된다. 예를 들어, 시토카인 에리트로포이에틴 (EPO)은 조혈 선조 세포를 자극하여 적혈구를 생성하게 한다. 따라서, EPO로부터 JAK2 활성화를 분리시키는 돌연변이는 증가된 수준의 적혈구를 야기한다. 유사하게, 트롬보포이에틴 (TPO)은 TPO-R에 결합하고 이것이 또한 이후에 JAK2를 통한 신호를 야기함으로써 혈소판 성장을 조절한다. 따라서, 증가된 수준의 혈소판은 또한 이상(aberrant) JAK2 활성화로 인한 것일 수 있다.

[0007] JAK2를 억제하는 화합물이 요구되며, 이것은 JAK2 구동된 골수증식성 장애, 및 또한 JAK2의 억제에 반응성인 기타 질환을 갖는 환자에게 유익할 것이다. 이러한 질환은 JAK2가 돌연변이 또는 증폭에 의해 활성화된 질환 및 또한 JAK2 활성화가 중앙원성 캐스케이드의 일부인 질환 둘다를 포함한다. 수많은 중앙 세포주 및 중앙 샘플에서는 JAK2 표적 유전자인 포스포-STAT3의 수준이 높다.

[0008] JAK3은 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21 시토카인 수용체 복합체에 존재하는 공통적인 감마 시토카인 수용체 쇄와 독점적으로 결합한다. JAK3은 림프양 세포의 발생 및 증식에 중요하고, JAK3에서의 돌연변이는 중증 혼합 면역결핍 (SCID)을 야기한다 ([O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131]). 림프구 조절에 있어서의 역할을 기초로 하여, JAK3 및 JAK3-매개 경로는 면역억제 적응증 (예를 들어, 이식 거부 및 류마티스 관절염)의 표적이 되어 왔다 ([Baslund et al., 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692], [Changelian et al., 2003, Science 302: 875-878]).

[0009] TYK2는 유형 I 인터페론 (예를 들어, IFN알파), IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 시토카인 수용체 복합체와 결합한다 ([Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24], [Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-697]). 이와 일치하게, TYK2 결핍 인간에서 유래된 초대 세포는 유형 I 인터페론, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23 신호전달에 결함이 있다. 최근, IL-12 및 IL-23 시토카인의 공유된 p40 서브유닛을 표적으로 하는 완전 인간 모노클로날 항체 (우스테키누맙(Ustekinumab))는 중등도 내지 중증의 판상 건선의 치료용으로 유럽 위원회의

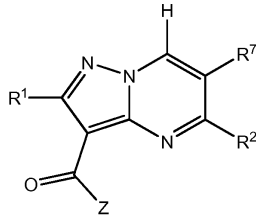
승인을 받았다 ([Krueger et al., 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92], [Reich et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356]). 또한, IL-12 및 IL-23 경로를 표적으로 하는 항체에 대해 크론병 치료를 위한 임상 시험이 실시되었다 ([Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79]).

발명의 내용

[0010] **발명의 요약**

[0011] 한 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0012] <화학식 Ia>

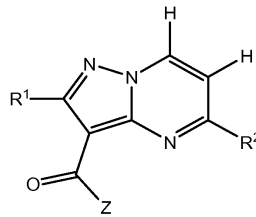


[0013]

[0014] (여기서, R¹, R², R⁷ 및 Z는 본원에서 정의됨).

[0015] 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0016] <화학식 I>



[0017]

[0018] (여기서, R¹, R² 및 Z는 본원에서 정의됨).

[0019] 또 다른 실시양태는 화학식 Ia의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0020] 또 다른 실시양태는 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

[0021] 또 다른 실시양태는 환자에게 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 JAK 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 증증도를 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다.

[0022] 또 다른 실시양태는 환자에서 JAK2 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 증증도를 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0023] 또 다른 실시양태는 JAK 키나제의 억제에 반응성인 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 상기 키트는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제1 제약 조성물 및 사용 지침서를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 키트는 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 제1 제약 조성물 및 사용 지침서를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **발명의 상세한 설명**

[0025] 이하, 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 이의 예를 첨부하는 구조식 및 화학식으로 예시한다. 본 발명은 수많은 실시양태와 관련하여 기재될 것이지만, 본 발명은 특허청구범위에 의해 한정되는 바와 같은 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본 발명의 실시에 사용될 수

있는, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질을 인지할 것이다.

[0026] 용어 "알킬"은 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 예에서, 알킬 라디칼은 1개 내지 18개의 탄소 원자 (C₁-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알킬 라디칼은 C₀-C₆, C₀-C₅, C₀-C₃, C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄ 또는 C₁-C₃이다. 알킬기의 예는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸, -C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸 및 1-옥틸을 포함한다.

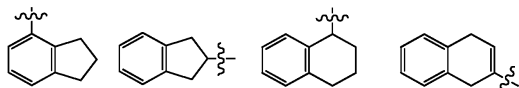
[0027] 용어 "알케닐"은 1개 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 여기서 알케닐 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향 또는 대안적으로는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 한 예에서, 알케닐 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자 (C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알케닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 이것의 예는 에테닐 또는 비닐 (-CH=CH₂), 프로프-1-에닐 (-CH=CHCH₃), 프로프-2-에닐 (-CH₂CH=CH₂), 2-메틸프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 부타-1,3-디에닐, 2-메틸부타-1,3-디엔, 헥스-1-에닐, 헥스-2-에닐, 헥스-3-에닐, 헥스-4-에닐 및 헥사-1,3-디에닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0028] 용어 "알키닐"은 1개 이상의 불포화 부위 즉, 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 여기서 알키닐 라디칼은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 예에서, 알키닐 라디칼은 2개 내지 18개의 탄소 원자 (C₂-C₁₈)이다. 다른 예에서, 알키닐 라디칼은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₃이다. 이것의 예는 에티닐 (-C≡CH), 프로프-1-이닐 (-C≡CCH₃), 프로프-2-이닐 (프로파르길, -CH₂C≡CH), 부트-1-이닐, 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0029] "시클로알킬"은 비-방향족의 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 고리기를 지칭하고, 여기서 시클로알킬기는 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 예에서, 시클로알킬기는 3개 내지 12개의 탄소 원자 (C₃-C₁₂)이다. 다른 예에서, 시클로알킬은 C₃-C₈, C₃-C₁₀ 또는 C₅-C₁₀이다. 다른 예에서, 모노사이클로서의 시클로알킬기는 C₃-C₈, C₃-C₆ 또는 C₅-C₆이다. 또 다른 예에서, 비사이클로서의 시클로알킬기는 C₇-C₁₂이다. 또 다른 예에서, 스피로 시스템으로서의 시클로알킬기는 C₅-C₁₂이다. 모노시클릭 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실 및 시클로도데실을 포함한다. 7개 내지 12개의 고리 원자를 갖는 비시클릭 시클로알킬의 예시적인 배열은 [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 고리계를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 브릿지된 비시클릭 시클로알킬은 비시클로[2.2.1]헵탄, 비시클로[2.2.2]옥탄 및 비시클로[3.2.2]노난을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 스피로 시클로알킬의 예는 스피로[2.2]펜탄, 스피로[2.3]헥산, 스피로[2.4]헵탄, 스피로[2.5]옥탄 및 스피로[4.5]데칸을 포함한다.

[0030] "아릴"은 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 시클릭 방향족 탄화수소기를 지칭한다. 한 예에서, 아릴기는 6개 내지 20개의 탄소 원자 (C₆-C₂₀)이다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C₆-C₁₀이다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C₆-C₉이다. 또 다른 예에서, 아릴기는 C₆아릴기이다. 아릴은 융합된 비-방향족 또는 부분 포화 고리를 갖는 방향족 고리를 포함하는 비시클릭기를 포함한다. 비시클릭 아릴기는 예를 들어 하기 나타낸 바

와 같이 방향족, 비-방향족 또는 부분 포화 고리를 통해 부착될 수 있다:



[0031]

[0032]

아릴기의 예는 페닐, 나프탈레닐, 안트라세닐, 인테닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈레닐 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 한 예에서, 아릴은 페닐을 포함한다.

[0033]

"할로"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0034]

"헤테로시클릭"은 포화, 부분 불포화 (즉, 고리 내에 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가짐) 또는 방향족 (헤테로아릴) 시클릭기를 지칭하고, 여기서 1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 인 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로시클릭기는 하기 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로시클릭은 1개 내지 9개의 탄소 고리 원자 (C₁-C₉)를 갖고 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로원자인 모노사이클 또는 비사이클을 포함한다. 다른 예에서, 헤테로시클릭은 C₁-C₅, C₃-C₅, C₃-C₉ 또는 C₄-C₅를 갖고 나머지 고리 원자는 N, O, S 및 P로부터 선택된 헤테로원자인 모노사이클 또는 비사이클을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클릭은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 탄소인 모노시클릭 3원, 4원, 5원, 6원 및 7원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클릭은 N, O, S 및 P로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 5원, 6원 및 7원 고리를 포함한다. 비사이클 시스템의 예는 [3,5], [4,5], [5,5], [3,6], [4,6], [5,6] 또는 [6,6] 시스템을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클릭은 [2.2.1], [2.2.2], [3.2.2] 및 [4.1.0] 배열을 갖고 N, O, S 및 P로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 브릿지된 고리계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로시클릭은 N, O, S 및 P로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 스피로기를 포함한다. 헤테로시클릭기는 탄소-연결된 기 또는 헤테로원자-연결된 기일 수 있다. "헤테로시클릭"은 시클로알킬에 융합된 헤테로시클릭기를 포함한다. "헤테로시클릭"은 또한 아릴 또는 헤테로아릴 기에 융합된 헤테로시클릭기를 포함한다. 헤테로시클릭기의 추가의 예는 2,3-디히드로벤조푸라닐, 옥타히드로벤조푸라닐, 1,3-디히드로이소벤조푸란, 크로마닐, 이소크로마닐, 티오크로마닐, 이소티오크로마닐, 2,3-디히드로벤조[b]티오펜, 2,3-디히드로벤조[b]티오펜 1,1-디옥시드, 1,3-디히드로벤조[c]티오펜, 1,3-디히드로벤조[c]티오펜 2,2-디옥시드, 이소인돌리닐, 인돌리닐 및 2,3-디히드로-1H-피롤로 [2,3-b]피리딘을 포함한다.

[0035]

예시적인 헤테로시클릭기는 옥시라닐, 아지리디닐, 티아라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로티에닐 1,1-디옥시드, 테트라히드로티에닐 1-옥시드, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티올라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비시클로[4.1.0]헵타닐 및 아자비시클로[2.2.2]헥사닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 고리 원자가 옥소 (=O)로 치환된 헤테로시클릭기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다. 본원에서의 헤테로시클릭기는 독립적으로 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 헤테로사이클은 문헌 [Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)] (특히, 제1장, 제3장, 제4장, 제6장, 제7장 및 제9장), ["The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 ~ 현재)] (특히, 제13권, 제14권, 제16권, 제19권 및 제28권) 및 [J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566]에 기재되어 있다.

[0036]

용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 고리 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소인 방향족 카르보시클릭 라디칼을 지칭한다. 헤테로아릴기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 한 예에서, 헤테로아릴기는 1개 내지 9개의 탄소 고리 원자 (C₁-C₉)를 함유한다. 다른 예에서, 헤테로아릴기는 C₁-C₅, C₃-C₅ 또는 C₄-C₅이다. 한 실시양태에서, 예시적인 헤테로아릴기는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 모노시클릭 방향족 5원, 6원 및 7원 고리를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 예시적인 헤테로아릴기는 1개 이상의 방향족 고리가 질소, 산소

및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 최대 9개 탄소 원자의 융합된 고리계를 포함한다. "헤테로아릴"은 아릴, 시클로알킬 또는 기타 헤테로시클릴 기와 융합된 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피라다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0037] 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기는 C-부착된다. 제한되지 않는 예로서, 탄소 결합된 헤테로시클릴은 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5 또는 6, 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6, 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6, 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6, 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5, 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5, 아지리딘의 위치 2 또는 3, 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4, 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8, 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에서의 결합 배열을 포함한다 (2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜).

[0038] 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기는 N-부착된다. 제한되지 않는 예로서, 질소 결합된 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기는 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 위치 1, 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2, 모르폴린의 위치 4, 및 카르바졸 또는 β-카르볼린의 위치 9에서의 결합 배열을 포함한다.

[0039] "치료하다" 및 "치료"는 치료학적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘다를 포함하고, 이것의 목적은 원치않는 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 발생 또는 확산을 방지하거나 저속화하는 것 (줄이는 것)이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출가능한 검출가능하지 않은 간에 증상의 호전, 질환 정도의 경감, 질환의 안정화된 상태 (즉, 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태의 호전 또는 완화, 및 차도 (부분적 또는 전반적)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수도 있다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 해당 상태 또는 장애가 있는 대상체 및 또한 이러한 상태 또는 장애를 갖기 쉬운 (예를 들어, 유전자 돌연변이에 의한) 대상체 또는 이러한 상태 또는 장애를 예방할 대상체를 포함한다.

[0040] 어구 "치료 유효량"은 (i) 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소시키거나 호전시키거나 없애거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방하거나 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 JAK2 키나제의 조절에 반응성인 장애의 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양이다. 암의 경우, 치료 유효량의 약물은 암 세포의 수 감소, 종양 크기의 감소, 말초 장기로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 저속화되고 바람직하게는 멈추는 것), 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 저속화되고 바람직하게는 멈추는 것), 종양 성장의 어느 정도의 억제 및/또는 암과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 어느 정도의 경감을 유도할 수 있다. 약물이 기존 암 세포의 성장을 예방하고/하거나 기존 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도라면, 이것은 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정하여 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료 유효량은 JAK1 TYK2 또는 JAK3 키나제의 조절에 반응성인 장애의 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양이다. 면역학적 장애의 경우, 치료 유효량은 알레르기성 장애, 자가면역 및/또는 염증성 질환의 증상, 또는 급성 염증성 반응 (예를 들어, 천식)의 증상을 감소시키거나 완화시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량은 B-세포의 활성화 또는 수를 유의하게 감소시키기에 충분한, 본원에 기재된 화학 물질의 양이다.

[0041] 용어 "억제"는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에 있어서의 유의한 감소를 나타낸다. "JAK 키나제 활성의 억제"는 본원에 기재된 1종 이상의 화학 물질 부재하의 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나제의 활성에 비해 상기 1종 이상의 화학 물질의 존재에 대한 반응으로서 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나제의 활성이 감소된 것을 지칭한다. JAK 키나제 활성의 억제는 또한 JAK 활성에 대한 생화학적 검정, 예컨대 본원에 기재된 검정에서 JAK 활성의 관찰가능한 억제를 지칭한다.

[0042] 용어 "생체이용률"은 환자에게 투여된 소정량의 약물의 전신 이용률 (즉, 혈액/혈장 수준)을 지칭한다. 생체이

용물은 투여된 투여 형태로부터 전신 순환계에 도달하는 약물의 시간 (속도) 및 총량 (정도)의 측정치를 나타내는 절대적인 용어이다.

[0043] 용어 "암" 및 "암성"은 조절되지 않는 세포 성장을 전형적인 특징으로 하는 포유동물의 생리적 상태를 지칭하거나 기재한다. "종양"은 1개 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 아세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프양 악성종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 특별한 예는 편평 세포 암 (예를 들어, 상피성 편평 세포 암), 폐암, 예를 들어 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암 및 폐의 편평 상피암, 복막암, 간세포 암, 위암(gastric 또는 stomach cancer), 예를 들어 위장암, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 신장암(kidney 또는 renal cancer), 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 및 또한 두경부암을 포함한다.

[0044] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)[®], 제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.)/OSI 팜.(OSI Pharm.)), 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)[®], 제넨테크, 인크.), 베바시주맙 (아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크, 인크.), 리투시맙 (리투산(RITUXAN)[®], 제넨테크, 인크./바이오젠 아이데크, 인크.(Biogen Idec, Inc.)), 보르테오미드 (벨케이드(VELCADE)[®], 밀레니엄 팜.(Millennium Pharm.)), 폴베스트란트 (파슬로덱스(FASLODEX)[®], 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트 (SU11248, 화이자 (Pfizer)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®], 노파르티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)[®], 노파르티스), PTK787/ZK 222584 (노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)[®], 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시플리무스, 라파뮌(RAPAMUNE)[®], 와이어쓰(Wyeth)), 라파니팁 (GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나프르닙 (SCH 66336), 소라페닙 (BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 및 게피티닙 (이레사(IRESSA)[®], 아스트라제네카), AG1478, AG1571 (SU 5271, 수젠 (Sugen)), 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부숄판, 임프로숄판 및 피포숄판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메트우레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예를 들어 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸로멜라민; 아세토게닌 (특히, 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신 (예를 들어, 합성 유사체 토포테칸), 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (예를 들어, 그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체); 크립토파이신 (특히, 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (예를 들어, 합성 유사체인 KW-2189 및 CB1-TM1); 엘레우데로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노뱌미친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가I1 ([Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186]); 다이네미신, 예를 들어 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 및 또한 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 탁티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르루이신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예컨대 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자유리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시유리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스유리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테오파민; 테메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴;

엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK[®] 다당류 복합체 (제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 미국 오레곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안퀴딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(TAXOL)[®] (파클리탁셀, 브리스틀-마이어스 스쿼브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)[®] (크레모포르-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너즈(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샤움버그) 및 탁소테레(TAXOTERE)[®] (독세탁셀, 론-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니); 클로란부실; 겐자르(GEMZAR)[®] (겐시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBIN)[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 및 임의의 상기 물질들의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0045]

또한, "화학요법제"의 정의에는 (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조정자 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (예를 들어, 놀바텍스(NOLVADEX)[®], 타목시펜 시트레이트), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)[®] (토레미핀 시트레이트), (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)[®] (메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)[®] (엑세메스탄, 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)[®] (보로졸), 페마라(FEMARA)[®] (레트로졸, 노파르티스) 및 아리미덱스(ARIMIDEX)[®] (아나스트로졸, 아스트라제네카), (iii) 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린, 및 또한 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체), (iv) 단백질 키나제 억제제, (v) 지질 키나제 억제제, (vi) 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 이상 세포 증식과 관련이 있는 신호전달 경로에서의 유전자 발현을 억제하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Raf 및 H-Ras, (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 억제제 (예를 들어, 안지오자임(ANGIOZYME)[®]), 및 (viii) 백신, 예컨대 유전자요법 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)[®], 류벡틴(LEUVECTIN)[®] 및 박시드(VAXID)[®]; 프로류킨(PROLEUKIN)[®] rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)[®]; 아바렐릭스(ABARELIX)[®] rMRH, (ix) 항-혈관신생제, 및 (x) 임의의 상기 물질들의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0046]

추가 화학요법제는 치료 항체, 예컨대 알렘투주맵 (캄패스(Campath)), 세톡시맵 (에르비투스(ERBITUX)[®], 임클론(Imclone)), 파니투무맵 (벡티빅스(VECTIBIX)[®], 암젠(Amgen)), 페르투주맵 (옵니타르그(OMNITARG)[®], 2C4, 제넨테크), 토시투모맵 (벡사르(Bexxar), 코리크시아(Corixia)), 및 항체 약물 접합체, 겐투주맵 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG)[®], 와이어쓰)을 포함한다. 본 발명의 화합물과 조합되어 작용제로서의 치료 잠재력을 갖는 추가의 인간화 모노클로날 항체는 다음을 포함한다: 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 비바투주맵 메르탄신, 칸투주맵 메르탄신, 세델리주맵, 세르톨리주맵 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 예를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 겐투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조가미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오크렐리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스볼리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 펙셀리주맵, 랄리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 시브로투주맵, 시폴리주맵, 손투주맵, 타카투주맵 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 투코투주맵 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵, 우스테키누맵, 비실리주맵, 및 항-인터루킨-12 (ABT-874/J695, 와이어쓰 리썬치 앤드 애보트 래보러토리즈(Wyeth Research and

Abbott Laboratories)) (인터루킨-12 p40 단백질을 인식하도록 유전자 변형된, 오직 인간 서열의 제조합 전장 IgG₁ λ 항체).

- [0047] 본 출원서에서 사용된 바와 같이, 용어 "전구약물"은 모 약물에 비해 환자에게 효능이 덜하거나 종양 세포에 덜 세포독성이고, 효소에 의해 또는 가수분해에 의해 더욱 활성인 모 형태로 활성화되거나 전환될 수 있는, 제약 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, 문헌 [Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986)] 및 [Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al. (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)]을 참조한다. 본 발명의 전구약물은 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-함유 전구약물, D-아미노산-변형된 전구약물, 글리코실화된 전구약물, β-락탐-함유 전구약물, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 전구약물 또는 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신, 및 더욱 활성이고 세포독성이 없는 약물로 전환될 수 있는 기타 5-플루오로유리딘 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명에 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예는 상기 기재된 화학요법제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0048] "리포좀"은 약물 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 임의로는 화학요법제)을 포유동물에게 전달하는데 유용한 1종 이상의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 이루어진 소포이다. 통상적으로, 리포좀의 성분들은 생체막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열된다.
- [0049] 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 시판되는 포장물 내에 통상적으로 포함되어 있으며 이러한 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 사용법, 용량, 투여, 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 지침서를 지칭한다.
- [0050] 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 중첩되지 못하는 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비-키랄"은 그의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 지칭한다.
- [0051] 용어 "입체이성질체"는 화학적 구성은 동일하지만 공간 내 원자 또는 기의 배열에서 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0052] "부분입체이성질체"는 2개 이상의 키랄 중심을 가지며 분자들이 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체를 지칭한다. 부분입체이성질체는 물성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성이 상이하다. 부분입체이성질체들의 혼합물은 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고 분해능 분석 절차하에 분리될 수 있다.
- [0053] "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울상인, 화합물의 2가지 입체이성질체를 지칭한다.
- [0054] 본원에서 사용된 입체화학적 정의 및 규정은 일반적으로 문헌 [S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York] 및 [Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 많은 유기 화합물들은 광학 활성 형태로 존재하며, 즉, 이것들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물을 기재하는데 있어서, 접두어 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배위를 나타내는데 사용된다. 접두어 d 및 l, 또는 (+) 및 (-)는 해당 화합물에 의한 평면-편광 회전의 표시를 나타내는데 사용되며, (-) 또는 l은 해당 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d의 접두어가 사용되는 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이러한 입체이성질체는 이것들이 서로의 거울상이라는 점을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 거울상이성질체라 지칭될 수도 있고, 이러한 이성질체들의 혼합물은 종종 거울상이성질체 혼합물이라 불린다. 거울상이성질체들의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체라고 지칭되며, 이것은 화학 반응 또는 공정시에 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 생성될 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2가지 거울상이성질체 종의 동물 혼합물을 지칭한다.
- [0055] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 이러한 염의 예는 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 과모에이트 (즉 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제약상 허용되는 염은 또 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온의 내포를 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 잔기일 수 있다. 추가로, 제약상 허용되

는 염은 그의 구조 내에 1개 초과와 대전된 원자를 가질 수 있다. 여러 개의 대전된 원자가 제약상 허용되는 염의 일부인 경우에는 다수 개의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 대전된 원자 및/또는 1개 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0056] "용매화물"은 1개 이상의 용매 분자 및 본 발명의 화합물의 회합체 또는 복합체를 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.

[0057] 용어 "보호기" 또는 "Pg"는 특정 관능성을 차단하거나 보호하면서 화합물상의 다른 관능기를 반응시는데 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 해당 화합물 내의 아미노 관능성을 차단하거나 보호하는, 아미노기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, 프탈이미도, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "히드록시-보호기"는 히드록시 관능성을 차단하거나 보호하는, 히드록시기의 치환기를 지칭한다. 적합한 히드록시-보호기는 아세틸, 트리알킬실릴, 디알킬페닐실릴, 벤조일, 벤질, 벤질옥시메틸, 메틸, 메톡시메틸, 트리아릴메틸 및 테트라히드로피라닐을 포함한다. "카르복시-보호기"는 카르복시 관능성을 차단하거나 보호하는, 카르복시기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카르복시-보호기는 -CH₂CH₂SO₂Ph, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸, 2-(p-니트로페닐술포닐)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸, 니트로에틸 등을 포함한다. 보호기 및 이것의 사용에 관한 일반적인 설명을 위해서는, 문헌 [T. W. Greene and P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Ed., John Wiley & Sons, New York, 1999] 및 [P. Kocienski, Protecting Groups, Third Ed., Verlag, 2003]을 참조한다.

[0058] 용어 "환자"는 인간 환자 및 동물 환자를 포함한다. 용어 "동물"은 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이 및 말), 식품용 동물, 동물원 동물, 해양 동물, 조류 및 기타 유사한 동물 종을 포함한다.

[0059] 어구 "제약상 허용되는"은, 해당 물질 또는 조성물이 제제에 포함된 다른 성분들 및/또는 이것으로 치료할 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용가능해야 한다는 것을 나타낸다.

[0060] 달리 나타내지 않는다면, 용어 "이 발명의 화합물(들)" 및 "본 발명의 화합물(들)"은 화학식 I 및 Ia의 화합물 및 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염), 다형체 및 전구약물을 포함한다. 달리 언급하지 않는다면, 본원에 도시된 구조는 또한 1종 이상의 동위원소-풍부 원자의 존재에 있어서만 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 1개 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 1개 이상의 탄소 원자가 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부 탄소로 대체된 화학식 I 및 Ia, 및 화학식 1a 내지 1l의 화합물은 본 발명의 범위 내에 속한다.

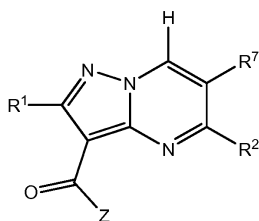
[0061] **피라졸로피리미딘 JAK 억제제 화합물**

[0062] 한 실시양태에서, JAK 키나제의 억제에 반응성인 질환, 상태 및/또는 장애의 치료에 유용한 화학식 Ia의 화합물 및 그의 제약 제제가 제공된다.

[0063] 한 실시양태에서, JAK 키나제의 억제에 반응성인 질환, 상태 및/또는 장애의 치료에 유용한 화학식 I의 화합물 및 그의 제약 제제가 제공된다.

[0064] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 Ia의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0065] <화학식 Ia>



[0066]

[0067] 상기 식에서,

- [0068] R^1 은 H이고,
- [0069] R^2 는 $-OR^4$, $-NR^3R^4$, $-NR^3N^{12}R^4$, $-NR^3S(O)R^4$ 또는 $-NR^3S(O)_2R^4$ 이고,
- [0070] R^3 은 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환되고,
- [0071] R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로시클릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_3-C_6\text{시클로알킬})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로아릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_6-C_{10}\text{아릴})$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 R^8 에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R^9 에 의해 임의로 치환되거나, 또는
- [0072] R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소와 함께 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_9 헤테로시클릴을 형성하고,
- [0073] Z는 $-OR^6$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고,
- [0074] R^5 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고,
- [0075] R^6 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로시클릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_3-C_8\text{시클로알킬})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로아릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_6-C_9\text{아릴})$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 R^{10} 에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R^{11} 에 의해 임의로 치환되고,
- [0076] R^7 은 H, 할로, C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알케닐, C_2-C_3 알키닐 또는 $-O(C_1-C_3\text{알킬})$ 이고,
- [0077] R^8 은 독립적으로 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 이고,
- [0078] R^9 은 독립적으로 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})OR^a$, $-(C_0-C_5\text{알킬})SR^a$, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬, 할로, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 $C(O)C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로시클릴}$, 할로 또는 $C_1-C_3\text{알킬}-O(C_1-C_3\text{알킬})$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_6\text{아릴}$, 또는 할로 또는 $C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로아릴}$ 이고,
- [0079] R^{10} 은 독립적으로 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 이고,
- [0080] R^{11} 은 독립적으로 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})OR^a$, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 $C_1-C_6\text{알킬}$, 할로, 옥소, $C_1-C_3\text{알킬}$ 또는 $C(O)C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로시클릴}$, 할로 또는 $C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로아릴}$, $C_1-C_3\text{알킬}$, $-CF_3$, 할로, $-CN$, $-OR^a$ 또는 $-NR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})\text{페닐}$, 또는 옥소, $-NR^cR^d$, $C_1-C_3\text{알킬}$ 또는 F에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_3-C_6\text{시클로알킬}$ 이고,
- [0081] R^{12} 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고,
- [0082] R^{13} 은 옥소, 할로, $C_1-C_3\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)OR^a$, $C_6\text{아릴}$, $C_3-C_6\text{시클로알킬}$, $C_1-C_5\text{헤테로아릴}$ 또는 $C_4-C_5\text{헤테로시클릴}$ 이고, 여기서 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 $C_1-C_4\text{알킬}$, $-(C_0-C_3\text{알킬})OR^c$, 옥

소, 할로 또는 NR^cR^d 에 의해 임의로 치환되고,

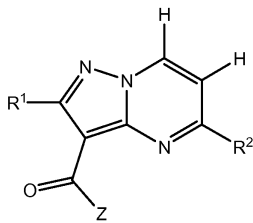
[0083] R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, C_1-C_6 알킬, C_6 아릴, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_4-C_5 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_3$ 알킬) OR^c , 옥소, 할로, NR^cR^d 또는 C_4-C_5 헤테로시클릴에 의해 임의로 치환되거나, 또는

[0084] R^a 와 R^b 가 이것들이 부착된 원자와 함께 옥소, F, C_1-C_3 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C(O)OR^a$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_5 헤테로시클릴을 형성하며,

[0085] R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 페닐이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 할로, CH_3 , OH, NH_2 , $C(O)O(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬)에 의해 임의로 치환된다.

[0086] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다:

[0087] <화학식 I>



[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090] R^1 은 H이고,

[0091] R^2 는 $-OR^4$ 또는 $-NR^3R^4$ 이고,

[0092] R^3 은 H 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환되고,

[0093] R^4 는 H, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_1-C_9$ 헤테로시클릴), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_3-C_6$ 시클로알킬), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_1-C_9$ 헤테로아릴), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_6-C_9$ 아릴)이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은

[0094] 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5$ 알킬) NR^aR^b , $-(C_0-C_5$ 알킬) OR^a , $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$,

[0095] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C_1-C_3 알킬,

[0096] 할로, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 $C(O)C_1-C_3$ 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬) C_1-C_9 헤테로시클릴, 또는

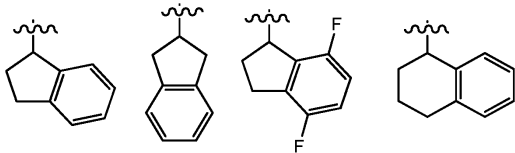
[0097] 할로 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬) C_1-C_9 헤테로아릴

[0098] 에 의해 임의로 치환되거나, 또는

[0099] R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소와 함께 옥소, F, C_1-C_3 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C(O)OR^a$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_5 헤테로시클릴을 형성하고,

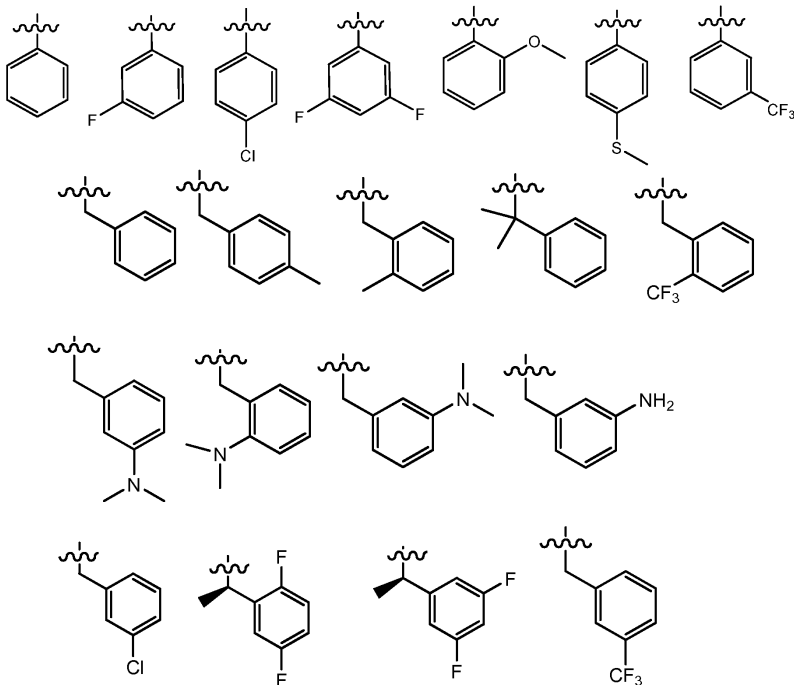
- [0100] R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소와 함께 옥소, F, C_1-C_3 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C(O)OR^a$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_5 헤테로시클릴을 형성하고,
- [0101] Z는 $-OR^6$ 또는 $-NR^5R^6$ 이고,
- [0102] R^5 는 H 또는 C_1-C_3 알킬이고,
- [0103] R^6 은 H, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_1-C_9$ 헤테로시클릴), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_3-C_8$ 시클로알킬), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_1-C_9$ 헤테로아릴), $-(C_0-C_5$ 알킬) $(C_6-C_9$ 아릴)이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은
- [0104] 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-O[C(R^a)_2]_{1-3}O-$, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5$ 알킬) NR^aR^b , $-(C_0-C_5$ 알킬) OR^a ,
- [0105] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0106] 할로, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 $C(O)C_1-C_3$ 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬) C_1-C_9 헤테로시클릴,
- [0107] 할로 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬) C_1-C_9 헤테로아릴,
- [0108] C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 할로, $-CN$, $-OR^a$ 또는 $-NR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬)페닐, 또는
- [0109] 옥소, $-NR^cR^d$, C_1-C_3 알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5$ 알킬) C_3-C_6 시클로알킬
- [0110] 에 의해 임의로 치환되고,
- [0111] R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, C_1-C_6 알킬, C_6 아릴, C_3-C_6 시클로알킬 또는 C_4-C_5 헤테로시클릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 C_1-C_4 알킬, $(C_0-C_3$ 알킬) OR^c , 옥소, 할로, NR^cR^d 또는 C_4-C_5 헤테로시클릴에 의해 임의로 치환되거나, 또는
- [0112] R^a 와 R^b 가 이것들이 부착된 원자와 함께 옥소, F, C_1-C_3 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬 또는 $-C(O)OR^a$ 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_5 헤테로시클릴을 형성하며,
- [0113] R^c 및 R^d 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬, C_3-C_6 시클로알킬 또는 페닐이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 할로, CH_3 , OH 또는 NH_2 , $C(O)O(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬)에 의해 임의로 치환된다.
- [0114] 한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3R^4$, $-NR^3N^{12}R^4$, $-NR^3S(O)R^4$ 또는 $-NR^3S(O)_2R^4$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3R^4$, $-NR^3N^{12}R^4$ 또는 $-NR^3S(O)_2R^4$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3S(O)_2R^4$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3N^{12}R^4$ 이다. 한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3R^4$ 이다. 한 실시양태에서, R^2 는 $-NHR^4$ 이다.
- [0115] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3R^4$ 이다.
- [0116] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2 는 $-NHR^4$ 이다.
- [0117] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2 는 $-OR^4$ 이다.
- [0118] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2 는 $-NR^3R^4$ 이고, R^3 은 H이거나 OH에 의해 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

- [0119] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 H이거나 OH에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄알킬이다.
- [0120] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 H, 메틸, 에틸, i-프로필 또는 -CH₂CH₂OH이다.
- [0121] 화학식 I의 한 실시양태에서, R²는 -NR³R⁴이고, R³ 및 R⁴는 H이다.
- [0122] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 C₁-C₆알킬, -(C₀-C₃알킬)페닐, (C₀-C₃알킬)(C₃-C₅헤테로시클릴), -(C₀-C₃알킬)(C₆-C₇시클로알킬), -(C₀-C₃알킬)(C₃-C₅헤테로아릴)이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b에 의해 임의로 치환되고, 상기 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬,
- [0123] -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a,
- [0124] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₆알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₃-C₅헤테로시클릴, 또는
- [0125] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₃-C₅헤테로아릴
- [0126] 에 의해 임의로 치환된다.
- [0127] 한 실시양태에서, R⁴는 C₁-C₆알킬, -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로시클릴), -(C₀-C₅알킬)(C₃-C₆시클로알킬), -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로아릴), -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 여기서 상기 알킬은 R⁸에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R⁹에 의해 임의로 치환된다.
- [0128] 또 다른 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 R¹³에 의해 임의로 치환된 C₁-C₅헤테로시클릴을 형성한다.
- [0129] 화학식 I의 한 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 옥소, F, C₁-C₃알킬, -C(O)C₁-C₆알킬 또는 -C(O)OR^a에 의해 임의로 치환된 C₄-C₅헤테로시클릴을 형성한다.
- [0130] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 페닐, -(CH₂)페닐, -(CH₂CH₂)페닐, -CH(CH₃)페닐, -C(CH₃)₂페닐, -(C₀-C₃알킬)C₄-C₅헤테로시클릴 또는 -(C₀-C₃알킬)C₃-C₅헤테로아릴이고, 여기서 상기 페닐은 메틸, 에틸, i-프로필, F, Cl, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂(C₄-C₅헤테로시클릴), -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃ 및 -OCHF₂로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리딘, 모르폴리닐, 피페라지닐 및 피페리디닐로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 할로, 메틸 또는 C(O)O(t-부틸)에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로아릴은 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐 및 티에닐로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴은 할로 또는 메틸에 의해 임의로 치환된다.
- [0131] 한 실시양태에서, R⁴는 R⁹에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₁₀아릴)이다. 한 예에서, R⁴는 (C₁-C₃알킬) 또는 할로에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 상기 아릴은 페닐, 나프탈레닐, 인데닐, 인다닐, 1,2-디히드로나프탈레닐 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸이다. 또 다른 예에서, R⁴는

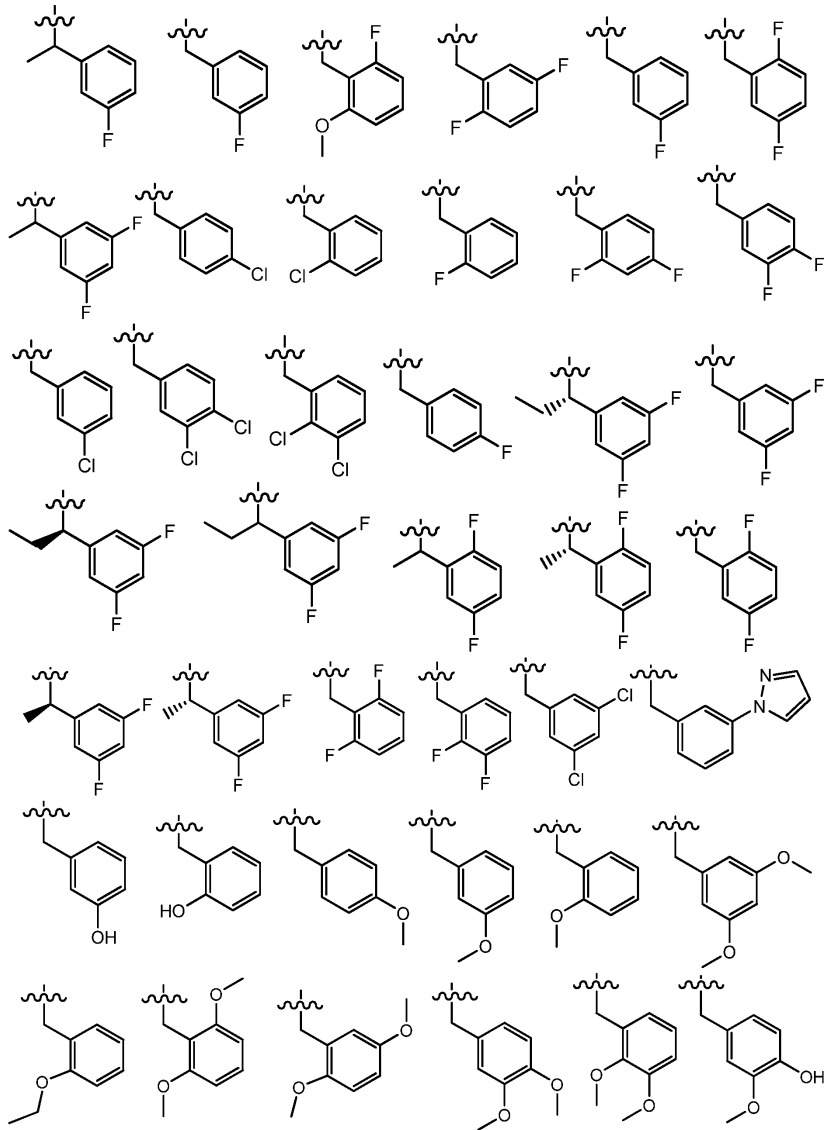


(여기서, 물결선은 본 발명의 화합물에서 R⁴의 부착 지점을 나타냄)로부터 선택된다.

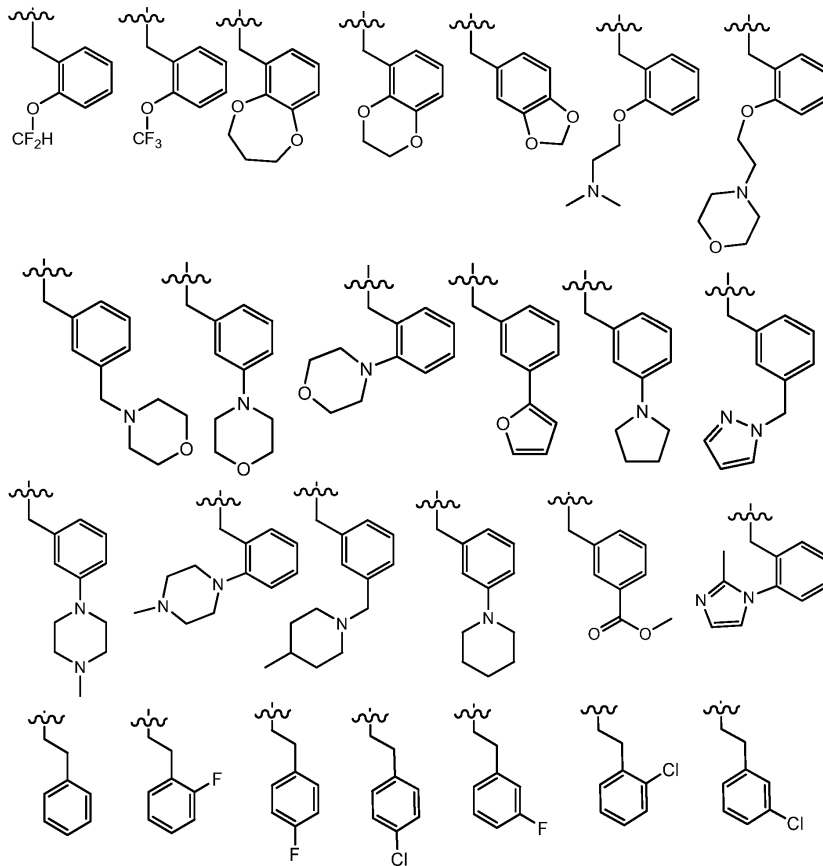
[0133] 한 실시양태에서, R⁴는 페닐, -(CH₂)페닐, -(CH₂CH₂)페닐, -CH(CH₃)페닐, -CH(CH₂CH₃)페닐, -(R)-CH(CH₃)페닐, -(S)-CH(CH₃)페닐, -(R)-CH(CH₂CH₃)페닐, -(S)-CH(CH₂CH₃)페닐 또는 -C(CH₃)₂페닐이고, 여기서 상기 페닐은 R⁹에 의해 임의로 치환된다. 한 예에서, 상기 페닐은 1개 또는 2개의 R⁹에 의해 임의로 치환되고, 여기서 R⁹는 메틸, 에틸, i-프로필, 시클로프로필, F, Cl, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -(CH₂)₁₋₃(C₄-C₅헤테로시클릴), C₃-C₅헤테로아릴, C₁-C₃알킬 또는 할로에 의해 임의로 치환된 -(CH₂)₀₋₃C₃-C₅헤테로시클릴, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SH, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ 및 C(O)O(C₁-C₃알킬)로부터 독립적으로 선택된다. 또 다른 예에서, R⁴는 다음으로부터 선택된다:



[0134]



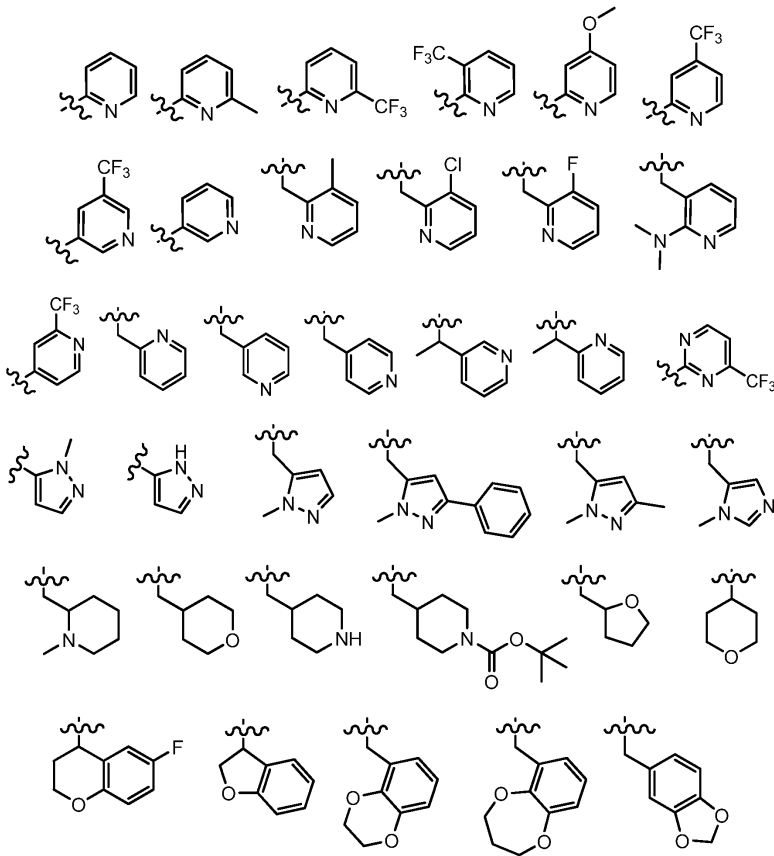
[0135]



[0136]

[0137] (여기서, 물결선은 R⁴의 부착 지점을 나타냄).

[0138] 또 다른 실시양태에서, R⁴는 -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로시클릴) 또는 -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로아릴)이고, 여기서 상기 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R⁹에 의해 임의로 치환된다. 한 예에서, R⁴는 R⁹에 의해 임의로 치환된 피리디닐, -(CH₂)피리디닐, -(CH₂CH₂)피리디닐, -CH(CH₃)피리디닐, 피리미디닐, -(CH₂)피리미디닐, 이미다졸릴, -(CH₂)이미다졸릴, 피라졸릴, -(CH₂)피라졸릴, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이다. 한 예에서, R⁹는 메틸, 에틸, i-프로필, F, Cl, -NH₂, -NMe₂, -OCH₃, -OH, -OCH₂CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, C(O)O(t-부틸) 또는 페닐이다. 또 다른 예에서, R⁴는 다음으로부터 선택된다:



[0139]

[0140] (여기서, 물결선은 R⁴의 부착 지점을 나타냄).

[0141] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 C₄-C₅헤테로시클릴 또는 -(CH₂)₄-C₅헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸 또는 C(O)O(t-부틸)에 의해 임의로 치환된 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이다.

[0142] 화학식 I의 한 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 메틸에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.

[0143] 한 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 R¹³에 의해 임의로 치환된 아제티디닐을 형성한다. 또 다른 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 페닐에 의해 임의로 치환된 아제티디닐을 형성한다.

[0144] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 피리디닐 또는 -(CH₂)피리디닐이고, 여기서 상기 피리디닐은 메틸, F 또는 Cl에 의해 임의로 치환된다.

[0145] 한 실시양태에서, R⁴는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, -(CH₂)시클로프로필, -(CH₂)시클로부틸, -(CH₂)시클로펜틸, -(CH₂)시클로헥실, -(CH₂)시클로헵틸, 인다닐 또는 테트라히드로나프탈레닐이고, 상기 R⁴는 독립적으로 R⁹에 의해 임의로 치환된다. 한 예에서, R⁹는 F, 옥소, 메틸 또는 CH₂NH₂이다.

[0146] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴는 시클로헥실, 시클로헵틸, -(CH₂)시클로헥실 또는 -(CH₂)시클로헵틸이고, 상기 시클로헥실 및 시클로헵틸은 독립적으로 옥소, 메틸 또는 CH₂NH₂에 의해 임의로 치환된다.

[0147] 한 실시양태에서, Z는 -NR⁵R⁶이다. 한 실시양태에서, Z는 -NR⁵R⁶이고, R⁵는 H이다. 한 실시양태에서, Z는 -NR⁵R⁶이고, R⁵는 H이고, R⁶은 H이다.

- [0148] 화학식 I의 한 실시양태에서, Z는 $-NR^5R^6$ 이다.
- [0149] 화학식 I의 한 실시양태에서, Z는 $-OR^6$ 이다.
- [0150] 화학식 I의 한 실시양태에서, Z는 $-NR^5R^6$ 이고, R^5 는 H이다.
- [0151] 한 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_{10} 알킬, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로시클릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_3-C_8\text{시클로알킬})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_1-C_9\text{헤테로아릴})$, $-(C_0-C_5\text{알킬})(C_6-C_9\text{아릴})$ 이고, 여기서 알킬은 R^{10} 에 의해 임의로 치환되고, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R^{11} 에 의해 임의로 치환된다.
- [0152] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^6 은 C_1-C_8 알킬, $-(C_0-C_3\text{알킬})(C_3-C_5\text{헤테로시클릴})$, $-(C_0-C_3\text{알킬})(C_3-C_8\text{시클로알킬})$, $-(C_0-C_3\text{알킬})(C_3-C_5\text{헤테로아릴})$ 또는 $-(C_0-C_1\text{알킬})(\text{페닐})$ 이고, 여기서 상기 알킬은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환되고, 상기 페닐, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은
- [0153] 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})OR^a$,
- [0154] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬,
- [0155] 할로, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 $C(O)C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_2\text{알킬})C_3-C_5\text{헤테로시클릴}$,
- [0156] 할로 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_2\text{알킬})C_3-C_5\text{헤테로아릴}$,
- [0157] C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 할로, $-CN$, $-OR^a$ 또는 $-NR^aR^b$ 에 의해 치환된 $-(C_0-C_2\text{알킬})\text{페닐}$, 또는
- [0158] 옥소, $-NR^cR^d$, C_1-C_3 알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_2\text{알킬})C_6-C_8\text{시클로알킬}$
- [0159] 에 의해 임의로 치환된다.
- [0160] 한 실시양태에서, R^6 은 R^{10} 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬이다. 한 실시양태에서, R^6 은 메틸, 에틸, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 3,3-디메틸부트-1-일, 펜트-3-일, 옥틸, $-C(CH_2)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다.
- [0161] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^6 은 옥소, F, OR^a 또는 NR^aR^b 에 의해 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬이다.
- [0162] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^6 은 메틸, 에틸, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, 3,3-디메틸부트-1-일, 펜트-3-일, 옥틸, $-C(CH_2)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ 또는 $-CH_2CH_2OCH_3$ 이다.
- [0163] 한 실시양태에서, R^6 은 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 $C_3-C_5\text{헤테로시클릴}$ 또는 $-(CH_2)C_3-C_5\text{헤테로시클릴}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, R^6 은 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 $C_3-C_5\text{헤테로시클릴}$ 또는 $-(CH_2)C_3-C_5\text{헤테로시클릴}$ 이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐이고, 여기서 상기 R^{11} 은 독립적으로 옥소, $-CN$, $-CF_3$, 할로, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})NR^aR^b$, $-(C_0-C_5\text{알킬})OR^a$, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 할로, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 $C(O)C_1-C_3\text{알킬}$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로시클릴}$, 할로 또는 C_1-C_3 알킬에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_1-C_9\text{헤테로아릴}$, C_1-C_3 알킬, $-CF_3$, 할로, $-CN$, $-OR^a$ 또는 $-NR^aR^b$ 에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})\text{페닐}$, 또는 옥소, $-NR^cR^d$, C_1-C_3 알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 $-(C_0-C_5\text{알킬})C_3-C_6\text{시클로알킬}$ 이다. 한 예에서, R^6 은 1개 내지 4개의 R^{11} 에 의해 임의로 치환된 C_3-C_5

헤테로아틸이다. 또 다른 예에서, R⁶은 C₃-C₅헤테로아틸이고, 여기서 상기 헤테로아틸은 C₁-C₃알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 페닐로 치환되고, 여기서 상기 헤테로아틸은 할로, -CF₃, 또는 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 R¹¹에 의해 추가로 임의로 치환된다.

[0164] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 C₃-C₅헤테로시클릴 또는 -(CH₂)C₃-C₅헤테로시클릴이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸, 에틸 또는 C(O)Ot-부틸에 의해 임의로 치환된 테트라히드로푸라닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이다.

[0165] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 -(C₀-C₂알킬)C₃-C₈시클로알킬이고, 여기서 상기 시클로알킬은 C₁-C₆알킬, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)시클로헥실, C(O)(C₄-C₅헤테로시클릴) 또는 -CH₂시클로헥실 (NH₂에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 메틸 또는 CH₂NH₂에 의해 임의로 치환된다.

[0166] 한 실시양태에서, R⁶은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, -(CH₂)시클로헥실, -(CH₂CH₂)시클로헥실, -(CH₂)시클로헵틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 -(CH₂)비시클로[2.2.1]헵틸이고, 여기서 R⁶은 옥소, 할로, C₁-C₆알킬, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)시클로헥실, C(O)(C₄-C₅헤테로시클릴) 및 -CH₂시클로헥실 (NH₂에 의해 임의로 치환됨)로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴은 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 메틸 또는 CH₂NH₂에 의해 임의로 치환된다.

[0167] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, -(CH₂)시클로헥실, -(CH₂CH₂)시클로헥실, -(CH₂)시클로헵틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 또는 -(CH₂)비시클로[2.2.1]헵틸이고, 여기서 R⁶은 1개 내지 3개의 C₁-C₆알킬, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)시클로헥실, C(O)(C₄-C₅헤테로시클릴) 또는 -CH₂시클로헥실 (NH₂에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환되고, 상기 헤테로시클릴은 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 메틸 또는 CH₂NH₂에 의해 임의로 치환된다.

[0168] 한 실시양태에서, R⁶은 C₃-C₅헤테로아틸 또는 -(CH₂)C₃-C₅헤테로아틸이고, 여기서 R⁶은 R¹¹에 의해 임의로 치환된다.

[0169] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 C₃-C₅헤테로아틸 또는 -(CH₂)C₃-C₅헤테로아틸이고, 여기서 R⁶은

[0170] 옥소, -CN, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a,

[0171] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬,

[0172] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₄-C₅헤테로시클릴,

[0173] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₃-C₅헤테로아틸,

[0174] C₁-C₃알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)페닐, 및

[0175] 옥소, C₁-C₃알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₆-C₇시클로알킬

[0176] 로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

- [0177] 한 실시양태에서, R⁶은 이속사졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피리디닐이고, 여기서 R⁶은 -CF₃, 할로, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, -(C₁-C₆알킬)OR^a, 메틸, 에틸, 이소프로필, -CF₃, -CN, OR^a, Cl, F, Br 또는 I에 의해 임의로 치환된 페닐, 및 메틸, 에틸, 이소프로필, -CF₃, -CN, OR^a, Cl, F, Br 또는 I에 의해 임의로 치환된 피리디닐로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0178] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 피라졸릴 또는 피리디닐이고, 여기서 R⁶은 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 할로 및 페닐로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 상기 페닐은 메틸, 에틸, 이소프로필, -CF₃, -CN, OR^a, Cl 또는 F에 의해 임의로 치환된다.
- [0179] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 페닐 또는 -CH₂페닐이고, 여기서 상기 페닐은 F, Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O페닐, -C(O)NH₂, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, 시클로헥실, 메틸, 에틸 또는 i-프로필에 의해 임의로 치환된다.
- [0180] 한 실시양태에서, R⁷은 할로이다. 한 실시양태에서, R⁷은 Cl이다. 한 실시양태에서, R⁷은 H이다.
- [0181] 한 실시양태에서, R⁸은 독립적으로 옥소, 할로, OR^a 또는 NR^aR^b이다. 한 실시양태에서, R⁸은 독립적으로 할로이다. 한 실시양태에서, R⁸은 F이다.
- [0182] 한 실시양태에서, R⁹은 독립적으로 -CF₃, 할로, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a, -(C₀-C₅알킬)SR^a, -O[C(R^a)₂]₁₋₃O-, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)(C₃-C₆시클로알킬), 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로시클릴, 할로 또는 C₁-C₃알킬-O(C₁-C₃알킬)에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₆아릴, 또는 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로아릴이다. 한 실시양태에서, R⁹은 독립적으로 Cl, F, -CF₃, -CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂O-, -O(CH₂)₃O-, -OCHF₂, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -NH₂, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, -OCH₂(피라졸릴), N-메틸-피페리디닐 또는 -O(CH₂)₂(모르폴리닐)이다.
- [0183] 한 실시양태에서, R¹⁰은 독립적으로 옥소, 할로, OR^a 또는 NR^aR^b이다. 한 실시양태에서, R¹⁰은 독립적으로 할로이다. 한 실시양태에서, R¹⁰은 F이다.
- [0184] 한 실시양태에서, R¹¹은 독립적으로 옥소, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a, 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로시클릴, 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로아릴, C₁-C₄알킬, C₁-C₄알케닐, C₁-C₄알키닐, C₃-C₆시클로알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)페닐, 또는 옥소, -NR^cR^d, C₁-C₃알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₃-C₆시클로알킬이다. 한 실시양태에서, R¹¹은 독립적으로 Cl, F, -CF₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 2-메틸-5-클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,5-디메틸페닐, gem-디플루오로, gem-디메틸, 2-히드록시에틸, 2-메톡시에틸, 3,5-디메틸페닐, 3,5-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-클로로-5-메틸페닐, 2-메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 3-메틸페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-시아노페닐, 2-요오도페닐, 2-브로모페닐, 페닐, 피리디닐, -C(O)OCH₃, -CH₂(4-아미노시클로헥스-1-일), 2-클로로-6-요오도페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,6-디메틸페닐, 2,6-디브로모페닐, 2-클로로-6-메틸페닐, 2-클로로-6-플루오로페닐, 2-브로모-6-플루오로페닐, 2-브로모-6-메틸

페닐, 2-플루오로-6-메틸페닐, 2-클로로-6-트리플루오로메틸페닐, 2-티오메틸페닐, 2-에틸페닐, 2-에티닐-6-메틸페닐, 2-에티닐-6-플루오로페닐, 2-클로로-5-시아노페닐, 2-메톡시페닐, 2-시클로프로필페닐, 2-메톡시-6-메틸페닐-2-에티닐페닐, 2-클로로-4-시아노페닐, 2-이소프로필페닐 또는 2-트리플루오로메톡시페닐이다.

- [0185] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은
- [0186] 옥소, -CN, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a, 또는 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₁알킬)(C₆-C₈시클로알킬),
- [0187] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₄-C₅헤테로시클릴,
- [0188] 할로, C₁-C₃알킬 또는 페닐에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₃-C₅헤테로아릴 (여기서, 상기 페닐은 C₁-C₃알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환됨),
- [0189] 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)페닐, 또는
- [0190] 옥소, C₁-C₃알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₆-C₇시클로알킬이고,
- [0191] R⁴는 H 또는 -(C₀-C₃알킬)페닐이고, 여기서 상기 페닐은
- [0192] F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬,
- [0193] -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a,
- [0194] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₄-C₄헤테로시클릴, 또는
- [0195] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₃-C₅헤테로아릴
- [0196] 에 의해 임의로 치환된다.
- [0197] 또 다른 실시양태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 펜틸, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)시클로헥실 및 C(O)(C₄-C₅헤테로시클릴)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 시클로헥실이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸, CH₂NH₂, 또는 NH₂에 의해 임의로 치환된 CH₂시클로헥실에 의해 임의로 치환된 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이고, R⁴는 -(CH₂)페닐이고, 여기서 상기 페닐은 메틸, F, Cl, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂(C₄-C₅헤테로시클릴), -OH, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -(C₀-C₁알킬)C₄-C₅헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐로부터 선택되고, 메틸 및 -(C₀-C₁알킬)C₄-C₅헤테로아릴에 의해 임의로 치환되고, 여기서 상기 헤테로아릴은 피라졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐 및 티에닐로부터 선택되고 메틸에 의해 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 한 예에서, R²는 -NR³R⁴이고, R¹ 및 R³은 H이다.
- [0198] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 -(C₀-C₁알킬)(C₆-C₇시클로알킬)이고, 여기서 상기 시클로알킬은
- [0199] 옥소, -CN, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a,
- [0200] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬,
- [0201] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₄-C₅헤테로시클릴,

- [0202] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₃-C₅헤테로아릴,
- [0203] 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)페닐, 또는
- [0204] 옥소, C₁-C₃알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₆-C₇시클로알킬
- [0205] 에 의해 임의로 치환되고,
- [0206] R⁴는 -(C₀-C₂알킬)피리디닐이고, 여기서 상기 피리디닐은
- [0207] -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b,
-(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a,
- [0208] F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬,
- [0209] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₄-C₄헤테로시클릴, 또는
- [0210] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₃알킬)C₃-C₅헤테로아릴
- [0211] 에 의해 임의로 치환된다.
- [0212] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶은 메틸, 에틸, 펜틸, C(O)OCH₃, C(O)OH, OH, CN, C(O)시클로헥실, C(O)(C₄-C₅헤테로시클릴)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 시클로헥실이고, 여기서 상기 헤테로시클릴은 메틸, CH₂NH₂, 또는 NH₂에 의해 임의로 치환된 CH₂시클로헥실에 의해 임의로 치환된 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐이고, R⁴는 피리디닐 또는 -(CH₂)피리디닐이고, 여기서 상기 피리디닐은 메틸, F 또는 Cl에 의해 임의로 치환된다. 이러한 실시양태의 또 다른 예에서, R²는 -NR³R⁴이고, R¹ 및 R³은 H이다.
- [0213] 한 실시양태에서, R⁶은 R¹⁰, C₃-C₅헤테로시클릴, C₃-C₅헤테로아릴 또는 C₃-C₇시클로알킬에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄알킬이고, 여기서 상기 헤테로시클릴, 헤테로아릴 및 시클로알킬은 R¹¹에 의해 임의로 치환되고, R⁴는 H, -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로시클릴), -(C₀-C₅알킬)(C₃-C₆시클로알킬), -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로아릴), -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₁₀아릴)이고, 여기서 상기 알킬은 R⁸에 의해 임의로 치환되고, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 R⁹에 의해 임의로 치환된다.
- [0214] 화학식 I의 한 실시양태에서, R¹은 H이고, R²는 -NR³R⁴이고, R³은 H이며, R⁶은
- [0215] 옥소, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₃-C₅헤테로아릴,
- [0216] 옥소 또는 F에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬,
- [0217] 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 또는 C(O)C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₄-C₅헤테로시클릴,
- [0218] 할로 또는 C₁-C₃알킬에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₃-C₅헤테로아릴,
- [0219] C₁-C₃알킬, -CF₃, 할로, -CN, -OR^a 또는 -NR^aR^b에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)페닐, 및
- [0220] 옥소, C₁-C₃알킬 또는 F에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₂알킬)C₆-C₇시클로알킬이다.
- [0221] 또한, 이러한 실시양태의 한 예에서, R⁴는 H이다.
- [0222] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁴가 -(C₀-C₅알킬)(C₁-C₅헤테로시클릴), -(C₀-C₅알킬)(C₃-C₆시클로알킬),

-(C₀-C₅알킬)(C₁-C₉헤테로아릴), -(C₀-C₅알킬)(C₆-C₉아릴)인 경우, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 옥소, 옥소 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁-C₃알킬, -CN, -CF₃, 할로, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a, 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 및 C(O)C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로시클릴, 할로 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로아릴, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O- 및 -OCH₂(C₄-C₅헤테로시클릴)로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. R⁴가 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우, 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0223] 화학식 I의 한 실시양태에서, R³과 R⁴는 이것들이 부착된 질소와 함께 C₁-C₅헤테로시클릴을 형성하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 옥소, F, C₁-C₃알킬, -C(O)C₁-C₆알킬 및 -C(O)OR^a로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0224] 화학식 I의 한 실시양태에서, R⁶이 C₆아릴, C₃-C₈시클로알킬, C₃-C₅헤테로아릴 및 C₃-C₅헤테로시클릴인 경우, 상기 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴은 옥소, 옥소 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C₁-C₆알킬, -CN, -CF₃, 할로, -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)NR^aR^b, -(C₀-C₅알킬)OR^a, 할로, 옥소, C₁-C₃알킬 및 C(O)C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로시클릴, 할로 및 C₁-C₃알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₁-C₉헤테로아릴, 할로, -CN, -CF₃, -OR^a 및 -NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)페닐, 및 옥소, C₁-C₃알킬 및 F로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 -(C₀-C₅알킬)C₃-C₆시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. R⁶이 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우, 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐은 옥소, F, OR^a 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0225] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^a 및 R^b가 C₁-C₆알킬, C₆아릴, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₄-C₅헤테로시클릴인 경우, 상기 알킬, 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 C₁-C₄알킬, (C₀-C₃알킬)OR^c, 옥소, 할로, NR^cR^d 및 C₄-C₅헤테로시클릴로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다. R^a와 R^b가 이것들이 부착된 원자와 함께 C₁-C₅헤테로시클릴을 형성하는 경우, 상기 헤테로시클릴은 옥소, F, C₁-C₃알킬, -C(O)C₁-C₆알킬 및 -C(O)OR^a로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0226] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^c 및 R^d가 C₁-C₃알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 페닐인 경우, 상기 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 할로, CH₃, OH, NH₂, C(O)O(C₁-C₆알킬) 및 C(O)NH(C₁-C₆알킬)로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0227] 한 실시양태에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 H, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, C₁-C₆알킬, 페닐, C₃-C₆시클로알킬 또는 C₄-C₅헤테로시클릴이고, 여기서 상기 알킬, 아릴 및 시클로알킬은 C₁-C₄알킬, -(C₀-C₃알킬)OR^c, 옥소, 할로, NR^cR^d 또는 C₄-C₅헤테로시클릴에 의해 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, R^a와 R^b는 이것들이 부착된 원자와 함께 옥소, F, C₁-C₃알킬, -C(O)C₁-C₆알킬 또는 -C(O)OR^a에 의해 임의로 치환된 C₁-C₅헤테로시클릴을 형성한다. 한 실시양태

에서, R^a 및 R^b는 독립적으로 H 또는 C₁-C₃알킬이다.

- [0228] 한 실시양태에서, R^c 및 R^d는 독립적으로 H, C₁-C₃알킬, C₃-C₆시클로알킬 또는 페닐이고, 여기서 상기 알킬, 시클로알킬 및 페닐은 할로, CH₃, OH, NH₂, C(O)O(C₁-C₆알킬) 또는 C(O)NH(C₁-C₆알킬)에 의해 임의로 치환된다. 한 실시양태에서, R^c 및 R^d는 독립적으로 H 또는 C₁-C₃알킬이다.
- [0229] 한 실시양태에서, R⁷은 H이고, R²는 -NR³S(O)₂R⁴이고, R³은 H이며, R⁴는 1개 내지 3개의 R⁹에 의해 임의로 치환된 페닐이다. 한 실시양태에서, R²는 -NR³S(O)₂R⁴이고, R³은 H이고, R⁴는 C₁-C₃알킬, -CF₃ 및 할로로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 페닐이고, Z는 -NR⁵R⁶이고, R⁵는 H이며, R⁶은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸이고, 여기서 R⁶은 옥소, 할로 및 C₁-C₆알킬로부터 선택된 1개 내지 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.
- [0230] 한 실시양태에서, R⁷은 H이고, R²는 -NR³R⁴이고, R³은 H이고, R⁵는 H이고, R⁶은 메틸에 의해 임의로 치환되고 페닐에 의해 치환된 피라졸릴이고, 여기서 상기 페닐은 1개 또는 2개의 메틸, 할로, 메톡시, 시아노, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 트리플루오로메톡시에 의해 임의로 치환된다.
- [0231] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 JAK1, JAK3 및 Tyk-2 활성 각각을 억제하는 것보다 JAK2 키나제 활성을 억제하는데 있어서 적어도 10배 이상 선택적이다.
- [0232] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK2 키나제 활성을 억제하는 것보다 JAK3 키나제 활성을 억제하는데 있어서 약 5배 이상 선택적이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK2 키나제 활성을 억제하는 것보다 JAK3 키나제 활성을 억제하는데 있어서 약 10배 이상 선택적이다.
- [0233] 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있어서, 여러가지 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체 및 또한 이것들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태는 본 발명의 일부를 구성한다. 또한, 본 발명은 모든 기하 이성질체 및 위치 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물이 이중 결합 또는 융합된 고리를 포함하는 경우, 시스- 및 트랜스-형태 둘다 및 또한 혼합물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들어 피리미디닐 및 피로졸릴 고리의 N-산화로 생성된 단일 위치 이성질체 및 위치 이성질체들의 혼합물, 또는 본 발명의 화합물의 E 및 Z 형태 (예를 들어, 옥심 잔기) 역시 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0234] 본원에 도시된 구조에서, 임의의 특정 키랄 원자의 입체화학이 명시되지 않은 경우에는 모든 입체이성질체가 본 발명의 화합물로 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배위를 표시하는 췌기형 실선 또는 파선으로 명시된 경우에는, 해당 입체이성질체가 그와 같이 명시되고 정의된다.
- [0235] 본 발명의 화합물은 용매화되지 않은 형태 및 또한 제약상 허용되는 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화된 형태로 존재할 수 있으며, 특허청구범위에 의해 한정되는 본 발명은 용매화된 형태와 용매화되지 않은 형태 둘다를 포함한다.
- [0236] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 여러가지 호변이성질체 형태로 존재할 수 있고, 모든 이러한 형태는 특허청구범위에 의해 한정되는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한, 양성자성 호변이성질체라고도 공지되어 있음)는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예를 들어 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화를 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다.
- [0237] 본 발명은 또한 본원에 나타낸 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 본 발명의 동위원소 표시된 화합물을 포함한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정 원자 또는 원소의 모든 동위원소가 본 발명의 범위 내에서 고려된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를

포함한다. 본 발명의 동위원소 표지된 특정 화합물 (예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화 (즉, ^3H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 제조의 용이성 및 검출성에 있어서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^2H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료 이점 (예를 들어, 생체내 반감기 증가 또는 투여량 요건의 감소)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C 및 ^{18}F 와 같은 양전자 방출 동위원소는 기질 수용체 점유를 조사하는 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 동위원소 표지된 시약으로 치환시킴으로써 본원의 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0238] 피라졸로피리미딘 JAK 억제제 화합물의 합성

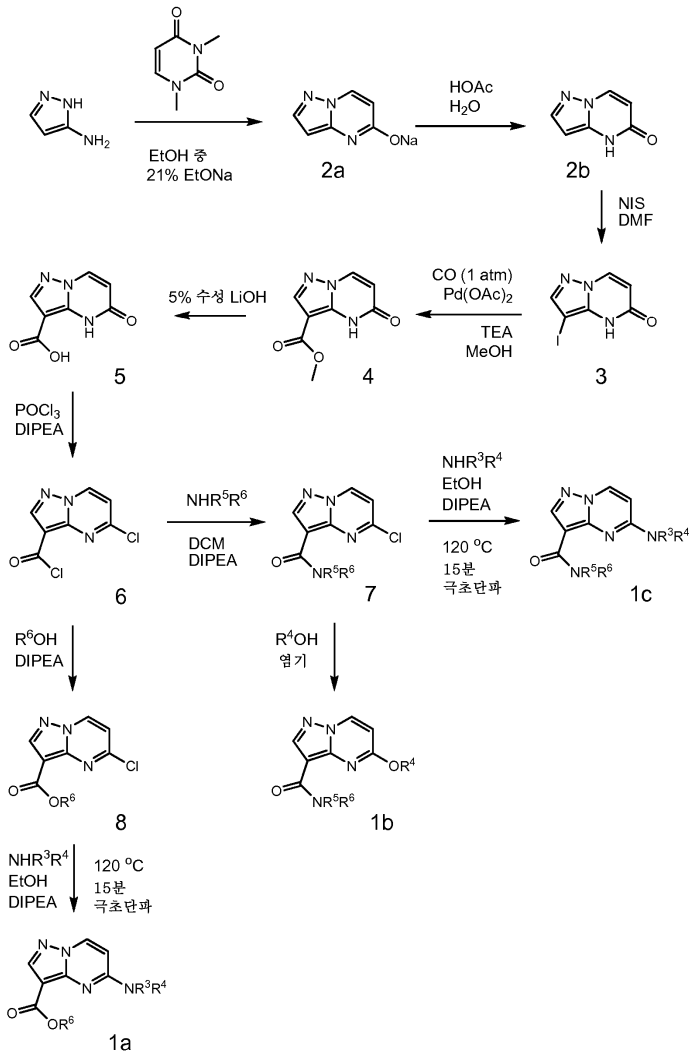
[0239] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 합성 경로로 합성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원의 기재에 추가하거나 이러한 기재에 비추어, 화학 업계에서 공지된 공정을 이용할 수 있다. 출발 물질은 일반적으로 알드리치 케미칼즈(Aldrich Chemicals) (미국 위스콘신주 밀워키)와 같은 시판업체로부터 입수할 수도 있고, 또는 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 쉽게 제조되기도 한다 (예를 들어, 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.)], [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] (부록 포함) (또한, 베일스타인(Beilstein) 온라인 데이터베이스로부터 이용할 수도 있음) 또는 [Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984]에 일반적으로 기재된 방법으로 제조함).

[0240] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 본 발명의 화합물을 적어도 2종, 예를 들어 5종 내지 1,000종, 또는 10종 내지 100종을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 라이브러리는 조합적인 '분할 및 혼합' 접근법으로 제조될 수도 있고, 또는 당업자에게 공지된 절차로 용액 상 또는 고체 상 화학을 이용하여 다수의 대등한 합성으로 제조될 수도 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면에 따라, 적어도 2종의 본 발명의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0241] 예시를 위해서, 하기 도시한 반응식 1은 본 발명의 화합물 및 또한 핵심 중간체를 합성하는 경로를 제공한다. 개개의 반응 단계의 보다 상세한 설명에 대해서는 하기 실시예 섹션을 참조한다. 당업자는 다른 합성 경로를 이용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있다는 것을 알 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약이 반응식에 도시되고 하기 논의되어 있지만, 다른 출발 물질 및 시약으로 쉽게 대체하여 각종 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 추가로, 하기하는 방법으로 제조된 많은 화합물들이 당업자에게 공지된 통상적인 화학을 이용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

[0242] 본 발명의 화합물은 본원에서 예시된 일반적인 방법을 이용하여 시판되는 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0243] <반응식 1>

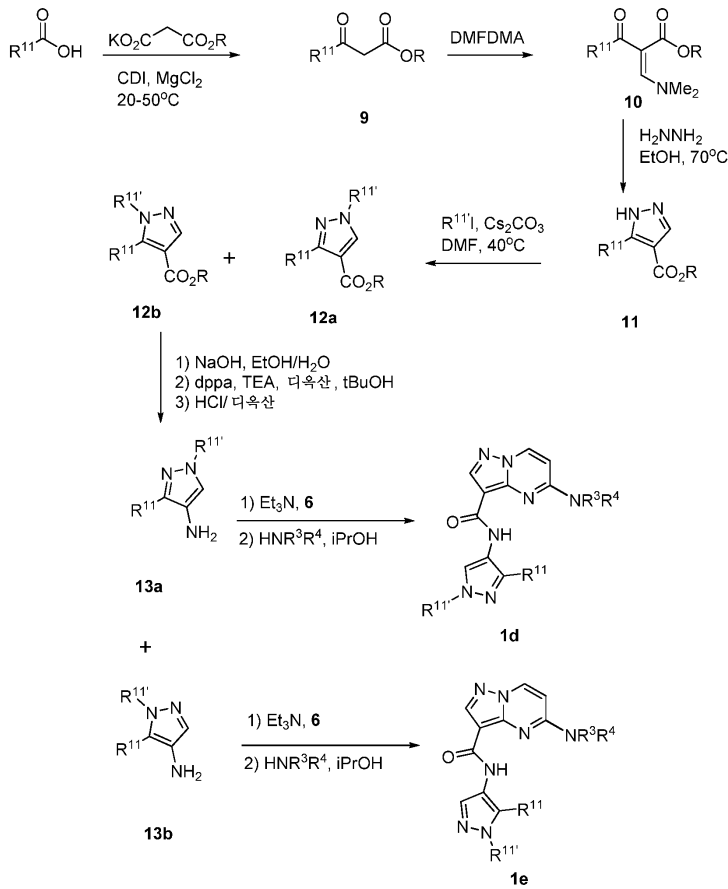


[0244]

[0245]

화학식 1의 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 예를 들어, 시판되는 화합물 3-아미노피라졸 및 1,3-디메틸우라실을 나트륨 에톡사이드 용액 중에서 함께 반응시켜서 화합물 2a를 수득할 수 있고, 이것을 묽은 산 처리를 통해 나트륨 염 형태에서 2b로 전환시킬 수 있다. 화합물 2b는 DMF 중 N-요오도숙신이미드 (NIS)로 요오드화하여 화합물 3을 수득할 수 있다. 화합물 3을 염기성 조건 (예를 들어, 트리에틸아민 (TEA)) 하에 메탄올 중 일산화탄소 및 팔라듐 촉매를 사용하여 카르보닐화하여 메틸 에스테르 화합물 4를 수득하고, 이것을 수성 수산화리튬 중에서 화합물 5로 가수분해할 수 있다. 화합물 5를 옥시염화인 및 디이소프로필에틸아민 (DIPEA)의 혼합물 중에서 가열하여 이중염소화 화합물 6을 수득하며, 이것은 궁극적으로 화합물 1a, 1b 및 1c를 합성하는데 있어서 공통적인 중간체이다. 따라서, 화합물 6을 1급 또는 2급 아민과 온화한 조건하에 반응시켜 아마이드 화합물 7을 수득할 수 있고, 이후에 보다 격렬한 조건하에서 제2 아민 또는 알콕시드와 반응시켜서 각각 화합물 1c 또는 1b를 수득할 수 있다. 대안적으로, 화합물 6을 염기성 조건하에서 알콜과 반응시켜서 화학식 8의 에스테르를 수득할 수 있고, 이후에 이것을 1급 또는 2급 아민과 추가로 반응시켜서 화학식 1a의 화합물을 수득할 수 있다.

[0246] <반응식 2>

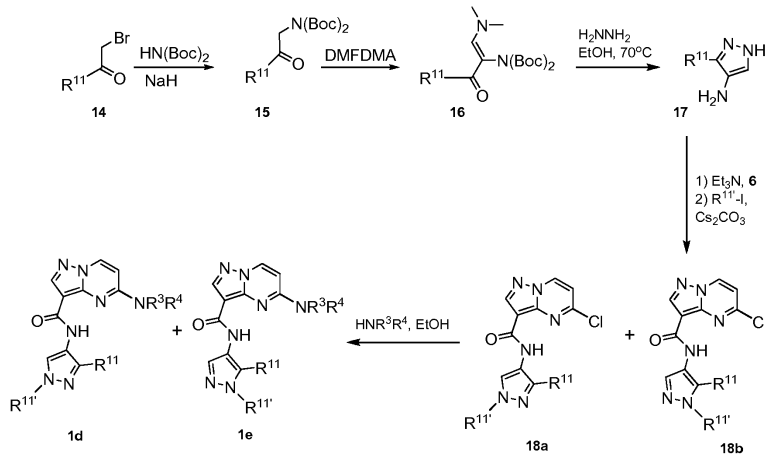


[0247]

[0248]

본 발명의 화합물은 반응식 2에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 예를 들어, 시판되는 벤조산을 카르보닐디이미다졸 (CDI) 및 염화마그네슘의 존재하에 칼륨 3-에톡시-3-옥소프로파노에이트와 반응시켜서 β-케토-에스테르 9 (여기서, R은 알킬, 예를 들어 에틸임)를 수득할 수 있다. 화합물 9를 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (N,N-디메틸포름아미드DMA)과 함께 가열하여 화합물 10을 수득할 수 있다. 화합물 10을 에탄올 중 히드라진으로 고리화하여 피라졸 화합물 11을 수득한다. 화합물 11을 염기, 예컨대 탄산세슘의 존재하에 알킬 할라이드로 알킬화하여 위치이성질체 12a 및 12b (여기서 R^{11'}는 임의로 치환된 알킬임)의 혼합물을 수득한다. 에틸 에스테르를 가수분해한 후에 디페닐포스폰산 아지드 (dppa) 및 t-부탄올을 사용한 쿠르티우스(Curtius) 재배열을 수행하여 t-부틸카르바메이트 보호된 아미노-피라졸을 수득하고, 이것을 HCl로 탈차폐(unmask)시켜서 아미노-피라졸 화합물 13a 및 13b를 수득한다. 위치이성질체 13a 및 13b는 실리카 크로마토그래피를 이용하여 분리할 수 있다. 각 위치이성질체를 트리에틸아민의 존재하에 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (화합물 6)로 별도로 아실화한 후에 극초단파 보조 아미노화를 수행하여 화학식 1d 및 1e의 화합물을 수득한다.

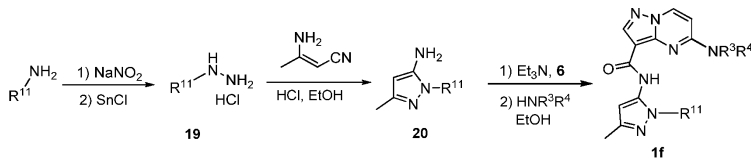
[0249] <반응식 3>



[0250]

[0251] 본 발명의 화합물의 합성을 위한 대안적인 방법이 반응식 3에 예시되어 있다. 디-tert-부틸 이미노디카르보네이트를 수소화나트륨 및 다양한 α-브로모케톤 14로 알킬화하여 화합물 15를 수득한다. 화합물 15를 N,N-디메틸포름아미드DMA와 함께 가열하여 화합물 16을 수득할 수 있다. 화합물 16을 에탄올 중 히드라진으로 고리화하여 피라졸 화합물 17을 수득한다. 각 위치이성질체를 트리에틸아민의 존재하에 화합물 6으로 별도로 아실화한 후에 피라졸을 알킬 할라이드로 알킬화하여 화합물 18a 및 18b (여기서, R^{11'}는 임의로 치환된 알킬임)를 수득한다. 극초단파 보조 아미노화로 화학식 1d 및 1e의 화합물을 수득한다.

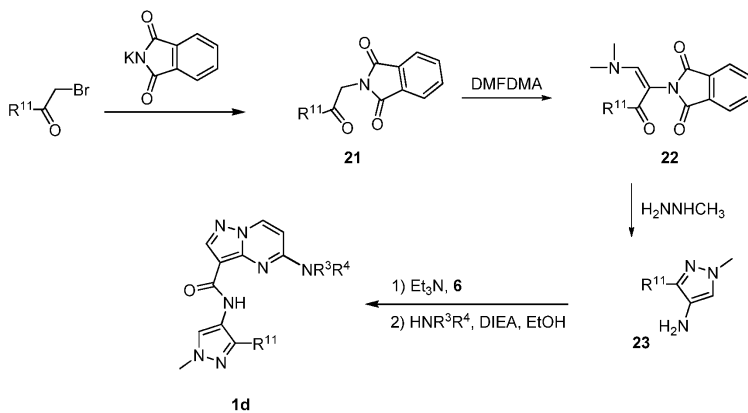
[0252] <반응식 4>



[0253]

[0254] 반응식 4는 화학식 1f의 화합물의 합성을 예시한다. 시판되는 아닐린으로 디아조화 및 염화주석 매개 환원을 수행하여 화합물 19를 수득한다. 화합물 19를 에탄올계 염산 중 3-아미노크로토니트릴로 축합시켜 아미노-피라졸 화합물 20을 수득한다. 화합물 6을 트리에틸아민의 존재하에 아실화한 후에 극초단파 보조 아미노화를 실시하여 화학식 1f의 화합물을 수득한다.

[0255] <반응식 5>

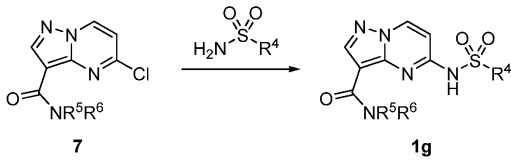


[0256]

[0257] 화학식 1의 화합물의 합성을 위한 대안적인 방법이 반응식 5에서 기재되어 있다. 칼륨 프탈이미드를 α-브로모케톤으로 알킬화하여 화합물 21을 수득한다. N,N-디메틸포름아미드DMA로 축합시켜서 화합물 22를 수득한다. 화학식 22의 화합물을 N-메틸히드라진으로 고리화하여 알킬화된 피라졸 23을 수득할 수 있다. 화합물 23을 트리에틸아민의 존재하에 화합물 6으로 아실화한 후에 치환된 아민을 사용한 극초단파 보조 아미노화를 실시하여

화학식 1d의 화합물을 수득한다.

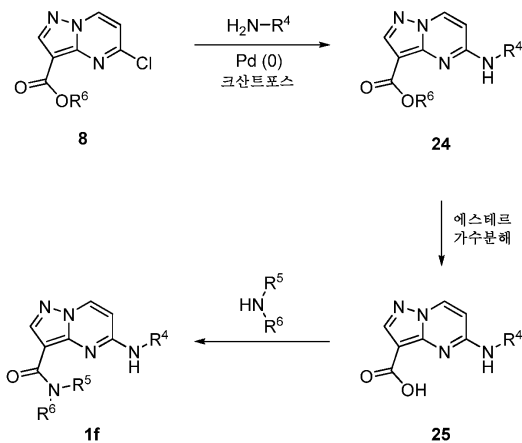
[0258] <반응식 6>



[0259]

[0260] 화학식 1g의 화합물은 반응식 6에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다. 1급 술폰아미드를 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 중간체 7에 부가하여 (극성 비양성자성 용매, 예컨대 1,2-디메톡시에탄 중 염기, 예컨대 탄산세슘에 의해 매개됨) 화학식 1g의 화합물을 수득한다.

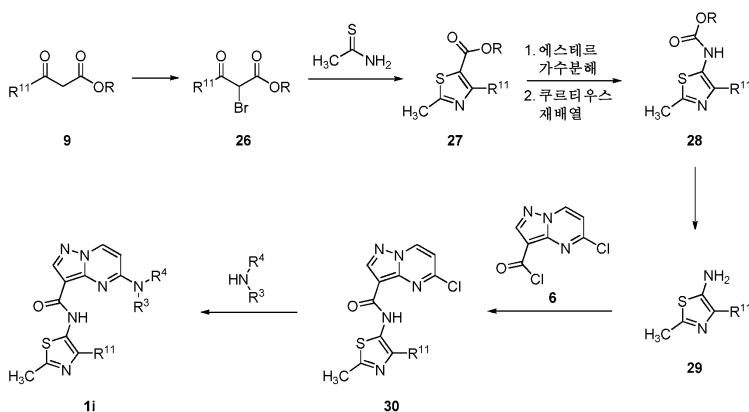
[0261] <반응식 7>



[0262]

[0263] 화학식 1f의 화합물은 반응식 7에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다. 아미노 치환된 R⁴를 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘 중간체 8과 팔라듐 매개 조건하에서 리간드, 예컨대 크산트포스(Xantphos)를 사용하여 커플링시켜 화합물 24를 수득한다. 염기성 조건하의 에스테르 가수분해로 산 25를 수득한다. 화학식 1f의 화합물을 수득하기 위한 아마이드 형성은 산 25의 산 염화물로의 아민 부가를 통해 일어날 수 있다.

[0264] <반응식 8>

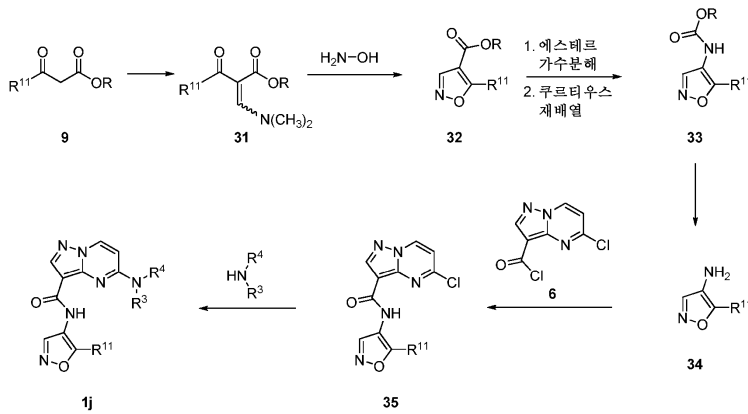


[0265]

[0266] 화학식 1i의 화합물은 반응식 8에 나타낸 바와 같이 합성할 수 있다. 아릴 케토에스테르 9 (여기서, R은 알킬, 예를 들어 에틸임)를 브롬화하여 브로마이드 26을 수득한다. 브로마이드 26을 티오아세트아미드로 알킬화한 후에 열 조건하에 고리화탈수를 수행하여 티아졸 27을 수득한다. 에스테르 27을 염기성 조건하에 가수분해한 후에 디페닐 포스포릴아지드를 사용한 쿠르티우스 재배열을 수행하여 알콜, 예컨대 t-부탄올로 포획한 후에 카르바메이트 28을 수득한다. 산성 조건하에서 28의 카르바메이트를 제거하여 5-아미노티아졸 29를 수득하고, 이것을 산 염화물 6과 커플링시켜 아마이드 30을 수득한다. 클로라이드 30의 극초단파 보조 아미노화로 화학식 1i의

화합물을 수득한다.

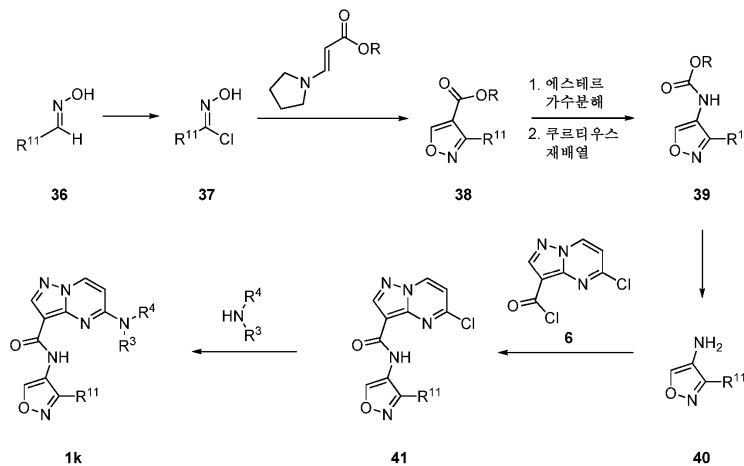
[0267] <반응식 9>



[0268]

[0269] 화학식 1j의 화합물은 반응식 9에 나타난 바와 같이 합성할 수 있다. 아릴 케토에스테르 9 (여기서, R은 알킬, 예를 들어 에틸임)를 1,1-디메톡시-N,N-디메틸에탄아민과 축합시켜서 아미노에스테르 31을 수득하고, 이것을 히드록실아민으로 처리하고 가열한 후에 이속사졸 32를 수득한다. 에스테르 32를 산성 조건하에 가수분해한 후에 쿠르티우스 재배열을 수행하여 알콜, 예컨대 t-부탄올로 포획한 후에 카르바메이트 33을 수득한다. 산성 조건하에서 33의 카르바메이트를 제거하여 4-아미노이속사졸 34를 수득하고, 이것을 산 염화물 6과 커플링시켜 아미드 35를 수득한다. 클로라이드 35의 극초단과 보조 아미노화로 화학식 1j의 화합물을 수득한다.

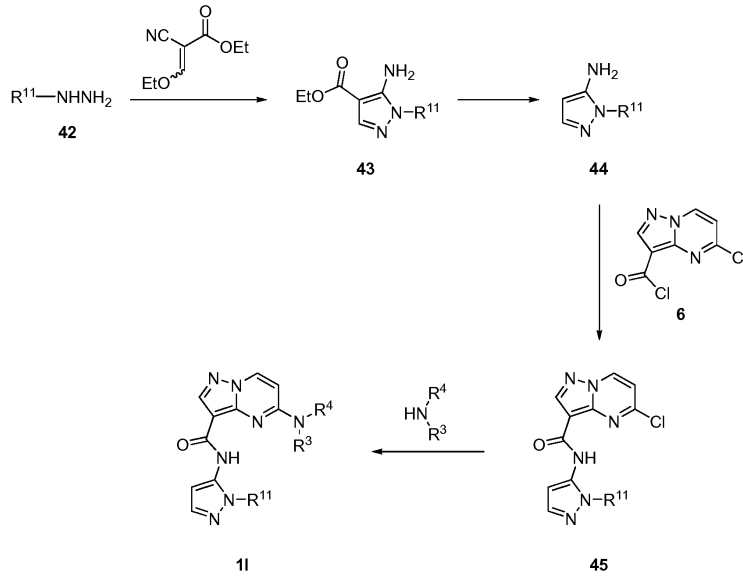
[0270] <반응식 10>



[0271]

[0272] 화학식 1k의 화합물은 반응식 10에 따라 합성할 수 있다. N-클로로숙신이미드를 사용한 아릴 옥심 36의 염소화로 α-클로로벤즈알독심 37을 수득한다. α-클로로벤즈알독심 37을 3급 아민 염기, 예컨대 트리에틸아민으로 처리하면 벤조니트릴 N-옥시드가 형성되고 3-피롤리딘-1-일-아크릴산 에스테르와의 이중극성 고리화첨가에 참여하여 이속사졸 38 (여기서, R은 알킬, 예를 들어 에틸임)이 생성된다. 에스테르 38을 산성 조건하에 가수분해한 후에 디페닐 포스포릴아지드를 사용한 쿠르티우스 재배열을 수행하여 알콜, 예컨대 t-부탄올로 포획한 후에 카르바메이트 39를 수득한다. 산성 조건하에서 39의 카르바메이트를 제거하여 4-아미노이속사졸 40을 수득하고, 이것을 산 염화물 6과 커플링시켜 아미드 41을 수득한다. 클로라이드 41의 극초단과 보조 아미노화로 화학식 1k의 화합물을 수득한다.

[0273] <반응식 11>



[0274]

[0275] 화학식 11의 화합물은 반응식 11에 따라 합성할 수 있다. 아릴히드라진 42를 에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트에 부가하여 5-아미노-1-아릴피라졸 43을 수득한다. 에스테르 43을 가수분해한 후에 생성된 산을 산성 조건하에 탈카복실화하여 5-아미노-1-아릴피라졸 44를 수득하고, 이것을 산 염화물 6과 커플링시켜 아마이드 45를 수득한다. 클로라이드 45의 극초단파 보조 아미노화로 화학식 11의 화합물을 수득한다.

[0276]

본 발명의 화합물을 제조할 때, 중간체에서 멀리 있는 관능기 (예를 들어, 1급 또는 2급 아민)를 보호하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 보호의 필요성은 멀리 있는 관능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적합한 아미노-보호기 (NH-Pg)는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호의 필요성은 당업자에 의해 쉽게 결정된다. 보호기 및 그의 사용에 대한 일반적인 설명에 대해서는 문헌 [T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

[0277]

본 발명의 화합물은 본원에 예시된 일반적인 방법을 이용하여 쉽게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

[0278] **분리 방법**

[0279]

각각의 예시적인 반응식에서, 반응 생성물을 서로 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 원하는 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 원하는 정도의 균질성을 갖도록 분리 및/또는 정제 (이하, 분리)된다. 전형적으로, 이러한 분리는 다단계 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상(normal phase); 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석 방법; 모사 이동층(Simulated Moving Bed, SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 및 또한 소규모 박층 및 플래쉬(flash) 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 수의 방법을 수반할 수 있다.

[0280]

또 다른 부류의 분리 방법은 혼합물을, 분리가능한 원하는 생성물, 미반응 출발 물질, 반응 부산물 등과 결합하거나 이것들이 다른 방식으로 분리가능하도록 선택된 시약으로 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약은 흡착제 또는 흡수제, 예를 들어 활성탄, 분자 체, 이온 교환 매질 등을 포함한다. 대안적으로, 염기성 물질의 경우에 시약은 산일 수 있고, 산성 물질의 경우에는 염기일 수 있으며, 결합 시약, 예컨대 향체, 결합 단백질, 선택적 킬레이터, 예컨대 크라운 에테르, 액체/액체 이온 추출 시약 (LIX) 등일 수 있다.

[0281]

적절한 분리 방법의 선택은 관련 물질의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화의 경우에는 비점 및 분자량, 크로마토그래피의 경우에는 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다단계 추출의 경우에는 산성 및 염기성 매질 중 물질의 안정성 등이다. 당업자는 원하는 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.

[0282]

부분입체이성질체 혼합물은 이것들의 개개의 부분입체이성질체들의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이러한 개개의 부분입체이성질체들로 분리

될 수 있다. 거울상이성질체는 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher's) 산 염화물)과의 반응으로 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고 부분입체이성질체를 분리하며 개개의 부분입체이성질체들을 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)하여 분리될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 회전장애이성질체 (예를 들어, 치환된 비아릴) 일 수 있고, 본 발명의 일부로 고려된다. 거울상이성질체는 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수도 있다.

[0283] 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할하여 획득될 수 있다 ([Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994], [Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 113(3):283-302 (1975)]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 사용한 이온성 부분입체이성질체 염의 형성, 및 분별 결정화 또는 기타 방법에 의한 분리, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용한 부분입체이성질체 화합물의 형성, 부분입체이성질체의 분리, 및 순수한 입체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄 조건하에 실질적으로 순수하거나 풍부한 입체이성질체의 직접 분리를 포함하는 임의의 적합한 방법으로 분리되고 단리될 수 있다. 문헌 [Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]을 참조한다.

[0284] 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 카르복실산 및 술폰산과 같은 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물과 반응시켜 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염이 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래피에 의해 분리되도록 유도할 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.

[0285] 대안적으로, 분할될 물질을 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍이 형성되도록 한다 ([Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322]). 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후에 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수하거나 풍부한 거울상이성질체를 획득함으로써 부분입체이성질체 화합물을 형성할 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기, 또는 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 ([Jacob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982)])의 존재하에 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)멘틸 클로로포르메이트를 제조하고, 2종의 회전장애이성질체형 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대하여 NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정적인 부분입체이성질체는 정상 및 역상 크로마토그래피 및 이후 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법을 행하여 분리되고 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에서, 2종의 거울상이성질체들의 라세미 혼합물은 키랄 정지 상을 이용한 크로마토그래피로 분리될 수 있다 ([Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989)], [Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990)]). 풍부하거나 순수한 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예를 들어 광학 회전 및 원편광 이색성으로 구별할 수 있다.

[0286] 본 발명의 화합물의 위치 이성질체, 예를 들어 E 및 Z 형태, 및 이것들의 합성을 위한 중간체는 특징규명 방법, 예컨대 NMR 및 분석용 HPLC로 관찰될 수 있다. 상호전환을 위한 에너지 장벽이 충분히 높은 특정 화합물의 경우에는, E 및 Z 이성질체를 예를 들어 정제용 HPLC로 분리할 수 있다.

[0287] **생물학적 평가**

[0288] 이전의 연구는 인간 JAK2의 단리된 키나제 도메인이 시험관내 키나제 검정에서 펩티드 기질을 인산화한다는 것을 보여주었다 ([Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)]). 인간 JAK2의 촉매 활성 키나제 도메인을 인간 JAK2 키나제 도메인을 코딩하는 재조합 바콜로바이러스 발현 벡터로 감염시킨 SF9 곤충 세포의 추출물로부터 정제하였다 (아미노산 잔기 D812-G1132 (진뱅크(GenBank) 서열 관리 번호 NP_004963.1의 번호해김에 따름)). JAK2 키나제 도메인의 활성은, 인간 JAK3 단백질 유래의 펩티드 기질의 인산화를 정량하는 것을 포함하는 수많은 직접 및 간접적인 방법으로 측정할 수 있다 ([Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)]). JAK2 키나제 도메인의 활성을 캘리퍼 랩칩(Caliper LabChip) 기술로 JAK3 유래의 펩티드의 인산화를 모니터링함으로써 시험관내 측정하였다 (실시예 참조).

[0289] **피라졸로피리미딘 화합물의 투여**

[0290] 또 다른 실시양태는 환자에서 JAK2 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 증증을 치료하거나 감소

시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0291] 또 다른 실시양태는 환자에서 JAK3 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 증증도를 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다. 상기 방법은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0292] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK2 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 증증도를 치료하거나 감소시키는 치료 유효량으로 환자에게 투여되고, 상기 화합물은 JAK1, JAK3 및 Tyk-2 활성 각각을 억제하는 것보다 JAK2 키나제 활성을 억제하는데 있어서 적어도 10배 이상 선택적이다.
- [0293] 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 상태는 암, 졸증, 당뇨병, 간비대, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 낭성 섬유증, 바이러스성 질환, 자가면역 질환, 아테롬성동맥경화, 제협착, 건선, 알레르기성 장애, 염증, 신경계 장애, 호르몬-관련 질환, 장기 이식과 관련된 상태, 면역결핍 장애, 파괴성 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포 사멸과 관련된 상태, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 간 질환, T 세포 활성화를 수반하는 병리적 면역 상태, CNS 장애 또는 골수증식성 장애이다.
- [0294] 한 실시양태에서, 상기 질환 또는 상태는 암이다.
- [0295] 한 실시양태에서, 상기 질환은 골수증식성 장애이다.
- [0296] 한 실시양태에서, 상기 골수증식성 장애는 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 골수섬유증 또는 만성 골수성 백혈병 (CML)이다.
- [0297] 한 실시양태에서, 상기 암은 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 고환암, 음경암, 비뇨생식관암, 정상피종, 식도암, 후두암, 위암(gastric 또는 stomach cancer), 위장암, 피부암, 각화극세포종, 여포 암종, 흑색종, 폐암, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종 (NSCLC), 폐 선암, 폐의 편평 상피암, 결장암, 췌장암, 갑상선암, 유두암, 방광암, 간암, 담즙 통로(biliary passage)암, 신장암(kidney cancer), 골암, 골수 장애, 림프 장애, 모발 세포암, 협강암 및 인두암 (경구), 구순암, 설암, 구강암, 침샘암, 인두암, 소장암, 결장암, 직장암, 항문암, 신장암(renal cancer), 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 대장암, 자궁내막암, 자궁암, 뇌암, 중추신경계암, 복막암, 간세포 암, 두부암, 경부암(neck cancer), 호지킨병 또는 백혈병이다.
- [0298] 한 실시양태에서, 상기 심혈관 질환은 제협착, 심장비대, 아테롬성동맥경화, 심근 경색 또는 울혈성 심부전이다.
- [0299] 한 실시양태에서, 상기 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅틴병 및 대뇌 허혈, 및 외상성 상해로 인한 신경변성 질환, 글루타메이트 신경독성 또는 저산소증이다.
- [0300] 한 실시양태에서, 상기 염증성 질환은 류마티스 관절염, 건선, 접촉성 피부염 또는 지연형 과민 반응이다.
- [0301] 한 실시양태에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스 또는 다발성 경화증이다.
- [0302] 본 발명의 화합물은 치료할 질환 또는 상태에 적절한 임의의 경로로 투여할 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외), 경피, 직장, 비측, 국소 (예를 들어, 협측 및 설하), 질, 복강내, 폐내 및 비내를 포함한다. 국소 면역억제제 처치의 경우, 상기 화합물은 병변 내 투여로 투여될 수 있는데, 이는 이식편을 이식 전에 해당 억제제로 관류시키거나 다른 방식으로 이와 접촉시키는 것을 포함한다. 바람직한 경로는, 예를 들어 수용자의 상태에 따라 달라질 수 있다는 것을 알 것이다. 본 발명의 화합물을 경구 투여하는 경우, 이는 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐제, 정제 등으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물을 비경구 투여하는 경우, 이는 제약상 허용되는 비경구 비히클과 함께 하기 상세하게 기재된 바와 같은 단위 용량의 주사가 가능한 형태로 제제화될 수 있다.
- [0303] 인간 환자를 치료하기 위한 투여량은 본 발명의 화합물 약 10 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있다. 전형적인 투여량은 본 발명의 화합물 약 100 mg 내지 약 300 mg일 수 있다. 투여량은 약력학 및 약동학 특성, 예를 들어 특정 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 배출에 따라 1일 1회 (QD), 1일 2회 (BID) 또는 보다 빈번하게 투여될 수 있다. 또한, 독성 인자가 용량 및 투약법에 영향을 줄 수도 있다. 경구 투여되는 경우, 환제, 캡슐제 또는 정제를 명시된 기간 동안 매일 섭취하거나 덜 빈번하게 섭취할 수 있다. 이러한 투약법을 여러 요법 주기 동안 반복할 수 있다.
- [0304] 또 다른 실시양태는 이러한 처치를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I-Ia의 화합물, 그의 입체 이성질체, 호변이성질체, 전구약물 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

- [0305] 또 다른 실시양태는 요법에 사용하기 위한 화학식 I-Ia의 화합물, 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0306] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 질환 (예를 들어, 암 또는 염증성 질환)의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I-Ia의 화합물, 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물 또는 제약상 허용되는 염의 용도를 포함한다.
- [0307] **피라졸로피리미딘 화합물의 제약 제제**
- [0308] 또 다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0309] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 항증식제, 항염증제, 면역조절제, 신경영양 인자, 심혈관 질환 치료제, 간 질환 치료제, 항바이러스제, 혈액 장애 치료제, 당뇨병 치료제 또는 면역결핍 장애 치료제로부터 선택된 추가의 치료제를 포함한다.
- [0310] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK2 키나제 활성을 검출가능하게 억제하는 양으로 제약 제제 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클 중에 존재한다.
- [0311] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK3 키나제 활성을 검출가능하게 억제하는 양으로 제약 제제 및 제약상 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클 중에 존재한다.
- [0312] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK2 키나제 활성을 검출가능하게 억제하는 양으로 제약 제제 중에 존재하고, JAK1, JAK3 및 Tyk-2 활성 각각을 억제하는 것보다 JAK2 키나제 활성을 억제하는데 있어서 적어도 10배 이상 선택적이다.
- [0313] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물 및 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당업자에게 공지되어 있고, 이것은 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 용매는 포유동물로의 투여에 안전한 것으로 당업자에게 인식되는 (GRAS) 용매를 기초로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 비독성 수성 용매, 예컨대 물 및 물에 가용성이거나 혼화성인 기타 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG400, PEG300) 등 및 이것들의 혼합물을 포함한다. 제제는 또한 1종 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 운환제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)을 모양 좋게 제공할 수 있거나 제약 제품 (즉, 의약)의 제조를 도울 수 있는 다른 공지의 첨가제를 포함할 수도 있다.
- [0314] 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크(bulk) 약물 물질 (즉, 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물의 안정화된 형태, 예컨대 시클로텍스트린 유도체 또는 기타 공지의 복합체화제와의 복합체)을 상기한 1종 이상의 부형제의 존재하에 적합한 용매 중에 용해한다. 전형적으로, 본 발명의 화합물을 제약 투여 형태로 제제화하여 쉽게 제어가 가능한 용량의 약물을 제공하고 환자가 처방된 투약법에 순응할 수 있게 한다.
- [0315] 적용될 제약 조성물 (또는 제제)은 약물 투여에 이용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 용품은 적절한 형태의 제약 제제가 안에 들어 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 부주의하게 접근하는 것을 방지하기 위해 임의의 변경이 불가능한 조립물을 포함할 수도 있다. 추가로, 용기에는 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수도 있다.
- [0316] 본 발명의 화합물의 제약 제제는 다양한 투여 경로 및 유형을 위해 제조될 수 있다. 원하는 정도의 순도를 갖는 본 발명의 화합물은 동결건조된 제제, 분쇄된 산제 또는 수용액제의 형태로 제약상 허용되는 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제와 임의로 혼합된다 ([Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.]). 제제화는 주위 온도에서 적절한 pH에서 원하는 정도의 순도로 생리적으로 허용되는 담체, 즉, 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 담체와의 혼합으로 수행될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정 용도 및 농도에 따라 달라지지만, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다. pH 5의 아세테이트 완충제 중의 제

제가 적합한 실시양태이다.

- [0317] 한 실시양태에서, 제약 조성물에 사용하기 위한 본 발명의 화합물은 실질적으로 멸균된다. 화합물은 통상적으로 고체 조성물로서 저장될 것이지만, 동결건조된 제제 또는 수용액제도 허용된다.
- [0318] 본 발명의 제약 조성물은 양호한 의료 관행과 일치하는 방식, 즉 양, 농도, 스케줄, 기간, 비히클 및 투여 경로로 제제화되고 투약되며 투여될 것이다. 이와 관련하여 고려할 인자는 치료할 특정 장애, 치료받을 특정 포유동물, 개개의 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 전문가에게 공지된 기타 인자를 포함한다. 투여될 화합물의 "치료 유효량"은 이러한 고려사항에 따라 달라질 것이고, 해당 장애를 예방하거나 호전시키거나 치료하는데 필요한 최소량이다. 이러한 양은 숙주에 대해 독성인 양 미만인 것이 바람직하다.
- [0319] 일반적인 제안으로서, 비경구 투여되는 억제제의 1회 투여 당 초기 제약 유효량은 1일 약 0.01 내지 100 mg/kg, 즉 환자 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 20 mg의 범위일 것이고, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일일 것이다.
- [0320] 허용되는 희석제, 담체, 부형제 및 안정화제는 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기 산; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제 (예를 들어, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신; 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이팅제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온, 예컨대 나트륨; 금속 복합체 (예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)TM, 플루로닉스(PLURONICS)TM 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 활성 제약 성분은 또한 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸 셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)에, 또는 마크로에멀전에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.
- [0321] 지속 방출형 제제를 제조할 수 있다. 지속 방출형 제제의 적합한 예는 본 발명의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이러한 매트릭스는 성형 용품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출형 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포(LUPRON DEPOT)TM (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 주사가능한 미소구), 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.
- [0322] 생체내 투여에 사용될 제제는 멸균되어야 하고, 이것은 멸균 여과 막을 통한 여과로 쉽게 수행된다.
- [0323] 제제는 본원에 상세하게 기재된 투여 경로에 적합한 것들을 포함한다. 제제는 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 기술 및 제제에 대해서는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)]에서 확인된다. 이러한 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다와 균일하고 치밀하게 회합시킨 후에 필요한 경우에는 생성물을 성형하여 제조된다.
- [0324] 경구 투여에 적합한 본 발명의 화합물의 제제는 분리된 단위, 예컨대 소정량의 본 발명의 화합물을 각각 함유하는 환제, 캡슐제, 카세제 또는 정제로 제조될 수 있다.
- [0325] 압착 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면 활성 작용제 또는 분산제와 혼합된, 산제 또는 과립제와 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압착시켜 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤화시킨 분말형 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 성형시켜 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어링될 수 있고, 이로부터의 활성 성분의 지속 또는 제어 방출이 제공되도록 임의로

제제화된다.

- [0326] 정제, 트로케제, 로젠지제, 수성 또는 오일 현탁액제, 분산가능한 산제 또는 과립제, 유화액제, 경질 또는 연질 캡슐제, 예를 들어 젤라틴 캡슐제, 시럽제 또는 엘릭시르제가 경구용으로 제조될 수 있다. 경구용으로 의도된 본 발명의 화합물의 제제는 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 미감이 좋은 제제를 제공하기 위해서 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 1종 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 활성 성분을 정제 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유하는 정제가 허용가능하다. 이러한 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘 또는 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅하지 않을 수도 있고, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜서 더 오랜 기간에 걸쳐 지속적으로 작용하도록 미소피막화를 포함하는 공지의 기술로 코팅할 수도 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 사용하거나 왁스와 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0327] 안구 또는 기타 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부 감염의 경우, 제제는 활성 성분(들)을 예를 들어 0.075 내지 20% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고제 또는 크림제로서 적용되는 것이 바람직하다. 연고제로 제제화하는 경우, 활성 성분을 파라핀계 또는 수혼화성 연고 기제와 함께 사용할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분을 수중 유 크림 기제와 함께 크림제로 제제화할 수 있다.
- [0328] 원하는 경우, 크림 기제의 수성 상은 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG400) 및 이것들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 활성 성분이 피부 또는 기타 환부로 흡수 또는 침투되는 것을 증진시키는 화합물을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폰옥시드 및 관련 유사체를 포함한다.
- [0329] 본 발명의 유화액제의 유성 상은 공지의 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기 상은 단지 유화제 (에멀전트(emulgent)라고 공지되기도 함)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 1종 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방과 오일 둘다와의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로서 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일 및 지방을 둘다 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제(들)이 존재하거나 존재하지 않는 유화제(들)은 소위 유화 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 기제를 구성한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈[®] 60, 스펠(Span)[®] 80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 술페이트를 포함한다.
- [0330] 본 발명의 수성 현탁액제는 활성 물질을 수성 현탁액제의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라카칸트 고무 및 아카시아 고무, 및 분산제 또는 습윤제, 예컨대 천연 발생 포스포타이드 (예를 들어, 레시틴), 알킬 옥시드 (예를 들어, 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드)와 지방산 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트)의 축합 생성물, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜 (예를 들어, 헥타데카에틸렌옥시세탄올)의 축합 생성물, 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 현탁액제는 또한 1종 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제, 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.
- [0331] 본 발명의 화합물의 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 제제, 예컨대 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액제의 형태일 수 있다. 상기 현탁액제는 상기 언급한 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 바에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제 역시 비독성의 비경구 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액제 또는 현탁액제, 예를 들어 1,3-부탄-디올 중의 용액제일 수도 있고, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수도 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 용매 또는 현탁 매질로서 멸균 고정유가 통상적으로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 배합 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산을 주사가 가능한 제제에 마찬가지로 사용할 수 있다.
- [0332] 담체 물질과 배합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료할 숙주 및 특정 투여 방식에 따

라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하고자 하는 지속 방출 제제는 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 함께 배합된 활성 물질을 대략 1 내지 1000 mg 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 쉽게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도된 수용액은 용액 1 mL 당 활성 성분 약 3 내지 500 μg 을 함유하여, 약 30 mL/시간의 속도의 적합한 부피로 주입될 수 있다.

[0333] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액제, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액제를 포함한다.

[0334] 안구에 대한 국소 투여에 적합한 제제는 또한 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분용 수성 용매 중에 용해되거나 현탁된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 중에 0.5 내지 20% w/w, 유리하게는 0.5 내지 10% w/w, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.

[0335] 구강으로의 국소 투여에 적합한 제제는 활성 성분을 향미 기제, 통상적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함하는 로젠지제; 활성 성분을 불활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함하는 파스틸제; 및 활성 성분을 적합한 액체 담체 중에 포함하는 구강세척제를 포함한다.

[0336] 직장 투여용 제제는 예를 들어 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 기제를 수반하는 좌제로서 제공될 수 있다.

[0337] 폐내 또는 비측 투여에 적합한 제제는 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입도 (예를 들어, 0.5, 1, 30 마이크로미터, 35 마이크로미터 등의 마이크로미터 증가분의 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입도)를 가지며, 비측 통로를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되거나, 또는 입을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 이르게 된다. 적합한 제제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액제를 포함한다. 에어로졸 또는 건조 산제 투여에 적합한 제제는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있고, 하기하는 바와 같이 HIV 감염을 치료 또는 예방하기 위해서 기존에 사용되던 화합물과 같은 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다.

[0338] 질 투여에 적합한 제제는 활성 성분에 추가하여 당업계에서 적절한 것으로 공지된 바와 같은 담체를 함유하는 질좌제, 탐폰제, 크림제, 겔제, 페이스트제, 발포제 또는 분무제로 제공될 수 있다.

[0339] 제제는 단위-투여 또는 다중-투여 용기, 예를 들어 밀폐된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위한 멸균 액체 담체, 예를 들어 물을 첨가할 것만이 요구되는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉시투여용 주사 용액제 및 현탁액제는 앞서 기재한 종류의 멸균 산제, 과립제 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 용량 제제는 활성 성분을 본원에서 상기 언급한 바와 같은 1일 투여량 또는 단위 1일 분할-투여량 또는 그의 적절한 분획으로 함유하는 것이다.

[0340] 추가로, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 1종 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학 조성물을 제공한다. 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 불활성이거나 수의학 분야에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용가능하다. 이러한 수의학 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 원하는 경로로 투여될 수 있다.

[0341] **조합 요법**

[0342] 본 발명의 화합물은 항과다증식성 또는 화학요법 특성을 갖고 JAK 키나제의 억제에 반응성인 질환 또는 장애, 예를 들어 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료에 유용하거나 본원에서 언급된 또 다른 장애의 치료에 유용한 제2 화합물과 제약 조합 제제 중에 조합되거나 조합 요법으로서의 투약법으로 조합될 수 있다. 제약 조합 제제 또는 투약법의 제2 화합물은 조합물의 본 발명의 화합물과 상보적인 활성을 가져서, 이것들이 서로 해로운 영향을 주지 않도록 하는 것이 바람직하다. 이러한 분자는 적합하게는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 존재한다.

[0343] 따라서, 또 다른 실시양태는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하고 제2 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 환자에서 JAK2 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 중증도를 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다.

[0344] 따라서, 또 다른 실시양태는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하고 제2 화학요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 환자에서 JAK3 키나제 활성의 억제에 반응성인 질환 또는 상태의 중증도

를 치료하거나 감소시키는 방법을 포함한다.

- [0345] 조합 요법은 동시 또는 순차적 방식으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우, 조합물은 2회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합 투여는 별개의 제제 또는 단일 제약 제제를 사용하는 공동 투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하고, 이때, 바람직하게는 2종 모두 (또는 모든) 활성 작용제가 이것들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 일정 기간이 존재한다.
- [0346] 상기한 공동 투여되는 작용제 중 임의의 것에 대한 적합한 투여량은 현재 이용되고 있는 것이며, 새로 확인된 작용제 및 기타 화학요법제 또는 치료제의 조합 작용 (상승작용)으로 인해 저하될 수 있다.
- [0347] 조합 요법은 "상승작용 효과"를 제공할 수 있고, "상승작용 효과를 갖는다"는 것이 입증될 수 있고, 즉 활성 성분들이 함께 사용되는 경우에 달성되는 효과가 이러한 화합물을 별개로 사용할 때 달성되는 효과의 합보다 더 우수하다. 상승작용 효과는 (1) 활성 성분들이 동시 제제화되어 투여되거나 조합된 단위 투여 제제 중에서 동시에 전달되는 경우, (2) 활성 성분들이 별개의 제제로서 교대로 전달되거나 대등하게 전달되는 경우, 또는 (3) 활성 성분들이 일부 다른 투약법으로 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 교대 요법으로 전달되는 경우의 상승작용 효과는 화합물들이 순차적으로 투여되거나 전달되는 경우, 예를 들어 별개의 시린지에서 상이한 주사로 순차적으로 투여되거나 전달되는 경우에 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 요법 동안에는 유효 용량의 각 활성 성분이 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되지만, 조합 요법에서는 유효 용량의 2종 이상의 활성 성분들이 함께 투여된다.
- [0348] **피라졸로피리미딘 화합물의 대사물질**
- [0349] 또 다른 실시양태는 투여된 본 발명의 화합물의 생체내 대사 생성물을 포함한다. 이러한 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소적 절단 등으로 생성될 수 있다.
- [0350] 전형적으로, 대사물질 생성물은 본 발명의 화합물의 방사선표지된 (예를 들어, ¹⁴C 또는 ³H) 동위원소를 제조하고, 이것을 검출가능한 투여량 (예를 들어, 약 0.5 mg/kg 초과)으로 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이와 같은 동물 또는 인간에게 비경구 투여하고, 충분한 시간 (전형적으로, 약 30초 내지 30시간) 동안 대사가 일어나게 하며, 이것의 전환 생성물을 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 분리하여 확인된다. 이러한 생성물은 표지되었기 때문에 쉽게 분리된다 (다른 것들은 대사물질 중에 유지되는 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 사용하여 분리됨). 대사물질 구조는 통상적인 방식, 예를 들어 MS, LC/MS 또는 NMR 분석으로 결정된다. 일반적으로, 대사물질의 분석은 당업자에게 공지된 통상적인 약물 대사 연구와 동일한 방식으로 수행된다. 전환 생성물은 생체내에서 발견되지 않는 한은 본 발명의 화합물의 치료 투여를 위한 진단 검정에 유용하다.
- [0351] **제조 용품**
- [0352] 또 다른 실시양태는 JAK 키나제의 억제에 반응성인 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트를 포함한다. 상기 키트는 다음을 포함한다:
- [0353] (a) 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 제약 조성물, 및
- [0354] (b) 사용 지침서.
- [0355] 또 다른 실시양태에서, 상기 키트는 다음을 추가로 포함한다:
- [0356] (c) 화학요법제를 포함하는 제2 제약 조성물.
- [0357] 한 실시양태에서, 상기 지침서는 상기 제1 및 제2 제약 조성물을 이것의 투여가 필요한 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여하기 위한 지시내용을 포함한다.
- [0358] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 조성물은 별개의 용기 내에 함유된다.
- [0359] 한 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 조성물은 동일 용기 내에 함유된다.
- [0360] 사용되는 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 해당 상태의 치료에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 그의 제제를 포함하고, 멸균 입구를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있음). 용기는 1종 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다. 라벨 또는 포장 삽입물은 해당 조성물이 선택된 상태, 예컨대 암의 치료에 사용된다는 것을 표시한다. 한 실시양

태에서, 표지 또는 포장 삽입물은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 표시한다. 또한, 상기 라벨 또는 포장 삽입물은 치료될 환자가 과다활성 또는 불규칙한 키나제 활성을 특징으로 하는 장애를 갖는 환자임을 표시할 수 있다. 상기 라벨 또는 포장 삽입물은 또한 상기 조성물이 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 표시할 수도 있다.

[0361] 제조 용품은 (a) 본 발명의 화합물이 함유된 제1 용기, 및 (b) 제2 제약 제제가 함유된 제2 용기를 포함할 수 있고, 여기서 제2 제약 제제는 화학요법제를 포함한다. 본 발명의 이러한 실시양태에서, 제조 용품은 상기 제1 및 제2 화합물이 졸중, 혈전 또는 혈전증 장애의 위험이 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있음을 표시하는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제조 용품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 주사용 정균수 (BWF1), 인산염 완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 기타 물질, 예를 들어 기타 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 추가로 포함할 수 있다.

[0362] 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제, 및/또는 이중 특이성 키나제를 제어하는데 사용될 수 있다. 따라서, 이것들은 새로운 생물학적 시험법, 검정법을 개발하고 새로운 약리 작용제를 조사하는데 사용하기 위한 약리 표준물로서 유용하다.

[0363] 본 발명의 화합물은 JAK 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 활성을 시험관내 및 생체내 조정하는 능력에 대해 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 키나제 활성의 억제를 결정하는 생화학적 및 세포-기재 검정을 포함한다. 대안적인 시험관내 검정은 본 발명의 화합물이 키나제에 결합하는 능력을 정량하며, 결합 전에 본 발명의 화합물을 방사선표지하고, 본 발명의 화합물/키나제 복합체를 단리하고, 결합된 방사선표지의 양을 결정하거나, 또는 본 발명의 화합물을 공지의 방사선표지된 리간드와 인큐베이션하는 경쟁 실험을 수행함으로써 측정될 수 있다. 이들 및 기타 유용한 시험관내 검정은 당업자에게 공지되어 있다.

[0364] 본 발명을 예시하기 위해, 하기하는 실시예가 포함된다. 그러나, 이러한 실시예는 본 발명을 제한하는 것이 아니고, 단지 본 발명의 실시 방법을 제안하는 것에 불과함을 이해해야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 쉽게 변형될 수 있고, 본 발명의 화합물을 제조하는 대안적인 방법도 본 발명의 범위 내에 속한다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형, 예를 들어 간접기의 적절한 보호, 기재된 것 이외에 당업계 공지의 다른 적합한 시약의 사용, 및/또는 반응 조건의 통상적 변형을 통해 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 적용될 수 있는 것으로 인식될 것이다.

[0365] **생물학적 실시예**

[0366] JAK2의 단리된 키나제 도메인의 활성은 인간 JAK3 키나제로부터 유래된 펩티드 기질의 시험관내 인산화를 모니터링하여 측정될 수 있다 ([Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)]). 인간 JAK2 키나제 도메인은 바쿨로바이러스 발현 벡터 시스템을 이용하여 뒤에 트롬빈 절단 부위를 갖는 N-말단 His6 태그를 갖도록 발현되었다. 발현된 키나제 도메인은 진뱅크 서열 관리 번호 NP_004963.1의 번호매김에 따라 아미노산 잔기 D812-G1132로 규정된다. 재조합 DNA 전달 벡터를 BakPAK6 선형화된 DNA (클로테크 래보러토리즈, 인크.(Clontech Laboratories, Inc.), 미국 캘리포니아주 마운틴 뷰)와 함께 동시 형질감염시키고, 생성된 바이러스 원액을 표준 프로토콜로 증폭시켰다. 단백질은 ESF921 배지 (익스프레션 시스템즈 엘엘씨(Expression Systems LLC), 미국 캘리포니아주 우드랜드) 중에 2E6/mL의 세포 밀도로 성장시킨 SF9 세포에서 생성시켰고, 웨이브(Wave) 생물반응기에서 M.O.I. 1로 감염시켰다. 감염 후 제72시간에 세포를 수확하고, 활성 JAK2 효소를 감염된 세포의 용해물로부터 Ni-NTA (퀴아젠(Qiagen), 미국 캘리포니아주 발렌시아) 컬럼 크로마토그래피 및 이후 세파크릴(Sephacryl) S-200 (귀이 헬스케어(GE Healthcare), 미국 뉴저지주 피스크타웨이) 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0367] 이전의 연구는 인간 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2의 단리된 키나제 도메인이 시험관내 키나제 검정에서 펩티드 기질을 인산화한다는 것을 보여주었다 ([Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)]). 인간 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2의 촉매 활성 키나제 도메인을 인간 JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나제 도메인을 코딩하는 재조합 바쿨로바이러스 발현 벡터로 감염시킨 SF9 곤충 세포의 추출물로부터 정제하였다 (JAK1 아미노산 잔기 N852-D1154 (진뱅크 서열 관리 번호 P23458의 번호매김에 따름), JAK2 아미노산 잔기 D812-G1132 (진뱅크 서열 관리 번호 NP_004963.1의 번호매김에 따름), JAK3 아미노산 잔기 S783-S1124 (진뱅크 서열 관리 번호 P52333의 번호매김에 따름) 및 TYK2 아미노산 잔기 N873-C1187 (진뱅크 서열 관리 번호 P29597

의 번호매김에 따름)). JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나제 도메인의 활성은, 인간 JAK3 단백질 유래의 펩티드 기질의 인산화를 정량하는 것을 포함하는 수많은 직접 및 간접적인 방법으로 측정할 수 있다 ([Saltzman et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 246:627-633 (2004)]). JAK1, JAK2, JAK3 또는 TYK2 키나제 도메인의 활성을 캘리퍼 랩칩 기술을 이용하여 JAK3 유래의 펩티드의 인산화를 모니터링함으로써 시험관내 측정하였다.

[0368] **실시예 A**

[0369] JAK2 억제 측정 프로토콜

[0370] 단리된 JAK2 키나제 도메인의 활성을 캘리퍼 랩칩 기술 (캘리퍼 라이프 사이언시즈(Caliper Life Sciences), 미국 매사추세츠주 홉킨톤)을 이용하여 5-카르복시플루오레세인으로 N-말단에서 형광 표지한 JAK3 유래의 펩티드 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg- Leu-Thr-Thr)의 인산화를 모니터링하여 측정하였다. 억제 상수 (K_i)를 결정하기 위해서, 화합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, 0.2 nM의 정제된 JAK2 효소, 100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 1.5 μ M 펩티드 기질, 25 μ M ATP, 10 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT를 함유하는 키나제 반응물 50 μ l에 최종 DMSO 농도를 2%로 하여 첨가하였다. 상기 반응물을 384웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에서 22°C에서 30분 동안 인큐베이션한 후에 EDTA 함유 용액 (100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 150 mM EDTA) 25 μ l를 첨가하여 정지시켜 최종 EDTA 농도가 50 mM이 되게 하였다. 키나제 반응의 종결 후, 캘리퍼 랩칩 3000을 제조업체의 설명서에 따라 사용하여 인산화된 생성물의 비율을 전체 펩티드 기질에 대한 분수로서 결정하였다. 이어서, K_i 값을 모리슨(Morrison) 밀착 결합 모델을 이용하여 결정하였다 ([Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969)], [William, J.W. and Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)]).

[0371] **실시예 B**

[0372] JAK1 및 TYK2 억제 측정 프로토콜

[0373] 단리된 JAK1 또는 TYK2 키나제 도메인의 활성을 캘리퍼 랩칩 기술 (캘리퍼 라이프 사이언시즈, 미국 매사추세츠주 홉킨톤)을 이용하여 5-카르복시플루오레세인으로 N-말단에서 형광 표지한 JAK3 유래의 펩티드 (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr- Phe-Arg-Leu-Thr-Thr)의 인산화를 모니터링하여 측정하였다. 억제 상수 (K_i)를 결정하기 위해서, 화합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, 1.5 nM JAK1, 0.2 nM의 정제된 JAK2 또는 1 nM의 정제된 TYK2 효소, 100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 1.5 μ M 펩티드 기질, 25 μ M ATP, 10 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT를 함유하는 키나제 반응물 50 μ l에 최종 DMSO 농도를 2%로 하여 첨가하였다. 상기 반응물을 384웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에서 22°C에서 30분 동안 인큐베이션한 후에 EDTA 함유 용액 (100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 150 mM EDTA) 25 μ l를 첨가하여 정지시켜 최종 EDTA 농도가 50 mM이 되게 하였다. 키나제 반응의 종결 후, 캘리퍼 랩칩 3000을 제조업체의 설명서에 따라 사용하여 인산화된 생성물의 비율을 전체 펩티드 기질에 대한 분수로서 결정하였다. 이어서, K_i 값을 모리슨 밀착 결합 모델을 이용하여 결정하였다 ([Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969)], [William, J.W. and Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)]).

[0374] **실시예 C**

[0375] JAK3 억제 측정 프로토콜

[0376] 단리된 JAK3 키나제 도메인의 활성을 캘리퍼 랩칩 기술 (캘리퍼 라이프 사이언시즈, 미국 매사추세츠주 홉킨톤)을 이용하여 5-카르복시플루오레세인으로 N-말단에서 형광 표지한 JAK3 유래의 펩티드 (Leu-Pro-Leu-Asp-Lys-Asp-Tyr-Tyr-Val- Val-Arg)의 인산화를 모니터링하여 측정하였다. 억제 상수 (K_i)를 결정하기 위해서, 화합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, 5 nM의 정제된 JAK3 효소, 100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 1.5 μ M 펩티드 기질, 5 μ M ATP, 10 mM $MgCl_2$, 4 mM DTT를 함유하는 키나제 반응물 50 μ l에 최종 DMSO 농도를 2%로 하여 첨가하였다. 상기 반응물을 384웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에서 22°C에서 30분 동안 인큐베이션한 후에 EDTA 함유 용액 (100 mM Hepes (pH 7.2), 0.015% Brij-35, 150 mM EDTA) 25 μ l를 첨가하여 정지시켜 최종 EDTA 농도가 50 mM이 되게 하였다. 키나제 반응의 종결 후, 캘리퍼 랩칩 3000을 제조업체의 설명서에 따라 사용하여 인산화된 생성물의 비율을 전체 펩티드 기질에 대한 분수로서 결정하였다. 이어서, K_i 값을 모리슨 밀착 결합 모델을 이용하여 결정하였다 ([Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta.

185:269-296 (1969)], [William, J.W. and Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)]).

[0377] **실시예 D**

[0378] 세포-기재의 약리 검정

[0379] 화합물의 활성을 JAK2-의존적 신호전달 또는 증식을 측정하도록 디자인된 세포-기재 검정으로 측정하였다. 화합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, JAK2V617F 돌연변이체 단백질을 발현하는 Set-2 세포 (저먼 콜렉션 오브 마이 크로오가니즘즈 및 셀 컬처즈(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) (DSMZ), 독일 브라운 슈바이그)와 함께 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 웰 1개 당 최종 세포 밀도 100,000개 세포 및 최종 DMSO 농도 0.57%가 되도록 하여 1시간 동안 37°C에서 RPMI 배지 중에 인큐베이션하였다. 이어서, 메조 스케일 디스 커버리(Meso Scale Discovery) (MSD) 기술 (미국 메릴랜드주 가이더스부르크)을 제조업체의 프로토콜에 따라 이 용하여 STAT5 인산화에 대한 화합물-매개 효과를 인큐베이션된 세포의 용해물에서 측정하고, EC50 값을 결정하 였다. 대안적으로, 계열 희석된 화합물을 384웰 마이크로타이터 플레이트에서 웰 1개 당 최종 세포 밀도 2500 개 세포 및 최종 DMSO 농도 0.3%의 10% 태아 소 혈청 함유 RPMI 배지 (인비트로젠 코포레이션(Invitrogen Corp.); 미국 캘리포니아주 캘스배드) 중에 첨가하여 72시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 세포 생존율을 셀타이터-Glo(CellTiter-Glo)[®] 생존율 검정을 제조업체의 프로토콜 (프로메가(Promega), 미국 위스콘 신주 매디슨)에 따라 측정하고, EC50 값을 결정하였다.

[0380] 화합물의 활성을 TYK2-의존적 신호전달을 측정하도록 디자인된 세포-기재 검정으로 측정하였다. 화합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, NK92 세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection) (ATCC), 미국 버지니아주 마나사스)와 함께 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 웰 1개 당 최종 세포 밀도 100,000개 세포 및 최종 DMSO 농도 0.57%가 되도록 하여 RPMI 배지 중에 인큐베이션하였다. 이어서, 인간 재조합 IL-12 (알앤디 시스템즈(R&D systems), 미국 미네소타주 미네아폴리스)를 최종 농도 10 ng/mL로 하여 NK92 세포 및 화합물을 함유하는 상기 마이크로타이터 플레이트에 첨가하고, 상기 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 메조 스케일 디스커버리 (MSD) 기술 (미국 메릴랜드주 가이더스부르크)을 제조업체의 프로토콜에 따라 이용하여 STAT4 인산화에 대한 화합물-매개 효과를 인큐베이션된 세포의 용해물에서 측정하고, EC50 값을 결정 하였다.

[0381] 화합물의 활성을 JAK1 또는 JAK2-의존적 신호전달을 측정하도록 디자인된 세포-기재 검정으로 측정하였다. 화 합물을 DMSO 중에 계열 희석하고, TF-1 세포 (아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC), 미국 버지니아주 마나사스)와 함께 384웰 마이크로타이터 플레이트에서 웰 1개 당 최종 세포 밀도 100,000개 세포 및 최종 DMSO 농도 0.2%가 되도록 하여 페놀 레드, 1% 목탄/텍스트란 스트리핑 FBS, 0.1 mM NEAA, 1 mM 피루브산나트륨이 없는 OptiMEM 배지 (인비트로젠 코포레이션, 미국 캘리포니아주 칼스배드) 중에 인큐베이션하였다. 이어서, 인간 재조합 IL-6 (알앤디 시스템즈, 미국 미네소타주 미네아폴리스) 또는 EPO (인비트로젠 코포레이션, 미국 캘리포니아주 칼 스배드)를 각각 최종 농도 30 ng/mL 또는 10 유닛/mL로 하여 TF-1 세포 및 화합물을 함유하는 상기 마이크로타 이터 플레이트에 첨가하고, 상기 플레이트를 30분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 메조 스케일 디스 커버리 (MSD) 기술 (미국 메릴랜드주 가이더스부르크)을 제조업체의 프로토콜에 따라 이용하여 STAT3 또는 STAT5 인산화에 대한 화합물-매개 효과를 IL-6 또는 EPO 각각의 존재하에 인큐베이션된 세포의 용해물에서 측정 하고, EC50 값을 결정하였다.

[0382] 제조예

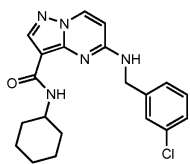
[0383] 달리 나타내지 않는 한, 하기 기재된 실시예에서 모든 온도는 섭씨 온도로 표기된다. 달리 나타내지 않는 한, 시약은 시판 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼 컴퍼니(Aldrich Chemical Company), 랜캐스터(Lancaster), TCI 또는 메이브릿지(Maybridge)로부터 구입하였고, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0384] 하기 기재된 반응은 일반적으로 무수 용매 중에서 건조 질소의 양압하에 (달리 언급되지 않는 경우) 수행되었다.

[0385] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 컬럼을 갖는 콤비플래쉬(Combiflash) 시스템 (제조업체: 텔레다인 이스코 (Teledyne Isco))에서 통상적인 실리카에서의 플래쉬 크로마토그래피 또는 C-18 컬럼에서의 역상 HPLC 크로마토 그래피로 용출액으로서 0.1% 트리플루오로아세트산 (TFA) 또는 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴/물을 사 용하여 수행하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 400 MHz 또는 500 MHz에서 작동하는 브루커(Bruker) 기기에서 기록하였 다. ¹H NMR 스펙트럼은 참고 표준물질로서 테트라메틸실란 (0.00 ppm)을 이용하여 CDCl₃ 또는 d₆-DMSO 용액

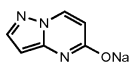
(ppm으로 기록)으로서 획득하였다. 다중 피크가 기록되는 경우, 하기 약어를 사용하였다: s (단일선), d (이중선), t (삼중선), m (다중선), br (광폭), dd (이중선의 이중선), dt (삼중선의 이중선). 커플링 상수 (J)가 주어지는 경우, 이것은 헤르쯔 (Hz)로 보고하였다.

[0386] 실시예 1



[0387]

[0388] 5-(3-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



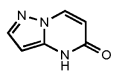
[0389]

[0390] 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트

[0391] 에탄올 (170 mL, 5.0 당량) 중 3-아미노피라졸 (9.38 g, 0.11 mM, 1.0 당량), 1,3-디메틸우라실 (14.7 g, 0.11 mM, 1.0 당량) 및 21% 나트륨 에톡시드의 기계적으로 교반된 혼합물을 환류시키기까지 가열하였다. 수 분 이내에, 커다란 침전물이 형성되었다. 1시간 동안 환류시킨 후, 1,3-디메틸우라실은 박층 크로마토그래피 (tlc) (92:8 디클로로메탄 (디클로로메탄):MeOH)에서 더이상 검출되지 않았다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 여과하여 차가운 에탄올로 세척하고 진공 건조시켜서 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트 13.47 g (95%)을 획득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 136.0; ¹H NMR

[0392] (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.0 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 5.65 (d, 1H), 5.37 (d, 1 H).



[0393]

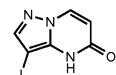
[0394] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온

[0395] 나트륨 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-올레이트 (13.47 g)를 아세트산 500 mL 및 물 100 mL 중에 용해하여 15분 동안 교반한 후에 진공하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔류물을 9:1 디클로로메탄:메탄올 300 mL 중에 현탁하고, 실리카 겔을 통해 진공 여과하여 아세트산나트륨을 제거하였다. 실리카 겔 패드를 추가의 디클로로메탄:메탄올 용액 700 mL로 세척하였다. 합한 디클로로메탄:메탄올 용액을 건조될 때까지 농축시켰다. 고체 생성물을 1:1 헥산:디클로로메탄 중에 현탁하고 여과하여 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온 9.9 g (85%)을 획득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 136.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.1

[0396] (s 광폭, 교환가능함, 1 H), 8.47 (d, 1 H, J=7.9), 7.75 (d, 1 H, J=1.9), 5.94 (d, 1H, J=7.5),

5.81 (d, 1 H, J=1.7).



[0397]

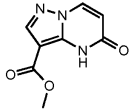
[0398] 3-요오도피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온

[0399] 피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온 (1.0 g, 7.4 mM, 1.0 당량) 및 N-요오도숙신이미드 (1.67 g, 7.4 mM, 1.0 당량)를 DMF 20 mL와 합하고, 약간 가운시켰다. 수 분 이내에 커다란 침전물이 형성되었다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 더 주위 온도에서 교반한 후에 빙수조에서 냉각시키고 여과하였다. 수집된 고체를 디클로로메탄 20 mL로 세척하고 공기 건조시켜서 3-요오도피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온 1.66 g (86%)을 획득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 262.2; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.1 (s, 1 H), 8.5 (d, 1 H, J=7.6), 7.84 (s, 1 H), 6.01 (d, 1 H, J=7.1).

[0400]



[0401]

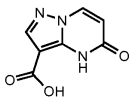
[0402] 메틸 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트

[0403] 3-요오도피라졸로[1,5-a]피리미딘-5(4H)-온 (1.5 g, 5.7 mM, 1.0 당량), 아세트산팔라듐 (0.27 g, 1.2 mM, 0.2 당량), 트리에틸아민 (2.3 mL, 17 mM, 3.0 당량) 및 메탄올 75 mL의 혼합물을 교반하여 진공하에 2회 탈기 (질소 브레이크 포함)시킨 후에 별론하에 일산화탄소로 덮었다. 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 55°C로 가열하였다. TLC (95:5 디클로로메탄:메탄올)에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물로부터 재결정화하고 여과하여 메틸 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 0.81 g (73%)을 수득하였고, 이것은 HPLC에서 97.6% 순수하였다.

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.0 (br s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H).

[0404]



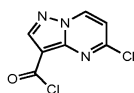
[0405]

[0406] 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산

[0407] 메틸 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (0.75 g 3.89 mM, 1.0 당량), 수산화리튬 (0.466 g, 19.4 mM, 5.0 당량) 및 물 20 mL의 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 아세트산 (5 mL)을 첨가하고, 침전된 고체를 진공 여과로 수집하여 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 0.65 g (93%)을 수득하였다.

[0408]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.5 (br s, 1 H), 11.3 (br s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H).

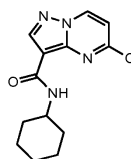


[0409]

[0410] 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드

[0411] 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (371 mg, 2.1 mM, 1.0 당량), 옥시염화인 (20 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.2 mL, 6.9 mM, 3.3 당량)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 취하여 다시 3회 농축시켰다. 잔류물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 디클로로메탄 층을 황산나트륨으로 건조시키고 실리카 겔 층을 통해 진공 여과하고 농축시켜서 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 390 mg (87%)을 황색 고체로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0412]



[0413] 5-클로로-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

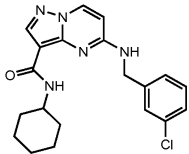
[0414] 디클로로메탄 15 mL 중 조 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (200 mg, 0.9 mM, 1.0

당량)의 교반된 용액에 시클로헥실아민 (400 μ l, 4.0 mM, 4 당량)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후에 아세트산 0.4 mL로 퀸칭(quenching)시켰다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 물 및 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 디클로로메탄 상을 농축시키고, 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 크로마토그래피 (97:3 디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 5-클로로-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 310 mg (100%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 279.1;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.66 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 7.47 (d (광폭, 교환가능함) 1 H), 6.93 (d, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 2.02 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.62 (m, 1 H), 1.40 (m, 5 H).

[0415]



[0416]

5-(3-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0417]

5-클로로-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (28 mg, 0.09 mM, 1.0 당량), 3-클로로벤질아민 (28 mg, 0.18 mM, 2.0 당량), N,N-디소프로필에틸아민 (26 mg, 0.18 mM, 2.0 당량) 및 에탄올 2 mL의 용액을 120°C에서 10분 동안 극초단파 처리하였다. TLC (95:5 디클로로메탄:메탄올)에서는 반응이 완료된 것으로 나타났다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 결정질 생성물을 여과로 수집하여 차가운 에탄올로 세척하고 공기 건조시켜서 5-(3-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 29.7 mg (77%)을 수득하였다.

[0418]

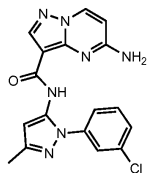
LCMS (ESI) m+H = 384.2; ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 8.61 (중첩 d 및 t, 2 H), 8.06 (s, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.4-7.25 (m, 4 H), 6.49 (d, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 1.75-1.5 (m, 5 H), 1.4-0.8 (m, 5 H).

[0419]

실시예 2

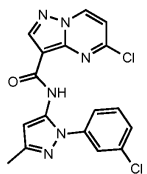
[0420]



[0421]

5-아미노-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0422]



[0423]

5-클로로-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0424]

5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (150 mg, 0.69 mM, 1.0 당량), 1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 (140 mg, 0.69 mM, 1.0 당량, 미국 오하이오주 신시나티 소재의 엔아민, 리미티드 (Enamine, Ltd)가 시판함, 카탈로그 번호 EN300-02447), N,N-디소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.0 mM, 1.0 당량) 및 디클로로메탄 15 mL의 용액을 주위 온도에서 3일 동안 교반하였다. 상기 반응물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하였다. 디클로로메탄 상을 황산나트륨에서 건조시키고 실리카 겔을 통해 진공 여과하였다. 실리카 겔 패드를 95:5 디클로로메탄:메탄올로 세척하였다. 합한 여액을 농축시켜 5-클로로-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 250 mg (93%)을 수득하였고, 이것은 HPLC에서 74% 순수하였고 추가의 정제 없이 사용하였다.

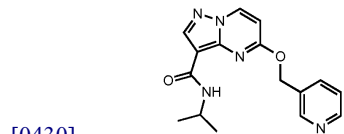
[0425]

[0426] LCMS (ESI) m+H = 387.2, (2개의 염소 동위원소 패턴).

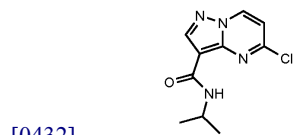
[0427] 74% 순수한 5-클로로-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 (55 mg, 0.14 mM, 1.0 당량) 및 진한 수산화암모늄 3 mL의 혼합물을 밀폐시켜 극초단파 반응기에서 105°C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 침전된 생성물을 여과로 수집하여 5-아미노-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 25 mg (48%)을 수득하였고, 이것을 아세토니트릴/물 (0 → 60 구배, 0.1% TFA)을 사용한 C-18에서의 역상 크로마토그래피로 정제하고 동결 건조시켰다.

[0428] LCMS (ESI) m+H = 368.3 (1개의 염소 동위원소 패턴), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.94 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.44 (d, 1H), 6.89 (br s, 1 H), 6.40 (중첩 d 및 s, 2 H), 2.26 (s, 3 H).

[0429] 실시예 3



[0431] N-이소프로필-5-(피리딘-3-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드



[0433] 5-클로로-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드

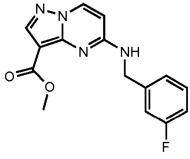
[0434] 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2.0 g, 10 mM, 1.0 당량), 옥시염화인 (300 mM, 30 당량) 30 mL 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (8 mL, 40 mM, 4 당량)의 혼합물을 교반하에 환류시까지 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 갈색 오일을 디클로로메탄 중에 취하고 이소프로필아민 (3 mL, 30 mM, 3 당량)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 실리카 겔 패드를 통해 진공 여과하였다. 여액을 농축 및 건조시키고, 결정화된 생성물을 여과로 수집하여 5-클로로-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 2.31 g (90%)을 수득하였다.

[0435] LCMS (ESI) m+H = 239.1 (단일 염소화 동위원소 패턴) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.33 (d, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 4.09 (m, 1 H), 1.20 (d, 6 H).

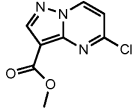
[0436] DMF 0.8 mL 중 3-피리딜카르비놀 (17.6 mg, 0.16 mM, 1.5 당량)의 탈기된 용액에 리튬 헥사메틸디실라지드 (215 μl, 0.22 mM, 2.0 당량) 1 mL 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 교반한 후에 DMF 1 mL 중 5-클로로-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 (25.7 mg, 0.11 mM, 1.0 당량)의 교반된 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC (5%→30% 아세토니트릴/물, 0.1% 포름산)로 정제하고 생성물을 동결건조시켜서 N-이소프로필-5-(피리딘-3-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 22.7 mg (68%)을 수득하였다.

[0437] LCMS (ESI) m+H = 312.2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.09 (d, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.59 (dd, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.45 (dd 2 H), 6.81 (d, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 1.19 (d, 6 H).

[0438] 실시예 4



[0439]
[0440] 메틸 5-(3-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트



[0441]
[0442] 메틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트

[0443] 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (151 mg, 0.84 mM, 1.0 당량), 옥시염화인 (20 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (440 μ l, 2.5 mM, 3.0 당량)의 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 주위 온도로 냉각시킨 후에 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 20 mL 중에 용해하여 30분 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 실리카 겔 패드를 통해 여과하고 농축시켜서 메틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 160 mg (90%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 212.2, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

[0444] 9.34 (d, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 3.83 (s, 3 H).

[0445] 메틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (240 mg, 1.1 mM, 1.0 당량), 3-플루오로벤질아민 (200 μ l, 2.0 mM, 2.0 당량), 에탄올 30 mL 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 mM, 2 당량) 400 μ l의 용액을 합하고 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시켜 생성물을 여과로 수집하고 차가운 에탄올로 세척하여 메틸 5-(3-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 271 mg (80%)을 수득하였다.

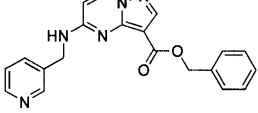
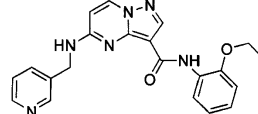
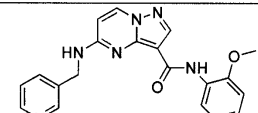
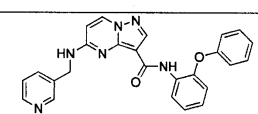
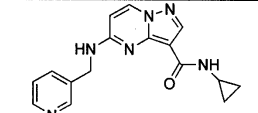
LCMS (ESI) m+H = 301.2, ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.56 (d, 1 H), 8.41 (m 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.35 (m, 3 H),

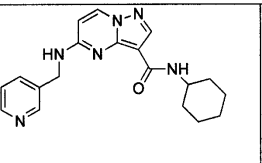
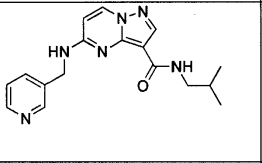
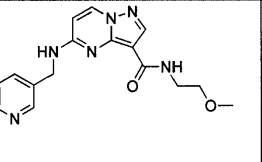
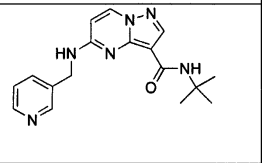
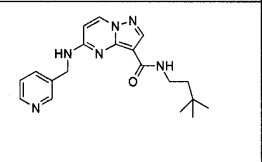
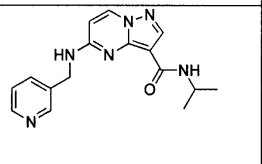
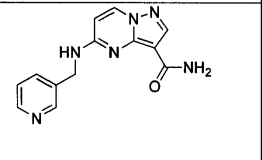
[0446] 7.08 (td, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 3.74 (s, 3 H).

[0447] 표 1에 나타난 실시예 5 내지 221을 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.

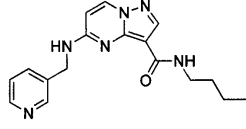
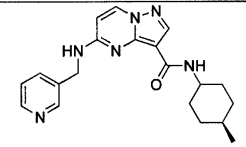
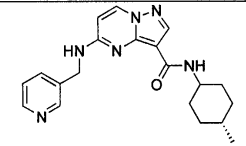
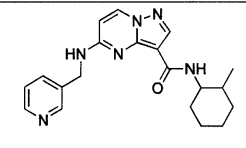
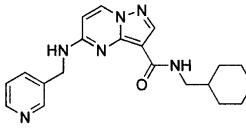
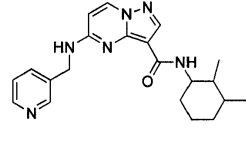
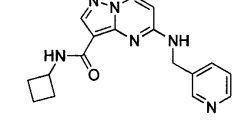
표 1

실시예 번호	구조	명칭	CMS, M+H/1
5		벤질 5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트	360.2
6		N-(2-에톡시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	389.2
7		N-(2-메톡시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	375.1
8		N-(2-페녹시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	437.1
9		N-시클로프로필-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	309.2

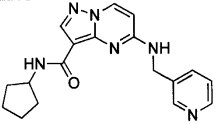
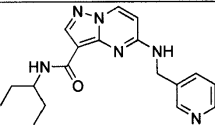
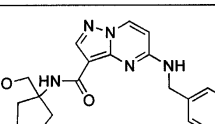
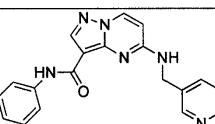
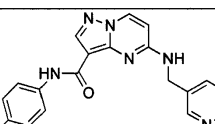
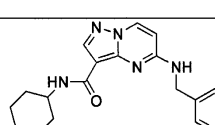
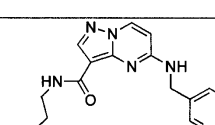
[0448]

10		<p>N-시클로헥실-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	351.2
11		<p>N-이소부틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	325.2
12		<p>N-(2-메톡시에틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	327.2
13		<p>N-tert-부틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	325.2
14		<p>N-(3,3-디메틸부틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	353.5
15		<p>N-이소프로필-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	311.2
16		<p>5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	269.1

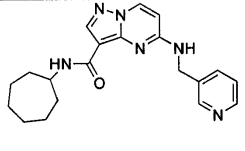
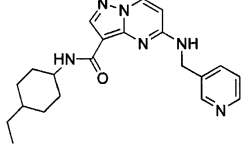
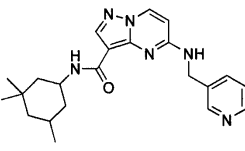
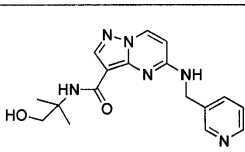
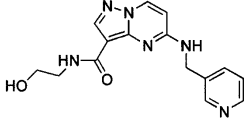
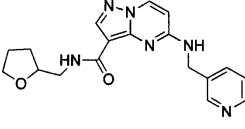
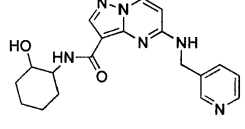
[0449]

17		<p>N-부틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	325.2
18		<p>N-(4-메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	365.3
19		<p>N-(4-메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	365.3
20		<p>N-(2-메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	365.3
21		<p>N-(시클로헥실메틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	365.3
22		<p>N-(2,3-디메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	379.3
23		<p>N-시클로부틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	323.2

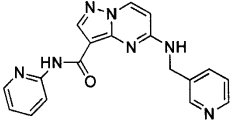
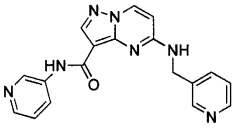
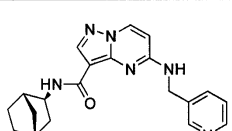
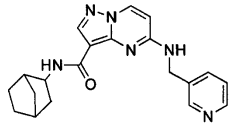
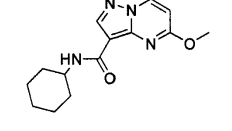
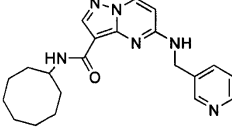
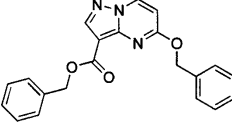
[0450]

24		N-시클로펜틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	337.2
25		N-(펜탄-3-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	339.2
26		N-(1-(히드록시메틸)시클로펜틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	367.2
27		N-페닐-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	345.2
28		5-(피리딘-3-일메틸아미노)-N-p-톨릴피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	359.2
29		N-(4-tert-부틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	407.3
30		N-옥틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	381.3

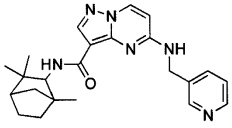
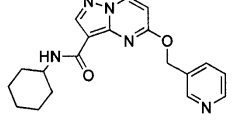
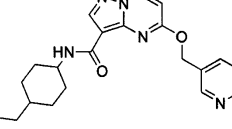
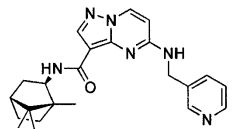
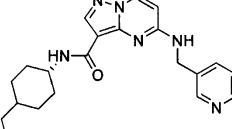
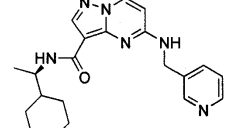
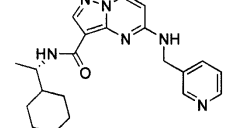
[0451]

31		<p>N-시클로헵틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	365.3
32		<p>N-(4-에틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.3
33		<p>5-(피리딘-3-일메틸아미노)-N-(3,3,5-트리메틸시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	393.3
34		<p>N-(1-히드록시-2-메틸프로판-2-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	341.2
35		<p>N-(2-히드록시에틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	313.2
36		<p>5-(피리딘-3-일메틸아미노)-N-((테트라히드로푸란-2-일)메틸)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	353.2
37		<p>N-(2-히드록시시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	367.3

[0452]

38		<p>N-(피리딘-2-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	346.2
39		<p>N-(피리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	346.3
40		<p>N-((1S,2S,4R)-비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	363.2
41		<p>N-(비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	363.2
42		<p>N-시클로헥실-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	275.2
43		<p>N-시클로옥틸-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.3
44		<p>벤질 5-(벤질옥시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트</p>	360.2

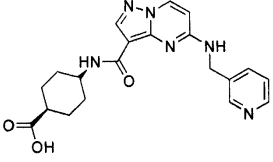
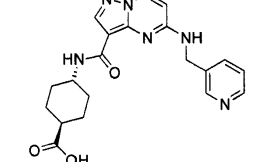
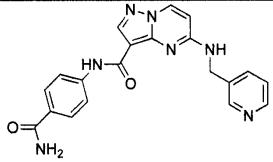
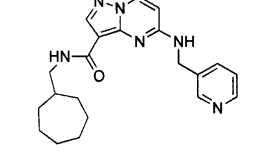
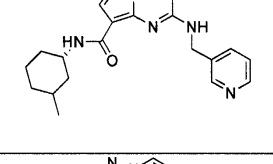
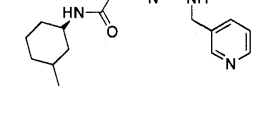
[0453]

45		<p>5-(피리딘-3-일메틸아미노)-N-(1,3,3-트리메틸비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	405.4
46		<p>N-시클로헥실-5-(피리딘-3-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	352.2
47		<p>N-(4-에틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메톡시)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	380.4
48		<p>5-(피리딘-3-일메틸아미노)-N-((1R,2R,4R)-1,7,7-트리메틸비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	405.3
49		<p>N-(4-에틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.4
50		<p>(R)-N-(1-시클로헥실에틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.3
51		<p>(S)-N-(1-시클로헥실에틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.4

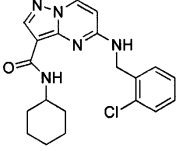
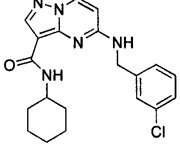
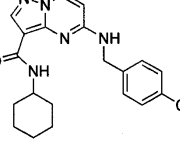
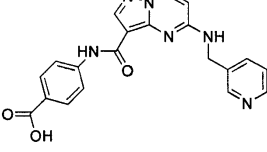
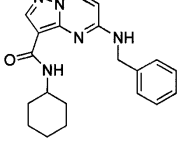
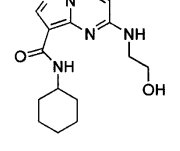
[0454]

52		N-(4-에틸시클로헥실)-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	303.2
53		N-(피페리딘-1-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	352.2
54		N-(4-에틸페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	373.2
55		N-(4-시클로헥실페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	427.2
56		N-((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	367.2
57		메틸 4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)벤조에이트	403.2

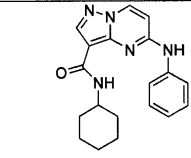
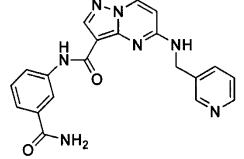
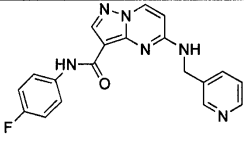
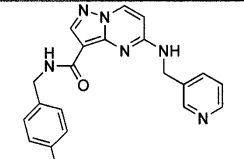
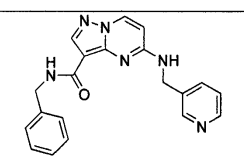
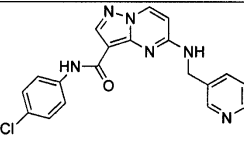
[0455]

58		(1R,4R)-4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥산 카르복실산	395.2
59		(1R,4R)-4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥산 카르복실산	395.2
60		N-(4-카르바모일페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	388.2
61		N-(시클로헵틸메틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	379.3
62		N-((1S)-3-메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	365.3
63		N-((1S)-3-메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	365.3

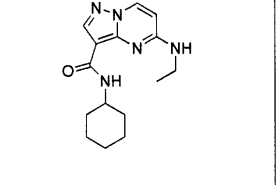
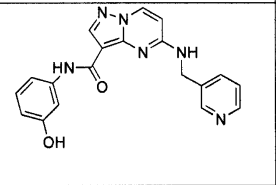
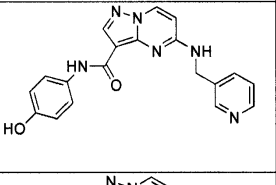
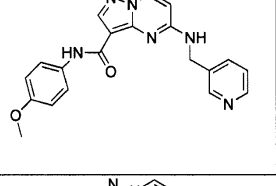
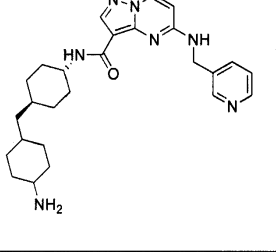
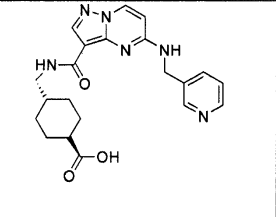
[0456]

64		5-(2-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	384.2
65		5-(3-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	384.2
66		5-(4-클로로벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	384.2
67		4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)벤조산	389.2
68		5-(벤질아미노)-N-시클로헥실피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	350.2
69		N-시클로헥실-5-(2-히드록시에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	304.2

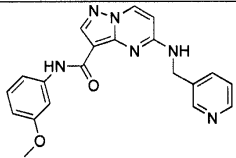
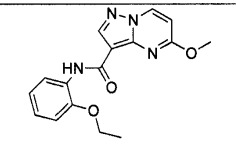
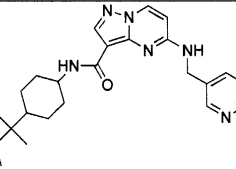
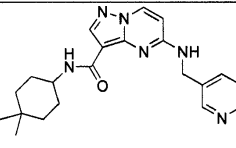
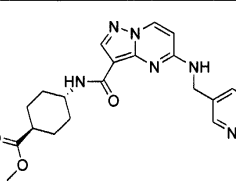
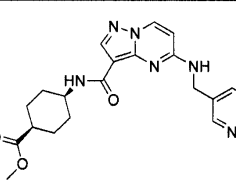
[0457]

70		<p>N-시클로헥실-5-(페닐아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	336.2
71		<p>N-(3-(4-아미노피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	388.2
72		<p>N-(4-(4-플루오로페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	363.2
73		<p>N-(4-(4-메틸벤질)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	373.2
74		<p>N-벤질-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	359.2
75		<p>N-(4-(4-클로로페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.2

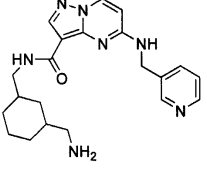
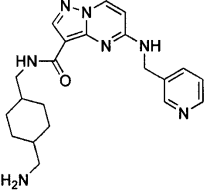
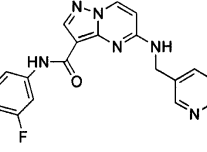
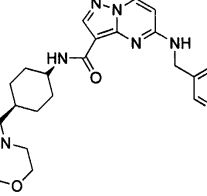
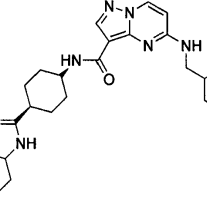
[0458]

76		<p>N-시클로헥실-5-(에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	288.2
77		<p>N-(3-히드록시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	361.2
78		<p>N-(4-히드록시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	361.2
79		<p>N-(4-메톡시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	375.2
80		<p>N-((1R,4R)-4-((4-아미노시클로헥실)메틸)시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	462.3
81		<p>(1S,4S)-4-((5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)메틸)시클로헥산카르복실산</p>	409.2

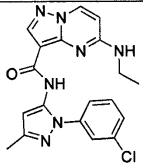
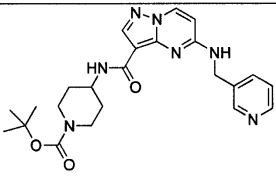
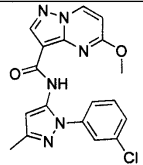
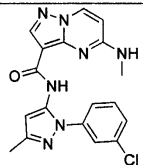
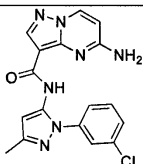
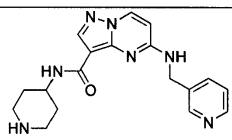
[0459]

82		<p>N-(3-메톡시페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	375.2
83		<p>N-(2-에톡시페닐)-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	313.2
84		<p>N-(4-tert-펜틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	421.3
85		<p>N-(4,4-디메틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.3
86		<p>(1R,4R)-메틸 4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥산카르복실레이트</p>	409.2
87		<p>(1S,4S)-메틸 4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)시클로헥산카르복실레이트</p>	409.4

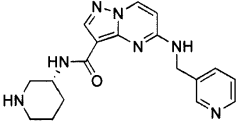
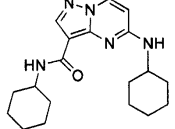
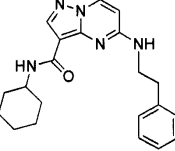
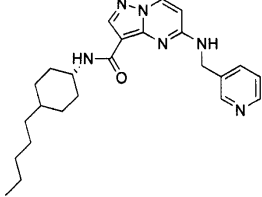
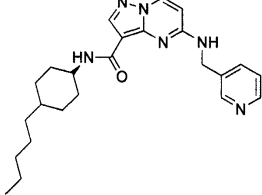
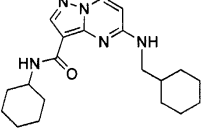
[0460]

88		<p>N-((3-(아미노메틸)시클로헥실)메틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	394.3
89		<p>N-((4-(아미노메틸)시클로헥실)메틸)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	394.0
90		<p>N-(3-플루오로페닐)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	363.2
91		<p>N-((1R,4R)-4-(모르폴린-4-카르보닐)시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	464.2
92		<p>N-((1R,4R)-4-(시클로헥실카르바모일)시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	476.3

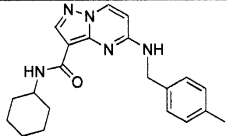
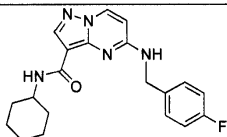
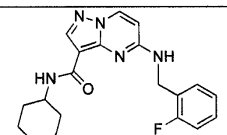
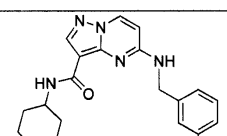
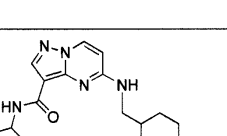
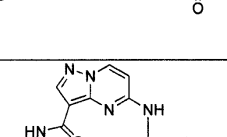
[0461]

93		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	396.2
94		<p>tert-부틸 4-(5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트</p>	452.3
95		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-메톡시피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	383.2
96		<p>N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	382.2
97		<p>5-아미노-N-(1-(3-클로로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	368.2
98		<p>N-(피페리딘-4-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	352.2

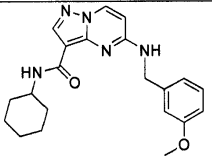
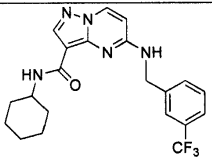
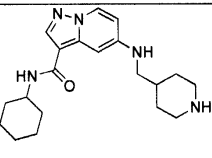
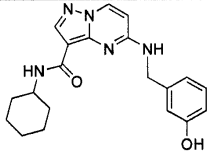
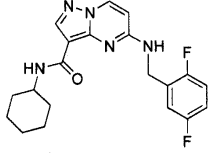
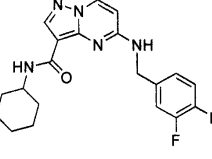
[0462]

99		(R)-N-(피페리딘-3-일)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	352.2
100		N-시클로헥실-5-(시클로헥실아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	342.3
101		N-시클로헥실-5-(페닐메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	364.3
102		N-(4-펜틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	421.3
103		N-(4-펜틸시클로헥실)-5-(피리딘-3-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	421.3
104		N-시클로헥실-5-(시클로헥실메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	356.3

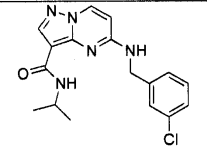
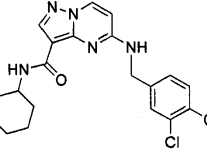
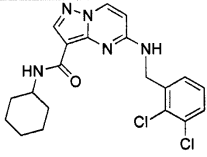
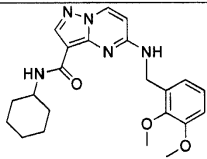
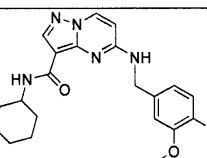
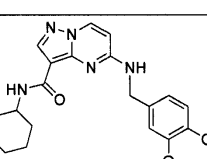
[0463]

105		<p>N-시클로헥실-5-(4-메틸벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	364.3
106		<p>N-시클로헥실-5-(4-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	368.2
107		<p>N-시클로헥실-5-(2-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	368.2
108		<p>N-시클로헥실-5-(3-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	368.2
109		<p>tert-부틸 4-((3-(시클로헥실카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트</p>	457.3
110		<p>N-시클로헥실-5-(2,4-디플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	386.2

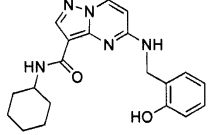
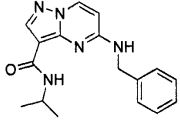
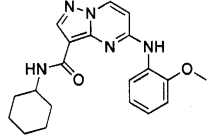
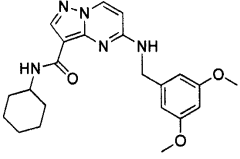
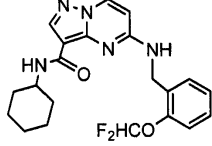
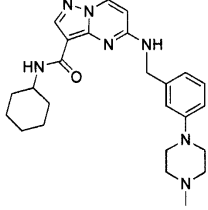
[0464]

111		<p>N-시클로헥실-5-(3-메톡시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	380.3
112		<p>N-시클로헥실-5-(3-(트리플루오로메틸)벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	418.2
113		<p>N-시클로헥실-5-(피페리딘-4-일메틸아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	357.3
114		<p>N-시클로헥실-5-(3-히드록시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	366.2
115		<p>N-시클로헥실-5-(2,5-디플루오로벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	386.2
116		<p>N-시클로헥실-5-(3,4-디플루오로벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	386.2

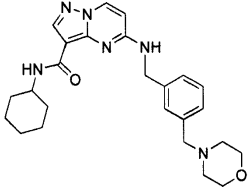
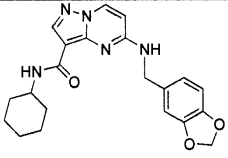
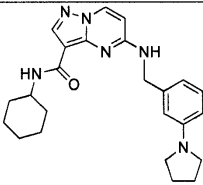
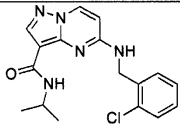
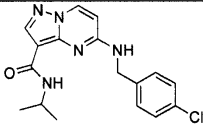
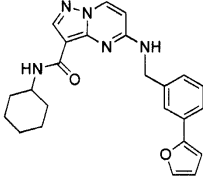
[0465]

117		5-(3-클로로벤질아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	344.2
118		N-시클로헥실-5-(3,4-디클로로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	418.1
119		N-시클로헥실-5-(2,3-디클로로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	418.1
120		N-시클로헥실-5-(2,3-디메톡시벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	410.2
121		N-시클로헥실-5-(3,4-디메톡시벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	410.2
122		N-시클로헥실-5-(4-히드록시-3-메톡시벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	396.2

[0466]

123		<p>N-시클로헥실-5-(2- 히드록시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	366.2
124		<p>5-(벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	310.2
125		<p>N-시클로헥실-5-(2- 메톡시페닐아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	366.2
126		<p>N-시클로헥실-5-(3,5- 디메톡시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	410.2
127		<p>N-시클로헥실-5-(2- (디플루오로메톡시)벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	416.2
128		<p>N-시클로헥실-5-(3-(4- 메틸피페라진-1- 일)벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	448.3

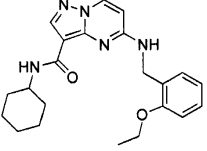
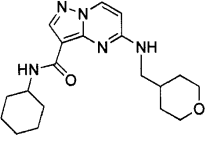
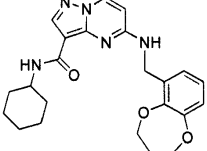
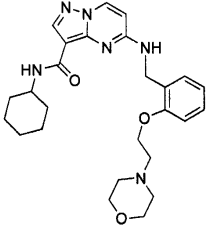
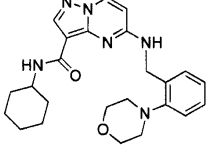
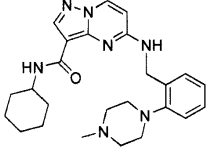
[0467]

129		<p>N-시클로헥실-5-(3-((모르폴리노메틸)벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	449.3
130		<p>5-(벤조[d][1,3]다옥솔-5- 일메틸아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	394.2
131		<p>N-시클로헥실-5-(3- (피롤리딘-1- 일)벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	419.3
132		<p>5-(2-클로로벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	344.2
133		<p>5-(4-클로로벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	344.2
134		<p>N-시클로헥실-5-(3-(푸란- 2- 일)벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	416.2

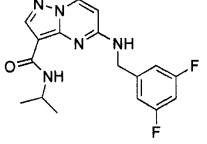
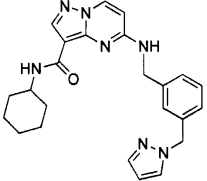
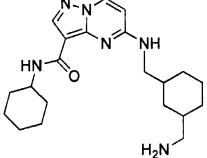
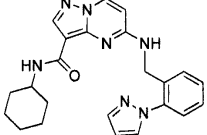
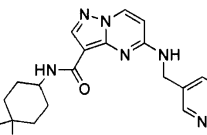
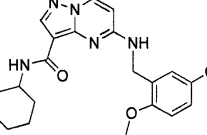
[0468]

135		N-시클로헥실-5-(3,5- 디플루오로벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드	386.2
136		N-시클로헥실-5-(2- (트리플루오로메톡시) 벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	434.2
137		N-시클로헥실-5-(3,5- 디클로로벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드	418.1
138		N-시클로헥실-5-(2,6- 디플루오로벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드	386.2
139		N-시클로헥실-5-(2,3- 디플루오로벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드	386.2
140		N-이소프로필-5- (페닐아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	296.2
141		5-(3-플루오로벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	328.2

[0469]

142		<p>N-시클로헥실-5-(2-에톡시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	394.3
143		<p>N-시클로헥실-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	358.3
144		<p>N-시클로헥실-5-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)메틸아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	422.2
145		<p>N-시클로헥실-5-(2-(2-모르폴리노에톡시)벤질아미노) 피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	479.3
146		<p>N-시클로헥실-5-(2-모르폴리노벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	435.3
147		<p>N-시클로헥실-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	448.3

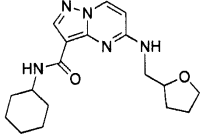
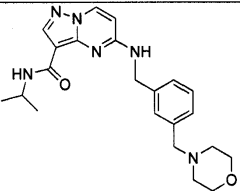
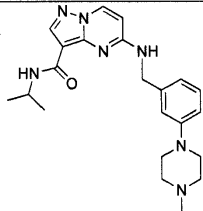
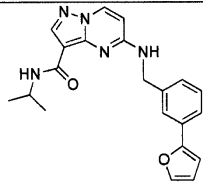
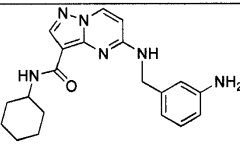
[0470]

148		<p>5-(3,5- 디플루오로벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	346.2
149		<p>5-(3-((1H-피라졸-1- 일)메틸)벤질아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	430.2
150		<p>5-(3- (아미노메틸)시클로헥실) 메틸 아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	385.2
151		<p>5-(2-(1H-피라졸-1- 일)벤질아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	416.2
152		<p>N-(4,4- 디플루오로시클로헥실)-5- (피리딘-3- 일메틸아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사미드</p>	387.1
153		<p>N-시클로헥실-5-(2,5- 디메톡시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복사미드</p>	410.2

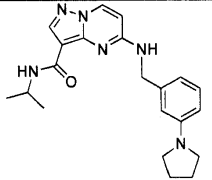
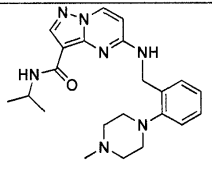
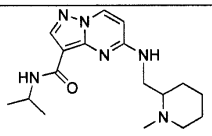
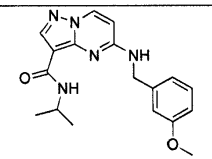
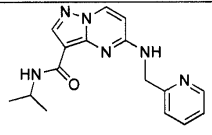
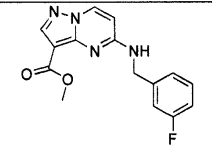
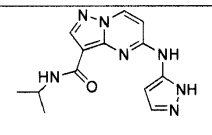
[0471]

154		<p>N-시클로헥실-5-(3-(디메틸아미노)벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	393.2
155		<p>5-(시클로헥틸메틸아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	370.2
156		<p>N-시클로헥실-5-(3-((4- 메틸피페리딘-1- 일)메틸)벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	461.3
157		<p>5-(2,5- 디플루오로벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	346.1
158		<p>N-이소프로필-5-(2- 메톡시벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	340.2
159		<p>N-시클로헥실-5-(2-(2- 메틸-1H-이미다졸-1- 일)벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	430.2

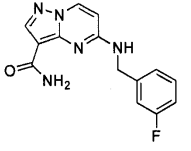
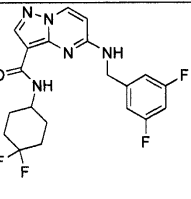
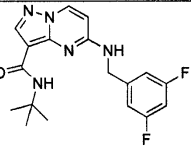
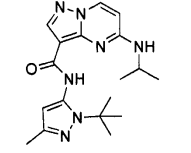
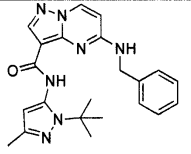
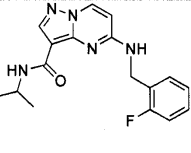
[0472]

160		<p>N-시클로헥실-5- ((테트라히드로푸란-2- 일)메틸아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사아미드</p>	344.2
161		<p>N-이소프로필-5-(3- (모르폴리노메틸)벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복사아미드</p>	409.2
162		<p>N-이소프로필-5-(3-(4- 메틸피페라진-1- 일)벤질아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사아미드</p>	408.3
163		<p>5-(3-(푸란-2- 일)벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사아미드</p>	376.2
164		<p>5-(3-아미노벤질아미노)-N- 시클로헥실피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복사아미드</p>	365.2

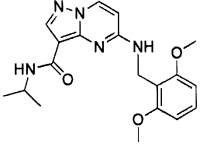
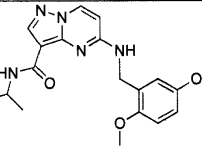
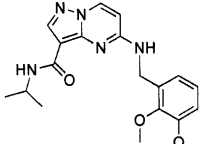
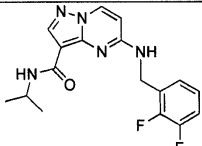
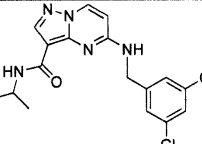
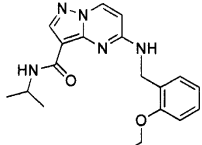
[0473]

165		<p>N-이소프로필-5-(3-(피롤리딘-1-일)벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	379.2
166		<p>N-이소프로필-5-(2-(4-메틸피페라진-1-일)벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	408.2
167		<p>N-이소프로필-5-((1-메틸피페리딘-2-일)메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	331.2
168		<p>N-이소프로필-5-(3-메톡시벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	340.1
169		<p>N-이소프로필-5-(피리딘-2-일메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	311.1
170		<p>메틸 5-(3-플루오로벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트</p>	301.1
171		<p>5-(1H-피라졸-5-일아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	286.1

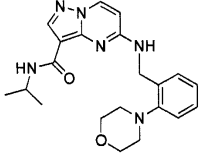
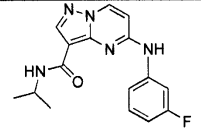
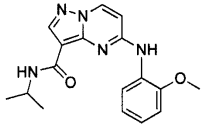
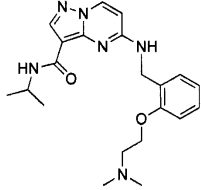
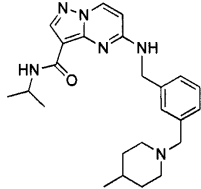
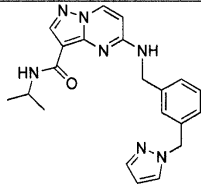
[0474]

172		<p>5-(3-플루오로벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	286.1
173		<p>5-(3,5-디플루오로벤질아미노)-N- (4,4-디플루오로시클로헥실) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	422.2
174		<p>N-tert-부틸-5-(3,5- 디플루오로벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	360.2
175		<p>N-tert-부틸-5-(3,5- 디플루오로벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	356.2
176		<p>5-(벤질아미노)-N-(1-tert- 부틸-3-메틸-1H-피라졸-5- 일)피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복스아미드</p>	404.2
177		<p>5-(2-플루오로벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	328.1

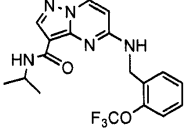
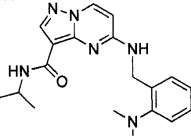
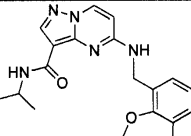
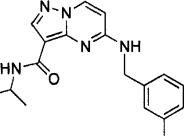
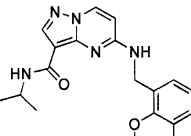
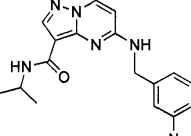
[0475]

178		5-(2,6-디메톡시벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	370.2
179		5-(2,5-디메톡시벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	370.2
180		5-(2,3-디메톡시벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	370.2
181		5-(2,3- 디플루오로벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	346.1
182		5-(3,5-디클로로벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	378.1
183		5-(2-에톡시벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드	354.2

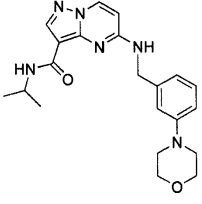
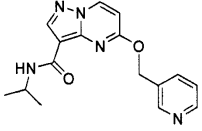
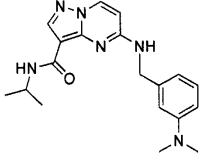
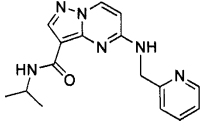
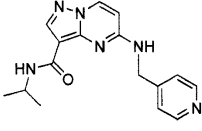
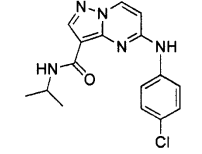
[0476]

184		<p>N-이소프로필-5-(2- 모르폴리노벤질아미노) 피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	395.2
185		<p>5-(3-플루오로페닐아미노)- N-이소프로필피라졸로 [1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	314.1
186		<p>N-이소프로필-5-(2- 메톡시페닐아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	326.1
187		<p>5-(2-(2- (디메틸아미노)에톡시) 벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로 [1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	397.2
188		<p>N-이소프로필-5-(3-((4- 메틸피페리딘-1- 일)메틸)벤질아미노)피라졸로 [1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	421.2
189		<p>5-(3-((1H-피라졸-1- 일)메틸)벤질아미노)-N- 이소프로필피라졸로 [1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	390.2

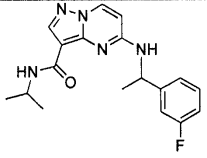
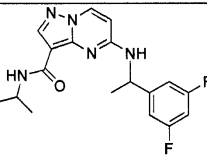
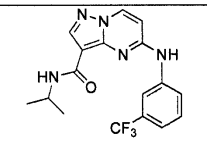
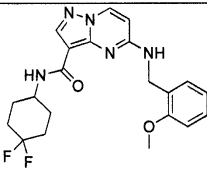
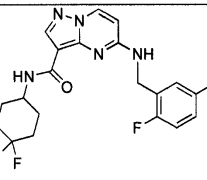
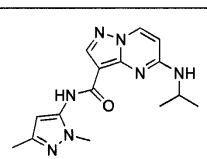
[0477]

190		<p>N-이소프로필-5-(2-(트리플루오로메톡시)벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	394.1
191		<p>5-(2-(디메틸아미노)벤질아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	353.2
192		<p>5-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)메틸아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	382.2
193		<p>메틸 3-((3-(이소프로필카르바모일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-5-일아미노)메틸)벤조에이트</p>	368.2
194		<p>5-((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	368.2
195		<p>N-이소프로필-5-(3-(피페리딘-1-일)벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	393.2

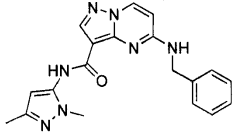
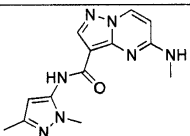
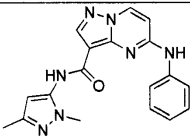
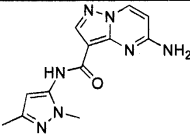
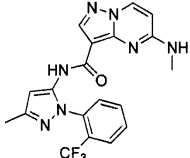
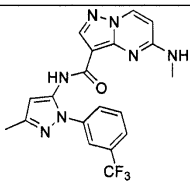
[0478]

196		<p>N-이소프로필-5-(3- 모르폴리노벤질아미노) 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복스아미드</p>	395.2
197		<p>N-이소프로필-5-(피리딘-3- 일메톡시)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	312.2
198		<p>5-(3- (디메틸아미노)벤질아미노)- N-이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	353.2
199		<p>N-이소프로필-5-(피리딘-2- 일메틸아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	311.2
200		<p>N-이소프로필-5-(피리딘-4- 일메틸아미노)피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	311.2
201		<p>5-(4-클로로페닐아미노)-N- 이소프로필피라졸로[1,5- a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	330.2

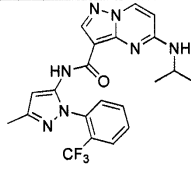
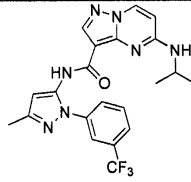
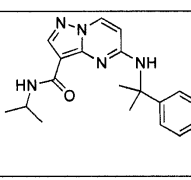
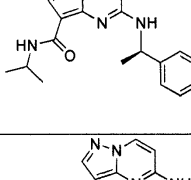
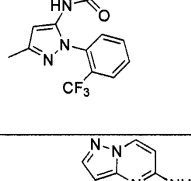
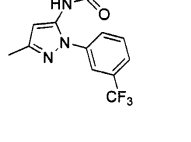
[0479]

202		<p>5-(1-(3-플루오로페닐)에틸아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	342.2
203		<p>5-(1-(3,5-디플루오로페닐)에틸아미노)-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	360.2
204		<p>N-이소프로필-5-(3-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	364.2
205		<p>N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-(2-메톡시벤질아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	416.2
206		<p>5-(2,5-디플루오로벤질아미노)-N-(4,4-디플루오로시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	422.2
207		<p>N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(이소프로필아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드</p>	314.1

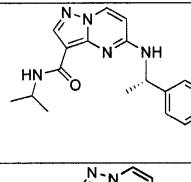
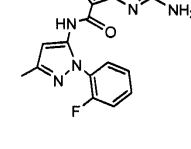
[0480]

208		5-(벤질아미노)-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	362.2
209		N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	286.1
210		N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-5-(페닐아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	348.2
211		5-아미노-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	272.1
212		5-(이소프로필아미노)-N-(3-메틸-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	444.2
213		N-이소프로필-5-(2-페닐프로판-2-일아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	338.2

[0481]

214		(R)-N-이소프로필-5-(1-페닐에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	324.2
215		5-아미노-N-(3-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	402.1
216		5-아미노-N-(3-메틸-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	402.1
217		(S)-N-이소프로필-5-(1-페닐에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	324.2
218		5-(이소프로필아미노)-N-(3-메틸-1-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	444.2
219		N-이소프로필-5-(2-페닐프로판-2-일아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	338.2

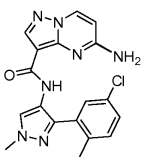
[0482]

220		(R)-N-이소프로필-5-(1-페닐에틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	324.2
221		5-아미노-N-(1-(2-플루오로페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	353.1

[0483]

[0484]

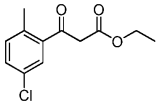
실시예 222



[0485]

[0486]

5-아미노-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



[0487]

[0488]

에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-옥소프로파노에이트

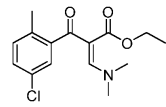
[0489]

테트라히드로푸란 (30 mL) 중 5-클로로-2-메틸벤조산 (4.85 g, 28.4 mmol)의 교반 중인 용액에 N,N-카르보닐디이미다졸 (4.87 g, 30.0 mmol, 1.06 당량)을 첨가하였다. 30분 후에, 상기 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 칼륨 에틸 말로네이트 (11.61 g, 68.22 mmol, 2.40 당량) 및 염화마그네슘 (3.27 g, 34.3 mmol, 1.21 당량)의 현탁액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50°C에서 가열하였다. 10시간 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 에틸 3-(5-클로로-2-메톡시페닐)-3-옥소프로파노에이트 8.07 g (118%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0490]

LCMS (ESI) m+H = 241.2

[0491]



[0492]

에틸 2-(5-클로로-2-메틸벤조일)-3-(디메틸아미노)아크릴레이트

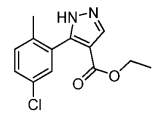
[0493]

1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (10.0 mL, 75.3 mmol, 2.6 당량) 중 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-옥소프로파노에이트 (28.4 mmol)의 용액을 90°C에서 가열하였다. 3시간 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0%→80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-(5-클로로-2-메틸벤조일)-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 2.87 g (34%)을 수득하였다.

[0494]

LCMS (ESI) m+H = 296.3.

[0495]



[0496]

에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

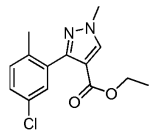
[0497]

에탄올 30 mL 중 에틸 2-(5-클로로-2-메틸벤조일)-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 (2.87 g, 9.70 mmol) 및 히드라진 (0.50 mL, 16.0 mmol, 1.6 당량)의 용액을 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매 및 잉여 히드라진을 증발시켜서 에틸 5-(5-클로로-2-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 2.57 g (100%)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0498]

LCMS (ESI) m+H = 265.2.

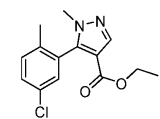
[0499]



[0500]

에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트, 및

[0501]

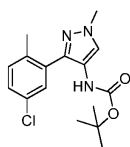


[0502]

에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트

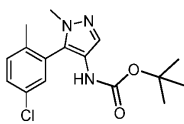
[0503] N,N-디메틸포름아미드 (35 mL) 중 에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (9.70 mmol), 탄산세슘 (3.83 g, 11.8 mmol, 1.2 당량) 및 요오도메탄 (0.90 mL, 14.0 mmol, 1.5 당량)의 용액을 40℃에서 가열하였다. 7시간 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0%→40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 위치이성질체 생성물, 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 1:1 혼합물 2.18 g (81%)을 수득하였다.

[0504] LCMS (ESI) m+H = 279.2.



[0505]

[0506] tert-부틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일카르바메이트, 및



[0507]

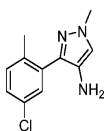
[0508] tert-부틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일카르바메이트

[0509] 에탄올 (10 mL) 중 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (위치이성질체의 1:1 혼합물, 2.179 g, 7.818 mmol) 및 1.0 M 수성 수산화나트륨 (14 mL, 20 mmol, 4 당량)의 용액을 50℃에서 16시간 동안 가열하였다. 에탄올을 증발시킨 후, 잔류물을 물로 희석하였다. 생성된 수용액을 1.0 M 수성 인산을 사용하여 약 pH 2로 산성화하였다. 상기 용액을 디클로로메탄 (3×)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 상응하는 카르복실산 1.936 g (99%)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 즉시 사용하였다.

[0510] LCMS (ESI) m+H = 251.1.

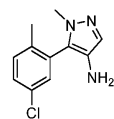
[0511] 디옥산 (15 mL) 중 중간체 카르복실산의 용액에 트리에틸아민 (2.2 mL, 15.8 mmol, 4.1 당량) 및 디페닐포스포산 아지드 (1.9 mL, 8.82 mmol, 2.3 당량)를 첨가하였다. 1시간 후, 상기 반응물을 90℃로 가열하고 t-부틸 알콜 (15 mL)을 첨가하였다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0%→50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 위치이성질체 생성물의 1:1 혼합물 1.64 g (66%)을 수득하였다.

[0512] LCMS (ESI) m+H = 322.2.



[0513]

[0514] 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민, 및



[0515]

[0516] 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민

[0517] 디클로로메탄 (10 mL) 중 tert-부틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일카르바메이트 및 tert-부틸

5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일카르바메이트 (위치이성질체의 1:1 혼합물, 1.64 g, 5.09 mmol)의 용액에 염산 (10.0 mL, 40 mmol, 16 당량, 1,4-디옥산 중 4.0 M)을 첨가하였다. 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 생성된 고체 잔류물을 디클로로메탄 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 수성 부분을 디클로로메탄으로 한번 더 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 정제하고, 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0%→100% 에틸 아세테이트)로 위치이성질체를 분리하여 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 429.7 mg

(LCMS (ESI) m+H = 222.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.35

(d, J = 1.8, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)) 및

[0518]

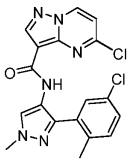
5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 420.2 mg

(LCMS (ESI) m+H

= 222.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33 (dd, J = 8.3, 2.1, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.15 (s, 3H))

[0520]

을 수득하였다.



[0521]

5-클로로-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

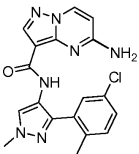
[0522]

디클로로메탄 (5 mL) 중 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (182.9 mg, 0.4826 mmol, 1.2 당량)의 용액에 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (91.2 mg, 0.411 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (0.30 mL, 2.2 mmol, 5.2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 5-클로로-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 143.1 mg (87%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0523]

[0524]

LCMS (ESI) m+H = 401.0.



[0525]

5-아미노-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0526]

암모니아 기체를 이소프로판올 3.0 mL 중 5-클로로-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (143.1 mg, 0.3566 mmol)의 빙냉 현탁액에 20분 동안 버블링하였다. 반응 용기의 뚜껑을 닫고, 110°C에서 30분 동안 극초단파 조사로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시켰다. 조 생성물을 역상 HPLC로 정제하고 동결건조시켜서 5-아미노-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 76.4 mg (56%)을 수득하였다.

[0527]

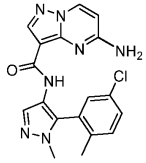
LCMS

(ESI) m+H = 382.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.6, 1H), 8.16

(d, J = 9.6, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.37 (d, J = 7.6, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0528]

[0529] 실시예 223



[0530]

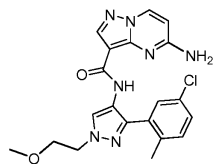
[0531] 5-아미노-N-(5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0532] 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 및 실시예 222에 대해 기재한 절차를 이용하여, 표제 화합물 5-아미노-N-(5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드를 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 382.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (d, J = 7.6, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (m 3H), 6.35 (d, J = 7.6, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

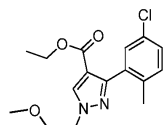
[0533]

[0534] 실시예 224



[0535]

[0536] 5-아미노-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

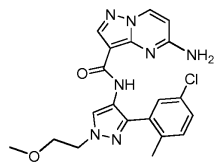


[0537]

[0538] 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0539] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 에틸 5-(5-클로로-2-메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (0.2286 g, 0.8636 mmol), 탄산세슘 (359.1 mg, 1.102 mmol, 1.276 당량) 및 1-브로모-2-메톡시에탄의 용액을 50℃에서 가열하였다. 2.5시간 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 257.7 mg (92%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0540] LCMS (ESI) m+H = 323.2.



[0541]

[0542] 5-아미노-N-(3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

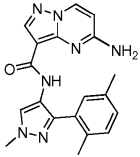
[0543] 표제 화합물을 에틸 3-(5-클로로-2-메틸페닐)-1-(2-메톡시에틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 및 실시예 222에 대해 기재한 절차를 이용하여 제조하였다.

LCMS (ESI) m+H = 426.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.5, 1H), 8.16 (d, J = 1.6, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.37 (d, J = 7.6, 1H), 4.31 (t, J = 5.2, 2H), 3.74 (t, J = 5.2, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0544]

[0545]

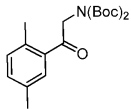
실시예 225



[0546]

[0547]

5-아미노-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



[0548]

[0549]

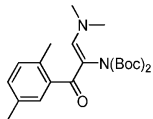
di-tert-부틸 2-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소에틸이미노디카르보네이트

[0550]

N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 di-tert-부틸 이미노디카르복실레이트 (2.566 g, 11.81 mmol, 1.10 당량)가 충전된 오븐 건조된 플라스크에 수소화나트륨 (0.586 g, 14.6 mmol, 1.37 당량, 광유 중 60%)을 실온에서 첨가하였다. 1.5시간 후, 2-브로모-1-(2,5-디메틸페닐)에탄논 (2.432 g, 10.71 mmol, 1.00 당량)을 상기 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 1.5시간이 더 지난 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 0%→40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 di-tert-부틸 2-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소에틸이미노디카르보네이트 3.01 g (77%)을 수득하였다.

[0551]

LCMS (ESI) m+Na = 386.2.



[0552]

[0553]

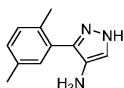
di-tert-부틸 1-(디메틸아미노)-3-(2,5-디메틸페닐)-3-옥소프로프-1-엔-2-일이미노디카르보네이트

[0554]

di-tert-부틸 2-(2,5-디메틸페닐)-2-옥소에틸이미노디카르보네이트 (3.0076 g, 8.2752 mmol, 1 당량) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (6.0 mL, 45 mmol, 5.4 당량)의 용액을 70°C에서 17시간 동안 가열한 후에 100°C에서 24시간 동안 가열하였다. 잉여 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민을 증발시킨 후, 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 0%→50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 di-tert-부틸 1-(디메틸아미노)-3-(2,5-디메틸페닐)-3-옥소프로프-1-엔-2-일이미노디카르보네이트 1.305 g (38%)을 수득하였다.

[0555]

LCMS (ESI) m+H = 419.3.



[0556]

[0557]

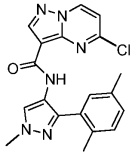
3-(2,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-아민

[0558]

di-tert-부틸 1-(디메틸아미노)-3-(2,5-디메틸페닐)-3-옥소프로프-1-엔-2-일이미노디카르보네이트 (1.305 g, 3.118 mmol, 1.0 당량) 및 히드라진 (0.20 mL, 6.4 mmol, 2.0 당량)을 에탄올 (15 mL) 중에 함께 용해하였다. 상기 반응 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열한 후에 건조될 때까지 증발시켰다. 고체 잔류물을 디클로로메탄 (8 mL) 및 염산 (8.0 mL, 100 mmol, 40 당량, 1,4-디옥산 중 4.0 M) 중에 용해하고, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 용매 및 잉여 염산을 증발시키고, 조 생성물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 디클로로메탄 사이에 분배하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 1회 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시키고

농축시켜서 3-(2,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-아민 605.4 mg (104%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0559] LCMS (ESI) m+H = 188.3.



[0560]

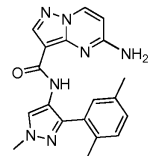
[0561] 5-클로로-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0562] 디클로로메탄 (6 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (400.4 mg, 1.853 mmol, 1.16 당량)의 용액에 3-(2,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-아민 (300.0 mg, 1.602 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (0.70 mL, 5.0 mmol, 3.1 당량)을 실온에서 첨가하였다. 14시간 후, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 반포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 1회 추출하였다. 합한 유기 부분을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 5-클로로-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드를 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0563] LCMS (ESI) m+H = 367.1.

[0564] N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중 상기 조 물질의 용액에 탄산세슘 (0.890 g, 2.73 mmol, 2.0 당량) 및 요오드화메틸 (0.135 mL, 2.17 mmol, 1.61 당량)을 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 40°C에서 가열하였다. 5시간 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 부분을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 20%→90% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-클로로-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 45.5 mg (9%)을 수득하였다.

[0565] LCMS (ESI) m+H = 381.2.



[0566]

[0567] 5-아미노-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

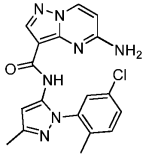
[0568] 암모니아 기체를 에탄올 (3.0 mL) 중 5-클로로-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (45.5 mg, 0.119 mmol)의 빙냉 현탁액에 20분 동안 버블링하였다. 반응 용기의 뚜껑을 닫고, 100°C에서 30분 동안 극초단파 조사로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 조 생성물을 역상 HPLC로 정제하고 동결건조시켜서 5-아미노-N-(3-(2,5-디메틸페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 4.0 mg (9.3%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H =

362.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.62 (d, J = 7.5, 1H), 8.16 (d, J = 7.1, 2H), 7.30 (d, J = 8.2, 1H), 7.19 (d, J = 6.2, 2H), 6.36 (d, J = 7.6, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

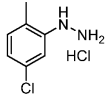
[0569]

[0570] 실시예 226



[0571]

[0572] 5-아미노-N-(1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드



[0573]

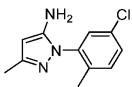
[0574] (5-클로로-2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드

[0575] 물 (10 mL) 중 5-클로로-2-메틸아닐린 (1.4362 g, 10.143 mmol, 1.00 당량)의 빙냉 현탁액에 진한 염산 (10 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 물 (5 mL) 중 아질산나트륨 (0.791 g, 11.5 mmol, 1.13 당량)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 진한 염산 (8 mL) 중 염화주석 이수화물 (5.88 g, 25.8 mmol, 2.55 당량)의 교반 중인 빙냉 용액에 서서히 첨가하였다. 교반을 유지하는데 필요한 경우에는 물을 첨가하였고, 이 동안에 고체가 형성되었다. 상기 반응을 0°C에서 45분 동안 유지시켰다. 백색 고체를 여과하고 디에틸 에테르 (2×50 mL)로 헹구었다. 고체를 진공하에 건조시켜서 (5-클로로-2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드 1.49 g (76%)을 수득하였다.

¹H NMR

(400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10.08 (s, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 2.14 (s, 3H).

[0576]



[0577]

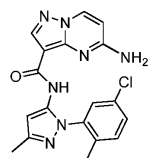
[0578] 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-아민

[0579] 에탄올 (8 mL) 중 (5-클로로-2-메틸페닐)히드라진 히드로클로라이드 (1.49 g, 7.72 mmol, 1.00 당량)의 용액에 염산 (4.0 mL, 20 mmol, 2 당량, 5 M 수용액) 및 3-아미노크로토니트릴 (0.664 g, 8.09 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반한 후에 포화 수성 중탄산나트륨 용액을 사용하여 중성 pH가 되게 하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 합한 추출물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켜서 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 1.41 g (82%)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

LCMS (ESI)

m+H = 222.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.39 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.04 (중첩 s 및 s, 6H).

[0580]



[0581]

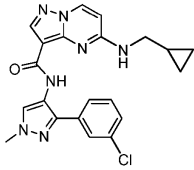
[0582] 5-아미노-N-(1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0583] 표제 화합물을 1-(5-클로로-2-메틸페닐)-3-메틸-1H-피라졸-5-아민 및 실시예 222에 대해 기재한 절차를 이용하여 제조하였다.

LCMS (ESI) m+H = 382.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.73 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.5, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.37 (d, J = 7.6, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

[0584]

[0585] 실시예 227



[0586]

[0587] N-(3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(시클로프로필메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0588]

[0589] 2-(2-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온

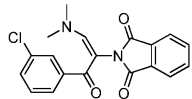
[0590]

N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 2-브로모-3'-클로로아세트페논 (0.9271 g, 3.971 mmol, 1.0 당량) 및 칼륨프탈이미드 (0.8129 g, 4.389 mmol, 1.1 당량)의 용액을 50°C에서 가열하였다. 1시간 후, 용매를 회전 증발로 제거하였다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트로 연화처리(trituration)하고 여과하였다. 수집된 고체를 진공하에 건조시켜서 2-(2-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온 1.19 g (117%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR

(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 5.29 (s, 2H).

[0591]



[0592]

[0593] 2-(3-(3-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온

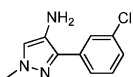
[0594]

2-(2-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온 (782.2 mg, 2.610 mmol, 1 당량) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (1.5 mL, 11 mmol, 4.3 당량)의 교반된 혼합물을 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 잉여 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민을 회전 증발로 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헵탄 중 50%→100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(3-(3-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온 740 mg (80%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 355.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d of d, 2H), 7.77

(d of d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (중첩 d 및 s, 2H), 7.31 (t, 1H), 3.00 (s, 6H).

[0595]



[0596]

[0597] 3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민

[0598]

에탄올 (50 mL) 중 2-(3-(3-클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (2.30 g, 6.48 mmol, 1.0 당량) 및 N-메틸히드라진 (1.4 mL, 26 mmol, 4.0 당량)의 용액을 80°C에서 가열하였다. 2시간 후, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 위치이성질체 조 혼합물을 분리하여 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 0%→80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피

라졸-4-아민 715.0 mg (53%)

(LCMS (ESI)

m+H = 208.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (CDCl₃ 과 중첩, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)

[0599]

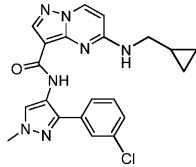
[0600] 및 5-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 274.6 mg (20%)

(LCMS (ESI) m+H = 208.2; ¹H NMR

(400MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (t, 1H), 7.38 (중첩 d 및 s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (s, 3H))

[0601]

[0602] 을 수득하였다.



[0603]

[0604] N-(3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(시클로프로필메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0605]

디클로로메탄 (8 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (0.166 g, 0.768 mmol)의 용액에 3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (73.6 mg, 0.354 mmol) 및 트리에틸아민 (0.20 mL, 1.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 후, 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 반포화 수성 중탄산나트륨 용액 사이에 분배하였다. 유기 층을 황산마그네슘에서 건조시키고 농축시켜서 5-클로로-N-(3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드를 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0606]

LCMS (ESI) m+H = 387.1.

[0607]

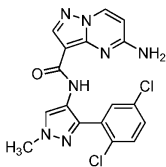
에탄올 (5 mL) 중 상기 조 5-클로로-N-(3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드, 시클로프로필메틸아민 (0.1 mL, 1.0 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.20 mL, 1.1 mmol)의 용액을 120°C에서 극초단파 조사로 가열하였다. 30분 후, 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 생성된 조 생성물을 역상 HPLC로 정제하고 동결건조시켜서 N-(3-(3-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-5-(시클로프로필메틸아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 95.7 mg (64%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H =

422.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.62 (s, 1H), 8.58 (d, J=7.6, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (t, J=7.8, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 6.41 (d, J=7.6, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 0.76 (s, 1H), 0.38 - 0.24 (m, 2H), -0.14 (m, 2H).

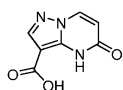
[0608]

[0609] 실시예 228



[0610]

[0611] 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [3-(2,5-디클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드



[0612]

[0613] 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산

[0614]

에탄올 (100 mL) 중 5-아미노-1H-피라졸-4-카르복실산 (10.0 g, 71.4 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 에톡사이드

(17.0 g, 245 mmol)를 첨가한 후에 1,3-디메틸우라실 (11.0 g, 78.6 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 환류하에 밤새 아르곤 대기하에서 교반하였다. 상기 혼합물을 빙수에 붓고, 생성된 용액을 진한 HCl 을 사용하여 약 pH 3 내지 4로 산성화하였다. 상기 현탁액을 2시간 동안 교반한 후에 여과하여 중간체를 수득 하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다 (10.0 g, 58% 수율).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 8.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H).

[0615]

[0616]

[0617]

[0618]

[0619]

[0620]

[0621]

[0622]

[0623]

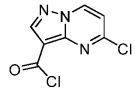
[0624]

[0625]

[0626]

[0627]

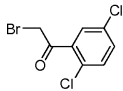
[0628]



5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드

옥시염화인(V) (250 mL) 중 5-옥소-4,5-디히드로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (9.5 g, 53.1 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (17.1 g, 132.6 mmol)의 현탁액을 130℃에서 아르곤 대기하에 3.5시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고 실리카 겔 컬럼에 통과 (디클로로메탄)시켜 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드를 고체로서 수득하였다 (8.0 g, 70% 수율).

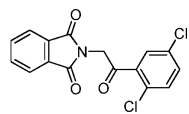
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).



2-브로모-1-(2,5-디클로로페닐)에타논

아세트산 (10 mL) 중 2',5'-디클로로아세트페논 (1.0 g, 5.0 mmol)의 빙냉 용액에 HBr (약 1%)을 첨가한 후에 아세트산 (3 mL) 중 브롬 (0.80 g, 5.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 빙수에 부은 후에 포화 수성 탄산나트륨 용액으로 중화시켰다. 이어서, 포화 수성 티오황산나트륨 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상 을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-브로모-1-(2,5-디클로로페닐)에타논을 오일로서 수득하였다 (0.70 g, 50% 수율).

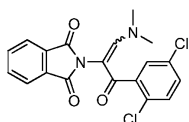
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H).



2-(2-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온

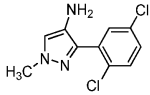
N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 2-브로모-1-(2,5-디클로로페닐)에타논 (0.10 g, 0.37 mmol)의 빙냉 용액에 칼 륨 프탈이미드 (76 mg, 0.41 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 실온으로 가온시켰다. 이어서, 생성된 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하 고 농축시켰다. 디에틸 에테르로 재결정화하여 2-(2-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온을 백 색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 88% 수율).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.92-7.94 (m, 2 H), 7.78-7.80 (m, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.45-7.46 (m, 2 H), 5.08 (s, 2 H).



[0629] 2-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온

[0630] 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (8 mL) 중 2-(2-(2,5-디클로로페닐)-2-옥소에틸)이소인돌린-1,3-디온 (0.10 g, 0.30 mmol)의 용액을 환류하에 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온을 고체로서 수득하였다 (0.90 g, 77% 수율).



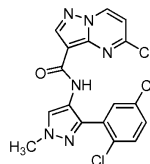
[0631]

[0632] 3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민

[0633] 에탄올 (6 mL) 중 2-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (0.050 g, 0.13 mmol)의 빙냉 용액에 40% 수성 메틸히드라진 용액 (45 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민을 고체로서 수득하였다 (12 mg, 38% 수율).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.98 (s, 2 H).

[0634]



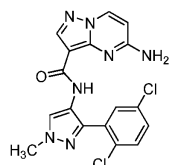
[0635]

[0636] 5-클로로-N-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0637] 디클로로메탄 (15 mL) 중 3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-아민 (121 mg, 0.50 mmol) 및 트리에틸아민 (101 mg, 1.00 mmol)의 빙냉 용액에 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (162 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 실온으로 가온시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 정제용 HPLC로 정제하여 5-클로로-N-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드를 고체로서 수득하였다 (110 mg, 52% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H).

[0638]



[0639]

[0640] 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [3-(2,5-디클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드

[0641] 암모니아로 포화시킨 에탄올 (4 mL) 중 5-클로로-N-(3-(2,5-디클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (110 mg, 0.26 mmol)의 용액을 95°C에서 30분 동안 극초단파 조사로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [3-(2,5-디클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드를 고체로서 수득하였다 (80 mg, 77% 수율).

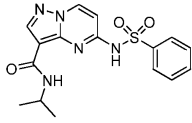
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.37 (s, 1 H),

8.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.14-8.16 (m, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.52-7.55 (m, 2 H), 6.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

[0642]

[0643]

실시예 229



[0644]

[0645]

5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드

[0646]

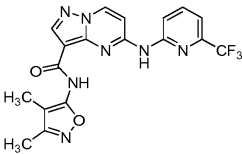
1,2-디메톡시에탄 (8 mL) 중 5-클로로-N-이소프로필피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복사미드 (95.5 mg, 0.40 mmol, 1.0 당량), 벤젠술폰아미드 (62.0 mg, 0.40 mmol, 1.0 당량) 및 탄산세슘 (312 mg, 0.96 mmol, 2.4 당량)의 혼합물을 72시간 동안 85°C로 가열하였다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 물 중에 용해하였다. 이어서, 상기 용액의 pH를 1 M HCl 수용액의 첨가로 약 5가 되게 조정하고, 디클로로메탄 (2×30 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0%→10% 메탄올)로 정제하여 5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드 57.0 mg (40%)을 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 360.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.2 (s, 1 H), 8.97 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.01 (d, 2 H), 7.64 (m, 4 H), 6.64 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 1.21 (d, 6 H).

[0647]

[0648]

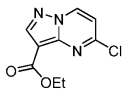
실시예 230



[0649]

[0650]

5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-1H-이속사졸-3-일)-아미드



[0651]

[0652]

에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트

[0653]

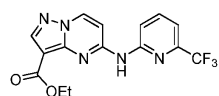
옥시염화인 (30 mL) 중 5-옥소-4,5-디히드로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (문헌 [Gavrin, L.K. et al., J. Org. Chem. 2007, 72, 1043-1046]에 따라 제조함) (3.00 g, 14.5 mmol, 1 당량)의 현탁액에 디이소프로필에틸아민 (2.00 mL, 11.6 mmol, 0.8 당량)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 4.5시간 동안 90°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 빙수로 조심스럽게 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 고체를 수득하였다. 연화처리 (디에틸 에테르)를 실시하여 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 2.38 g (73%)을 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 226.2 (단일

염소화 동위원소 패턴); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (d, 1 H), 8.56 (s, 1 H),

6.99 (d, 1 H), 4.43 (q, 2 H), 1.42 (t, 3 H).

[0654]



[0655]

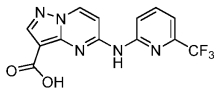
[0656] 에틸 5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트

[0657] 20 mL 극초단파 바이알에 에틸 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (1.28 g, 5.67 mmol, 1 당량), 2-아미노-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (1.10 g, 6.81 mmol, 1.2 당량), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (132 mg, 0.22 mmol, 4 mol%), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (104 mg, 0.11 mmol, 2 mol%), 나트륨 tert-부톡사이드 (652 mg, 6.81 mmol, 1.2 당량) 및 톨루엔 (12 mL)을 충전하였다. 상기 바이알을 밀폐시켜 내용물을 탈기시키고, 아르곤으로 퍼징(purging)한 후에 극초단파 반응기에서 140°C에서 20분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 셀라이트® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0%→20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 344 mg (17%)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 352.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ: 11.06 (s, 1 H), 9.16 (d, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.10 (t, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.31 (q, 2 H), 1.40 (t, 3 H).

[0658]



[0659]

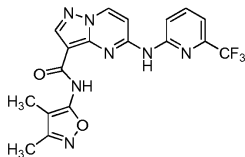
[0660] 5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산

[0661] 에틸 5-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일아미노)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실레이트 (344 mg, 0.98 mmol, 1.0 당량), 2 M 수성 수산화나트륨 용액 (1.50 mL, 3.0 당량) 및 에탄올 (15 mL)의 혼합물을 환류시키지 5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 침전물을 여과로 수집하여 에탄올로 세척하고 공기 건조시켰다. 생성된 고체를 메탄올 중 1.25 M HCl (16 mL) 중에 현탁한 후에 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 연화처리 (디에틸 에테르)하여 5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 355 mg (정량적 수율)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

LCMS (ESI) m+H = 324.2; ¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆) δ: 11.03 (s, 1 H), 9.01 (d, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.10-8.02 (m, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H).

[0662]



[0663]

[0664] 5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-이속사졸-3-일)-아미드

[0665] 디이소프로필에틸아민 (101 mg, 0.78 mmol, 0.8 당량)을 옥시염화인 (6 mL) 중 5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (0.98 mmol, 1.0 당량)의 현탁액에 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 20시간 동안 90°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 공비증류한 후에 농축시켜서 조 산 염화물을 고체로서 수득하였다. 이러한 조 물질 중 절반 (0.49 mmol이라 추정됨)을 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0666] 피리딘 (4 mL) 중 상기 산 염화물 (0.49 mmol, 1.0 당량) 및 5-아미노-3,4-디메틸-1,2-이속사졸 (66.0 mg, 0.59 mmol, 1.2 당량)의 혼합물을 90분 동안 60°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 진공하에 제거하고, 단 리된 잔류물을 연화처리 (물)하고 다시 연화처리 (메탄올)하고, 생성된 고체를 진공하에 건조시켜서 5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-이속사졸-3-일)-아미드 56.3 mg (28%)을 수득하였다.

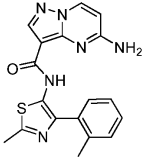
LCMS (ESI) m+H = 418.1;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.12 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.02 (t, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H).

[0667]

[0668]

실시예 231



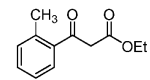
[0669]

[0670]

5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일)-아미드

[0671]

[0672]



3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르

[0673]

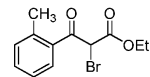
톨루엔 (300 mL) 중 수소화나트륨 (광유 중 60% 분산액, 7.20 g, 180 mmol, 3.6 당량)의 교반된 현탁액에 디에틸 카르보네이트 (23.6 g, 200 mmol, 4.0 당량)를 주위 온도에서 서서히 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 2-메틸 아세토페논 (6.70 g, 50.0 mmol, 1.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 환류시까지 가열하였다. 이어서, 빙초산 (15 mL)을 10분에 걸쳐 적가한 후에 차가운 빙수 (150 mL)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 헥산 중 0%→5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르 7.94 g (77%)을 오일로서 수득하였다 (케토/에놀 호변이성질체의 4:1 혼합물).

[0674]

¹H NMR (케토 호변이성질체) (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.30-7.25 (m, 2 H), 4.22-4.15 (m, 2 H), 3.96-3.94 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.28-1.22 (m, 3 H).

[0675]

[0676]



2-브로모-3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르

[0677]

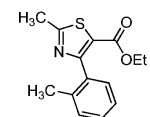
브롬 (1.65 g, 10.3 mmol, 1.03 당량)을 1,4-디옥산 (25 mL) 중 3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르 (2.06 g, 10.0 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 주위 온도에서 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 *tert*-부틸 메틸 에테르 (50 mL)로 희석하였다. 생성된 용액을 물, 수성 탄산칼륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 2-브로모-3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르 2.74 g (96%)을 짙은 갈색 잔류물로서 수득하였다.

[0678]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66 (d, 1 H), 7.46-7.37 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 4.29-4.22 (q, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 1.28-1.19 (t, 3 H).

[0679]

[0680]



2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르

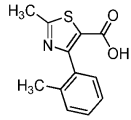
[0681]

에탄올 (30 mL) 중 2-브로모-3-옥소-3-*o*-톨릴-프로피온산 에틸 에스테르 (2.74 g, 9.60 mmol, 1.0 당량) 및 티오아세트아미드 (0.76 g, 10.1 mmol, 1.05 당량)의 교반된 혼합물을 4시간 동안 환류시까지 가열하였다. 냉각된 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기 상을 분

리한 후에 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 수집된 유기물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 0%→20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 0.84 g (34%)을 오일로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 261.9; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.31-7.18 (m, 4 H), 4.16 (q, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.14 (t, 3 H).

[0682]



[0683]

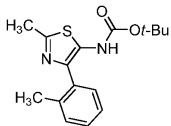
[0684] 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산

[0685]

50% 수성 메탄올 (10 mL) 중 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 (0.84 g, 3.20 mmol, 1.0 당량) 및 수산화칼륨 (0.36 g, 6.40 mmol, 2.0 당량)의 혼합물을 5시간 동안 50°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물로 희석하고 6 N HCl 용액을 첨가하여 약 pH 1로 산성화하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 추출물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산 0.61 g (81%)을 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 234.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32-7.17 (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H).

[0686]



[0687]

[0688] (2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르

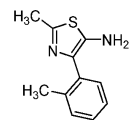
[0688]

[0689]

tert-부탄올 (10 mL) 중 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-카르복실산 (300 mg, 1.29 mmol, 1.0 당량), 디페닐 포스포릴아지드 (DPPA) (354 mg, 1.29 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (130 mg, 1.29 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 4시간 동안 85°C로 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물로 희석하여 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 헵탄 중 2%→25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 352 mg (90%)을 오일로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 305.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.24 (m, 4 H), 6.58 (s, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

[0690]



[0691]

[0692] 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일아민

[0692]

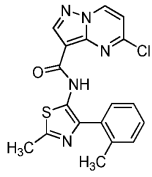
[0693]

디클로로메탄 (10 mL) 중 (2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일)-카르bam산 tert-부틸 에스테르 (340 mg, 1.12 mmol, 1.0 당량)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.7 mL, 9.00 mmol, 8.0 당량)으로 24시간 동안 주위 온도에서 처리하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해하여 10% 수성 탄산칼륨 용액 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 황산마그네슘에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 이솔루트(Isolute)[®] SCX-2 카트리지에 통과 (디클로로메탄, 디클로로메탄/메탄올 (1:1) 및 메탄올 중 2 M 암모니아로 용출시킴)시켜서 2-메틸-4-*o*-톨릴-티아졸-5-일아민 62.0 mg (27%)을 갈색 잔류물로서 수득하였다.

LCMS (ESI)

m+H = 205.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.18 (m, 4 H), 3.54-3.45 (br, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H).

[0694]



[0695]

5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일)-아미드

[0696]

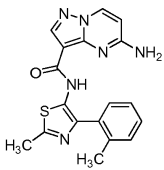
디클로로메탄 (10 mL) 중 2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일아민 (55.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량) 및 디이소프로필 에틸아민 (52.0 mg, 0.41 mmol, 1.5 당량)의 빙냉 용액에 디클로로메탄 (5 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (58.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하여 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0%→3% 메탄올)로 정제하여 5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일)-아미드 74.0 mg (73%)을 고체로서 수득하였다.

[0697]

[0698]

LCMS (ESI) m+H = 384.0 (단일 염소화 동위원소 패턴); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.73 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 7.44-7.30 (m, 4 H), 6.93 (d, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H).

[0699]



[0700]

5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일)-아미드

[0701]

프로판-2-올 (3 mL) 중 5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일)-아미드 (74.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 당량) 및 2 M 암모니아의 혼합물을 밀폐시키고 극초단파 반응기에서 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0%→5% 메탄올)로 정제하여 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-4-o-톨릴-티아졸-5-일)-아미드 11.0 mg (16%)을 수득하였다.

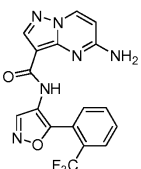
[0702]

LCMS (ESI) m+H = 365.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.35 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.47-7.37 (m, 4 H), 6.38 (d, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H).

[0703]

실시예 232

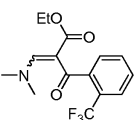
[0704]



[0705]

5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이소사졸-4-일]-아미드

[0706]

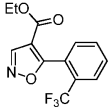


[0707] 3-디메틸아미노-2-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-아크릴산 에틸 에스테르

[0708] N,N-디메틸포름아미드 중 실시예 231에 기재한 것과 유사한 절차에 따라 제조된 3-옥소-3-(2-트리플루오로메틸-페닐)-프로피온산 에틸 에스테르 (3.14 g, 12.1 mmol, 1.0 당량) 및 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (5.60 mL, 42.2 mmol, 3.5 당량)의 용액을 5시간 동안 환류시키지 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 분리하고, 물 (4×) 및 포화 수성 염화나트륨으로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 3-디메틸아미노-2-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-아크릴산 에틸 에스테르 3.20 g (83%)을 오렌지색 왁스상 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.86 (s, 1 H), 7.67-7.64 (m, 1 H), 7.51-7.41 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 3.81 (q, 2 H), 3.42-3.17 (m, 3 H), 3.11-2.93 (m, 3 H), 0.78-0.69 (t, 3 H).

[0709]



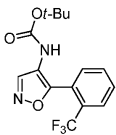
[0710]

[0711] 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0712] 메탄올 (25 mL) 중 3-디메틸아미노-2-(2-트리플루오로메틸-벤조일)-아크릴산 에틸 에스테르 (3.10 g, 9.80 mmol, 1.0 당량) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (683 mg, 9.80 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 90분 동안 환류시키지 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 시클로헥산 중 0%→30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 1.43 g (51%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.61-7.47 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 3.93 (br, 2 H), 0.87 (br, 3 H).

[0713]



[0714]

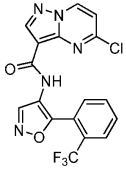
[0715] [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0716] 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.43 g, 5.01 mmol, 1.0 당량), 6 M HCl 수용액 (34 mL) 및 아세트산 (20 mL)의 혼합물을 5.5시간 동안 환류시키지 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고 분리하였다. 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하여 무수 황산나트륨에서 건조시키고 진공하에 농축시켜서 조 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-카르복실산 745 mg (58%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0717] 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-카르복실산 (745 mg, 2.90 mmol, 1.0 당량) 및 티오닐 클로라이드 (8 mL)의 혼합물을 3시간 동안 환류시키지 가열하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 아세톤 (8 mL) 중에 용해하고 빙조로 냉각시켜 아지드화나트륨 (339 mg, 5.20 mmol, 1.8 당량)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 이 온도에서 교반한 후에 1시간 동안 주위 온도에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 생성된 용액을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 tert-부탄올 (8 mL) 중에 용해하고, 16시간 동안 환류시키지 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 시클로헥산 중 0%→20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 345 mg (36%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.89 (s, 1 H), 7.88-7.84 (m, 1 H), 7.72-7.66 (m, 2 H), 7.54-7.49 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 1.48 (s, 9 H).

[0718]



[0719]

[0720]

[0721]

5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드

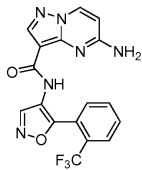
1,4-디옥산 (3 mL) 중 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-카르복산 tert-부틸 에스테르 (345 mg, 1.05 mmol, 1.0 당량), 디옥산 중 4 M HCl (2 mL)의 혼합물을 20시간 동안 40°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시켜서 잔류물을 수득하였고, 이것을 디클로로메탄 (12 mL) 중에 용해하여 디이소프로필에틸아민 (271 mg, 2.10 mmol, 2.0 당량)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 빙조로 냉각시키고, 디클로로메탄 (6 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (1.05 mmol, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 1 M HCl 수용액, 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 물로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 연화처리 (메탄올)하고, 단리된 고체를 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척한 후에 진공하에 건조시켜서 5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드 367 mg (86%)을 수득하였다.

LCMS

[0722]

(ESI) m+H = 408.0 (단일 Cl); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.50 (s, 1 H), 9.35 (d, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.97-7.82 (m, 3 H), 7.38 (d, 1 H).

[0723]



[0724]

[0725]

5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드

프로판-2-올 (4 mL) 중 5-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드 (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 당량) 및 2 M 암모니아의 혼합물을 밀폐시키고, 극초단파 반응기에서 120°C에서 40분 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 디클로로메탄 중 0%→5% 메탄올)로 정제하여 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드 58.6 mg (31%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 389.1; ¹H NMR (400

[0726]

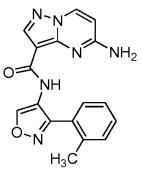
[0727]

MHz, DMSO-d₆) δ: 9.60 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.63 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.95-7.77 (m, 3 H), 7.70-6.60 (br, 2 H), 6.39 (d, 1 H).

실시예 233

[0728]

[0729]



5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-오-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드

[0730]

[0731]

[0732]



2-메틸-벤즈알데히드 옥심

에탄올 (100 mL) 중 o-톨루알데히드 (5.00 g, 41.6 mmol, 1.0 당량), 히드록실아민 히드록클로라이드 (3.18 g,

45.8 mmol, 1.1 당량) 및 피리딘 (3.29 g, 41.6 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물의 pH를 1 M HCl 수용액의 첨가로 약 1로 조정하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 오일 (6.30 g)을 수득하였고, 이것을 다음 단계에 바로 사용하였다.

LCMS (ESI) m+H+MeOH = 168.0; ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ: 8.42 (s, 1 H), 7.70-7.63 (d, 1 H), 7.29-7.16 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

[0733]



[0734]

N-히드록시-2-메틸벤젠카르복스이미도일 클로라이드

[0735]

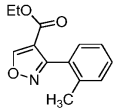
N-클로로숙신이미드 (2.22 g, 16.6 mmol, 1.0 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 2-메틸-벤즈알데히드 옥심 (2.25 g, 16.6 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 주위 온도에서 첨가하였다. 2시간 동안 계속 교반하고, 상기 반응물을 쉐킹 (빙수)시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 (6×) 및 포화 수성 염화나트륨 용액 (2×)으로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 N-히드록시-2-메틸벤젠카르복스이미도일 클로라이드 2.07 g (74%)을 녹색 오일로서 수득하였다.

[0736]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.14 (s,

1 H), 7.48-7.44 (m, 1 H), 7.37-7.20 (m, 3 H), 2.43 (s, 3 H).

[0737]



[0738]

3-o-톨릴-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0739]

디에틸 에테르 (15 mL) 중 N-히드록시-2-메틸벤젠카르복스이미도일 클로라이드 (2.07 g, 12.2 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 디에틸 에테르 (30 mL) 중 3-피롤리딘-1-일-아크릴산 에틸 에스테르 (미국 특허 번호 4,187,099에 기재된 절차에 따라 제조함) (2.06 g, 12.2 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (1.48 g, 12.2 mmol, 1.0 당량)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고, 물 및 디에틸 에테르 사이에 분배하고 분리하였다. 수성 상을 디에틸 에테르 (2×)로 추출하고, 합한 에테르계 추출물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 시클로헥산 중 0%→20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-o-톨릴-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 1.32 g (47%)을 수득하였다.

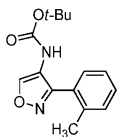
[0740]

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (s, 1 H), 7.39-7.34 (m, 1 H), 7.32-7.24 (m, 3 H), 4.19 (q,

2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.17 (t, 3 H).

[0741]



[0742]

(3-o-톨릴-이속사졸-4-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르

[0743]

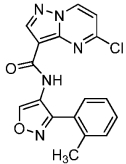
3-o-톨릴-이속사졸-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.32 g, 5.71 mmol, 1.0 당량), 6 M HCl 수용액 (40 mL) 및 아세트산 (24 mL)의 용액을 5시간 동안 환류시까지 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배하고 분리하였다. 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켜서 3-o-톨릴-이속사졸-4-카르복실산 930 mg (80%)을 수득하였고, 이것을 정제 없이 사용하였다.

[0744]

[0745] tert-부탄올 (40 mL) 중 3-*o*-톨릴-이속사졸-4-카르복실산 (930 mg, 4.58 mmol, 1.0 당량), 디페닐포스폰산 아지드 (1.26 g, 4.58 mmol, 1.0 당량) 및 트리에틸아민 (463 mg, 4.58 mmol, 1.0 당량)의 혼합물을 16시간 동안 85°C로 가열하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 취하여 1 M HCl 수용액, 포화 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 수집된 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (구배: 시클로헥산 중 0%→15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 943 mg (75%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 275.0; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.92 (s, 1 H), 7.47-7.29 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.48 (s, 9 H).

[0746]



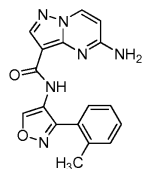
[0747]

[0748] 5-클로로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르복실산 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드

[0749] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (500 mg, 1.82 mmol, 1.0 당량), 디옥산 중 4 M HCl (4 mL)의 혼합물을 주위 온도에서 22시간 동안 교반하고 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공하에 농축시켜서 잔류물을 수득하였고, 이것을 디클로로메탄 (15 mL) 중에 용해하고 디이소프로필에틸아민 (523 mg, 4.05 mmol, 2.2 당량)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 빙조로 냉각시키고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 5-클로로피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (1.82 mmol, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 적가 후에 상기 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 65시간 후, 상기 용액을 1 M HCl 수용액, 포화 수성 중탄산나트륨 용액, 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨에서 건조시켜 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 연화처리 (메탄올)하여 5-클로로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르복실산 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드 444 mg (70%)을 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 354.2 (단일 Cl); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.47 (s, 1 H), 9.36 (d, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.53-7.40 (m, 4 H), 7.37 (d, 1 H), 2.31 (s, 3 H).

[0750]



[0751]

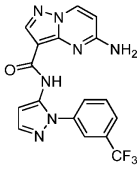
[0752] 5-아미노-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르복실산 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드

[0753] 프로판-2-올 (3 mL) 중 5-클로로-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르복실산 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드 (200 mg, 0.57 mmol, 1.0 당량) 및 2 M 암모니아의 혼합물을 밀폐된 바이알에서 65°C에서 18시간 동안 가열한 후에 극초단파 반응기에서 100°C에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 생성된 침전물을 여과로 분리하였다. 고체를 프로판-2-올 및 디에틸 에테르로 순차적으로 세척하고 55°C에서 진공하에 건조시켜서 5-아미노-피라졸로[1,5-*a*]피리미딘-3-카르복실산 (3-*o*-톨릴-이속사졸-4-일)-아미드 153 mg (80%)을 고체로서 수득하였다.

LCMS (ESI) m+H = 335.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9.51 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.58-7.44 (m, 4 H), 7.01 (br, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 2.27 (s, 3 H).

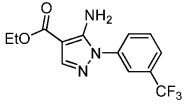
[0754]

[0755] 실시예 234



[0756]

[0757] 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드

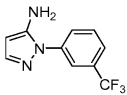


[0758]

[0759] 에틸 5-아미노-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트

[0760] 에탄올 (50 mL) 중 에틸 2-시아노-3-에톡시아크릴레이트 (0.81 g, 4.8 mmol)의 용액에 3-(트리플루오로메틸)페닐히드라진 (0.85 g, 4.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 24시간 동안 질소 대기하에 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켜서 0.94 g (수율: 66%)을 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0761] MS (ESI) *m/z* :300.3

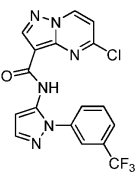


[0762]

[0763] 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-아민

[0764] HCl로 포화시킨 디옥산 (20 mL) 중 에틸 5-아미노-1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-4-카르복실레이트 (0.9 g, 3 mmol)의 용액을 밀폐된 튜브에서 5시간 동안 150°C로 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 수용액을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산마그네슘에서 건조시켜 여과하고 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (5:1 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 생성물을 수득하였다 (430 mg, 63%).

[0765] MS (ESI) *m/z* :228.1

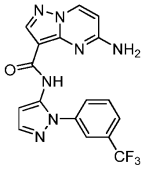


[0766]

[0767] 5-클로로-N-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드

[0768] 디클로로메탄 (30 mL) 중 1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-아민 (200 mg, 0.88 mmol)의 교반된 용액에 5-클로로피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르보닐 클로라이드 (215 mg, 1.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (130 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 50°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 농축시켜서 조 5-클로로-N-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드 (210 mg, 수율 58%)를 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0769] MS (ESI) *m/z* :407.2



[0770]

[0771]

5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드

[0772]

암모니아로 포화시킨 에탄올 (20 mL) 중 5-클로로-N-(1-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-5-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복시아미드 (210 mg, 0.52 mmol)의 용액을 밀폐된 튜브에서 밤새 100°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압하에 제거하고, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드를 수득하였다 (8 mg, 수율: 4%).

¹H NMR

(DMSO, 400 MHz): δ 9.94 (s, 1 H), 8.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.49-7.69 (m, 8 H), 6.53 (s, 1 H), 6.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H). MS (ESI) *m/z*: 388.1

[0773]

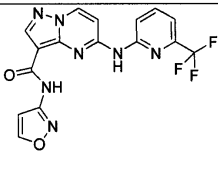
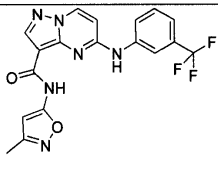
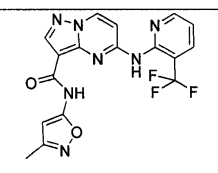
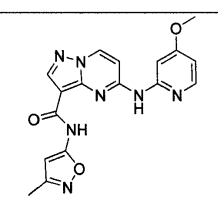
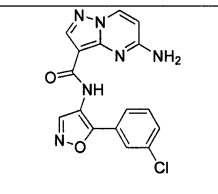
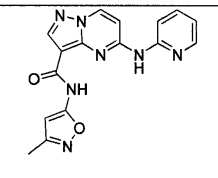
[0774]

표 2에 나타낸 실시예 235 내지 452를 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다.

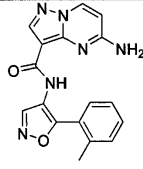
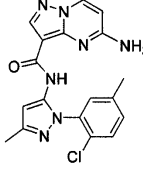
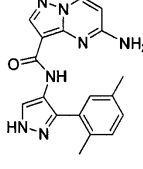
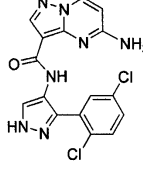
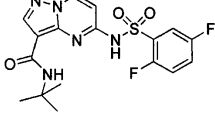
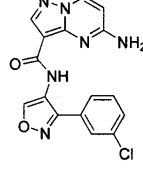
표 2

실시예 번호	구조	명칭	LCMS (ESI) <i>m/z</i>
235		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(5-클로로-2-메틸-페닐)-1-(2-히드록시-에틸)-1H-피라졸-4-일]-아미드	412.2
236		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (1-메틸-3-오-톨릴-1H-피라졸-4-일)-아미드	348.1
237		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[5-(2,5-디클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	402.0
238		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-1H-피라졸-3-일)-아미드	404.0

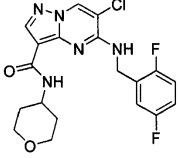
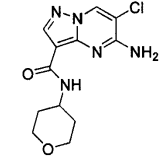
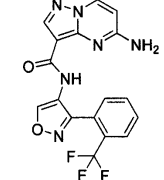
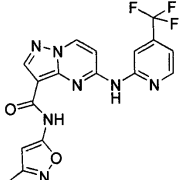
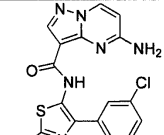
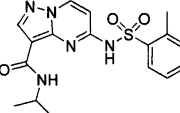
[0775]

239		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이속사졸-3-일아미드	390.0
240		5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일)-아미드	403.0
241		5-(3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일)-아미드	404.0
242		5-(4-메톡시-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일)-아미드	366.1
243		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 [5-(3-클로로-페닐)-이속사졸-4-일]-아미드	355.1
244		5-(피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일)-아미드	336.2

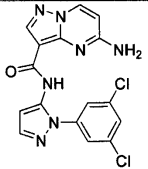
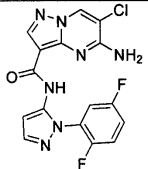
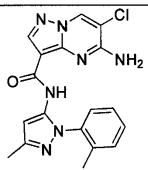
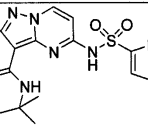
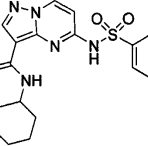
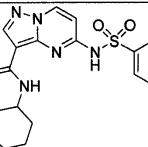
[0776]

245		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(5-오-톨릴-이소자졸-4-일)-아미드	335.2
246		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-5-메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	382.1
247		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(2,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	348.1
248		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(2,5-디클로로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	388.0
249		5-(2,5-디플루오로-벤젠술폰닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	410.1
250		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-클로로-페닐)-이소자졸-4-일]-아미드	355.1

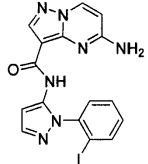
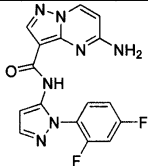
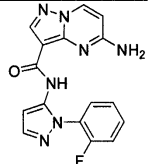
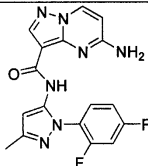
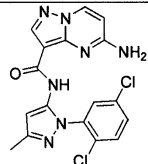
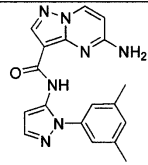
[0777]

251		<p>6-클로로-5-(2,5- 디플루오로-벤질아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)- 아미드</p>	422.1
252		<p>5-아미노-6-클로로- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)- 아미드</p>	296.1
253		<p>5-아미노-피라졸로[1,5- a]피리미딘-3- 카르복실산[3-(2- 트리플루오로메틸-페닐)- 이소자솔-4-일]-아미드</p>	389.1
254		<p>5-(4-트리플루오로메틸- 피리딘-2-일아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 (3-메틸- 이소자솔-5-일)-아미드</p>	404.1
255		<p>5-아미노-피라졸로[1,5- a]피리미딘-3- 카르복실산[4-(3-클로로- 페닐)-2-메틸-티아졸-5- 일]-아미드</p>	385.1
256		<p>5-(톨루엔-2- 술포닐아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 이소프로필아미드</p>	374.1

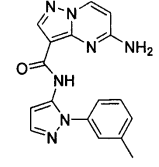
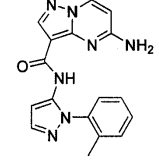
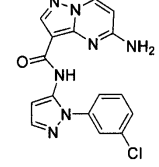
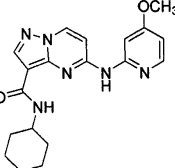
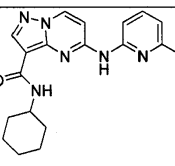
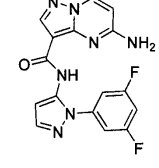
[0778]

257		5-아미노-6-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3,5-디클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	388.1
258		5-아미노-6-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,5-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	
259		5-아미노-6-클로로-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(5-메틸-2-oxo-톨릴-2H-피라졸-3-일)-아미드	382.0
260		5-(2-메틸-2H-피라졸-3-술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	378.1
261		5-(2-메틸-2H-피라졸-3-술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	414.1
262		5-벤젠술폰아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	400.1

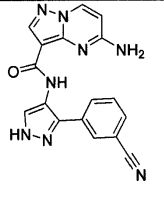
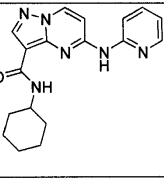
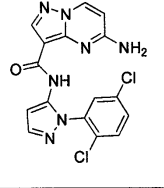
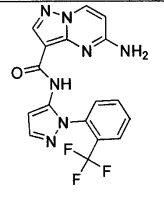
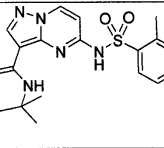
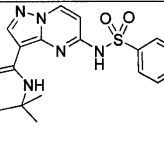
[0779]

263		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-요오도-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	446.0
264		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,4-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	355.7
265		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	338.2
266		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,4-디플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	369.9
267		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,5-디클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	402.2
268		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3,5-디메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	347.9

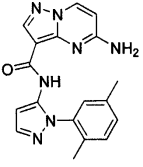
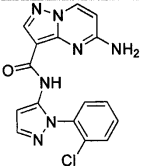
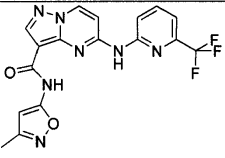
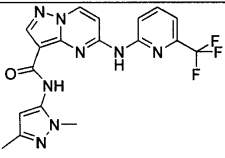
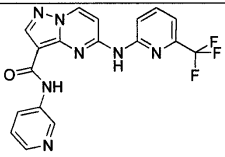
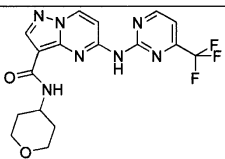
[0780]

269		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(2-m-톨릴-2H-피라졸-3-일)-아미드	333.9
270		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(2-o-톨릴-2H-피라졸-3-일)-아미드	334.0
271		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3-클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	354.0
272		5-(4-메톡시-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	367.2
273		5-(6-메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	351.2
274		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3,5-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	356.6

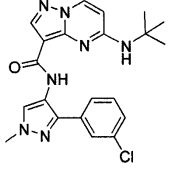
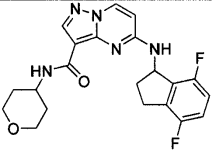
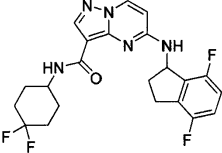
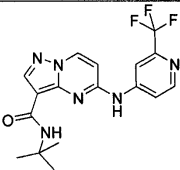
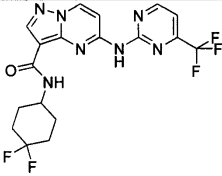
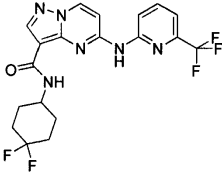
[0781]

275		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-시아노-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	345.1
276		5-(피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	337.2
277		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,5-디클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	388.0
278		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	388.0
279		5-(톨루엔-2-술포닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	388.2
280		5-벤젠술포닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	374.2

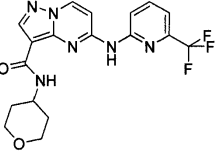
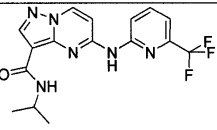
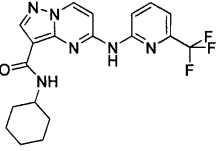
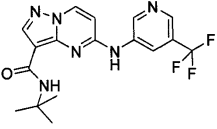
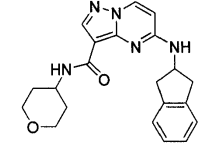
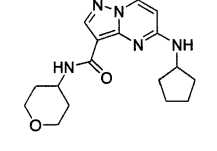
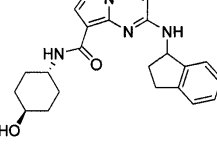
[0782]

281		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,5-디메틸-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	348.0
282		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	353.9
283		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (3-메틸-이속사졸-5-일)-아미드	404.2
284		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드	417.2
285		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드	400.2
286		5-(4-트리플루오로메틸-피리미딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	408.2

[0783]

287		5-tert-부틸아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	424.1
288		5-(4,7-디플루오로-인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(테트라히드로-피란-4-일)-아미드	414.1
289		5-(4,7-디플루오로-인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	448.1
290		5-(2-트리플루오로메틸-피리딘-4-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	379.2
291		5-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	442.1
292		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	441.1

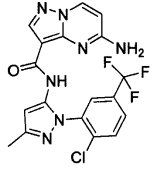
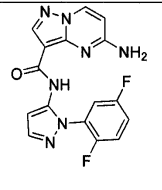
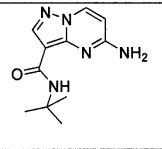
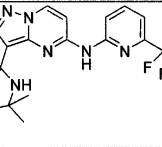
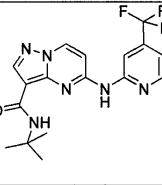
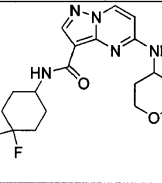
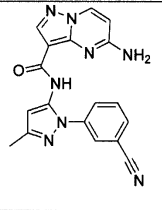
[0784]

293		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	407.2
294		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	365.1
295		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	405.2
296		5-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	379.2
297		5-(인단-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	378.2
298		5-시클로펜틸아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	330.1
299		5-(인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드	392.2

[0785]

300		5-(2,3-디히드로-벤조푸란-3-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	414.1
301		5-(2,3-디히드로-벤조푸란-3-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	380.1
302		5-시클로헥실아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	378.2
303		5-시클로펜틸아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	364.1
304		5-(인단-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	412.1
305		5-(4-히드록시-시클로헥실아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	394.2
306		5-(인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드	371.1

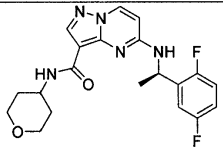
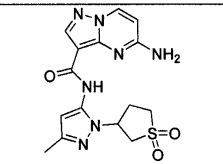
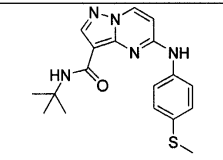
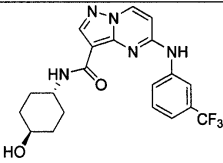
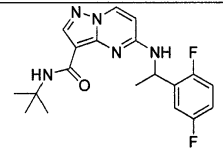
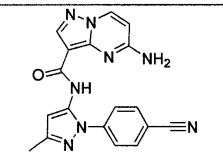
[0786]

307		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	436.0
308		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,5-디플루오로-페닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	356.0
309		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	234.3
310		5-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	379.2
311		5-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	379.2
312		5-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	380.1
313		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3-시아노-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	359.1

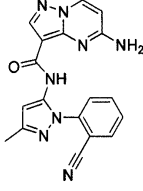
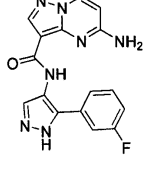
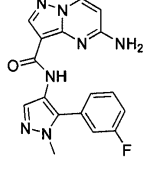
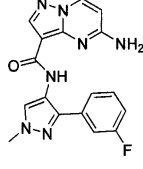
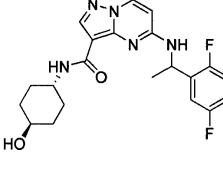
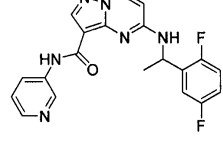
[0787]

314		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	368.0
315		5-(6-플루오로-크로만-4-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(테트라히드로-피란-4-일)-아미드	412.1
316		5-(1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	426.2
317		5-(6-플루오로-크로만-4-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	446.1
318		5-[(S)-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(테트라히드로-피란-4-일)-아미드	402.1
319		5-(인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(테트라히드로-피란-4-일)-아미드	378.1
320		5-(인단-1-일아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	412.2

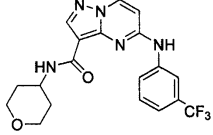
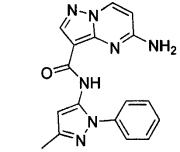
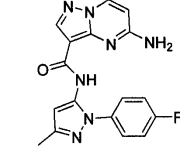
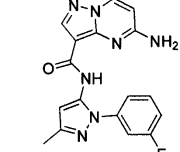
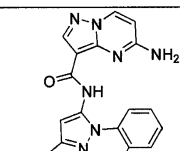
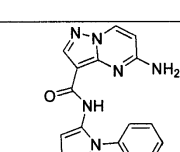
[0788]

321		5-[(R)-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	402.1
322		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(1,1-디옥소-테트라히드로-1,4-티오펜-3-일)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	376.1
323		5-(4-메틸술폴닐-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	356.1
324		5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드	420.1
325		5-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	374.1
326		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(4-시아노-5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드	359.0

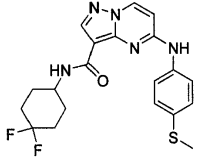
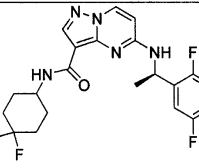
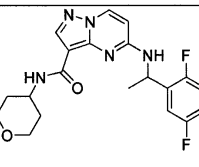
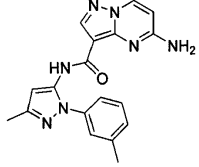
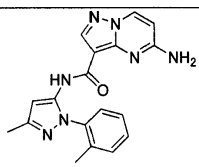
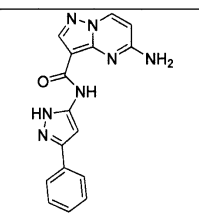
[0789]

327		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-시아노-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	359.0
328		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[5-(3-플루오로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	338.1
329		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[5-(3-플루오로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	352.1
330		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-플루오로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	352.0
331		5-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드	416.2
332		5-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드	395.1

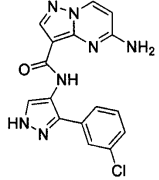
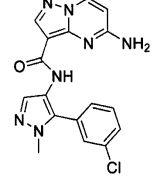
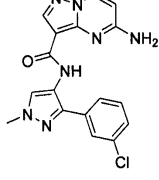
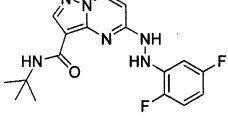
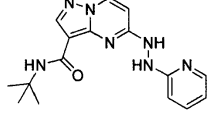
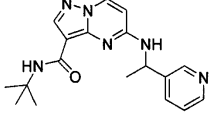
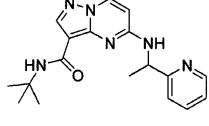
[0790]

333		5-(3-트리플루오로메틸-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(테트라히드로-피란-4-일)-아미드	406.2
334		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드	334.2
335		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	352.2
336		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	352.2
337		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	368.2
338		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산(2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드	320.1

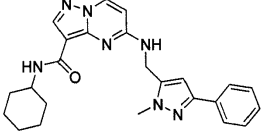
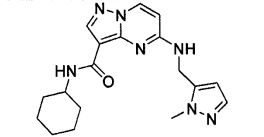
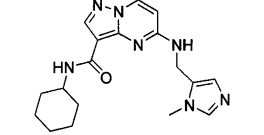
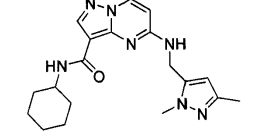
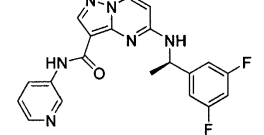
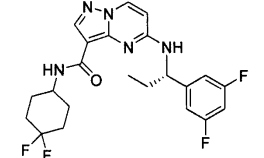
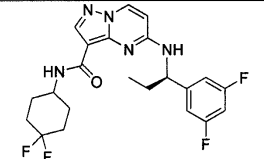
[0791]

339		<p>5-(4-메틸술폰파닐-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드</p>	418.1
340		<p>5-[(R)-1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드</p>	436.1
341		<p>5-[1-(2,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드</p>	402.1
342		<p>5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-2-m-톨릴-2H-피라졸-3-일)-아미드</p>	348.1
343		<p>5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-2-o-톨릴-2H-피라졸-3-일)-아미드</p>	348.1
344		<p>5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드</p>	320.1

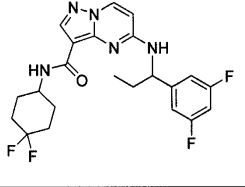
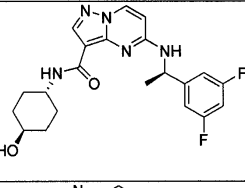
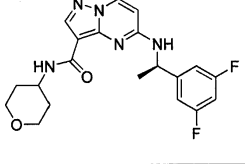
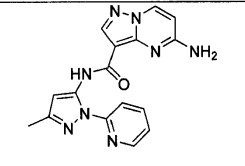
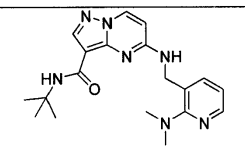
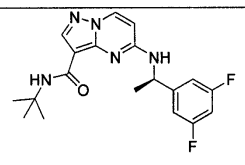
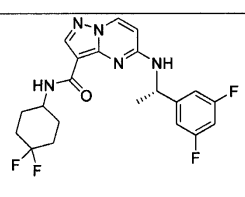
[0792]

345		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-클로로-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	354.0
346		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[5-(3-클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	348.1
347		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[3-(3-클로로-페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일]-아미드	368.1
348		5-[N'-(2,5-디플루오로-페닐)-히드라지노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	361.1
349		5-(N'-피리딘-2-일-히드라지노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	326.1
350		5-(1-피리딘-3-일-에틸아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	339.2
351		5-(1-피리딘-2-일-에틸아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	339.1

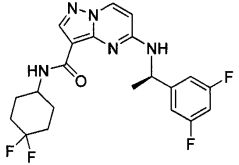
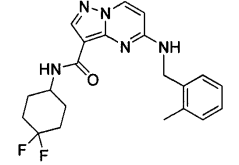
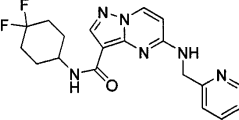
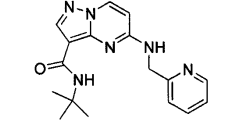
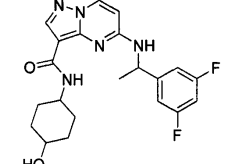
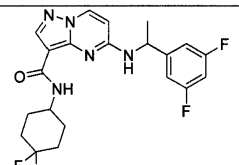
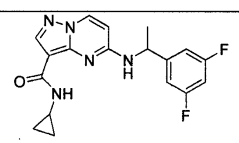
[0793]

352		5-[(2-메틸-5-페닐-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	430.2
353		5-[(2-메틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	354.2
354		5-[(3-메틸-3H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	354.2
355		5-[(2,5-디메틸-2H-피라졸-3-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	368.2
356		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드	395.1
357		5-[(S)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-프로필아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	450.2
358		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-프로필아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	450.2

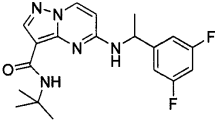
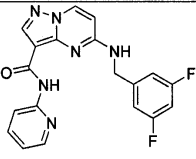
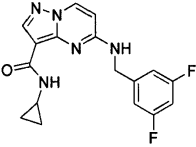
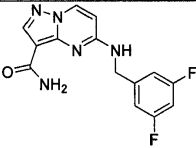
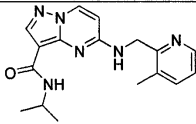
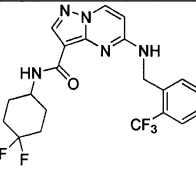
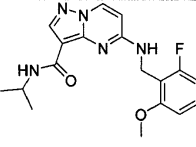
[0794]

359		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-프로필아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	450.2
360		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드	416.2
361		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (테트라히드로-피란-4-일)-아미드	402.2
362		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (5-메틸-2-피리딘-2-일-2H-피라졸-3-일)-아미드	335.1
363		5-[(2-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	368.2
364		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	374.2
365		5-[(S)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	436.1

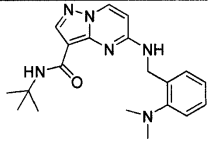
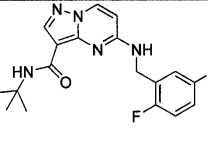
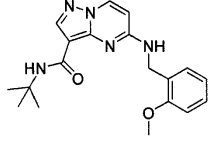
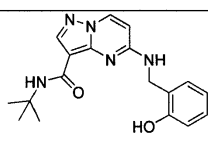
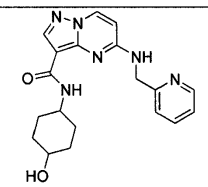
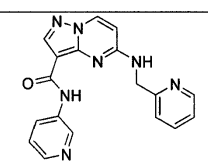
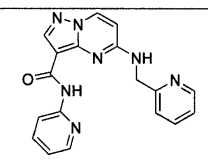
[0795]

366		5-[(R)-1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	436.1
367		5-(2-메틸-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	400.1
368		5-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	386.9
369		5-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	224.9
370		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드	416.2
371		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	436.0
372		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로프로필아미드	358.0

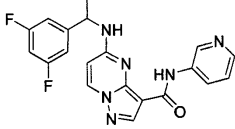
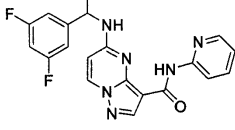
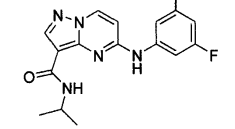
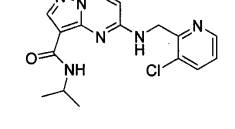
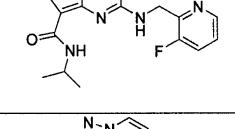
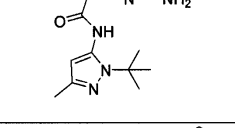
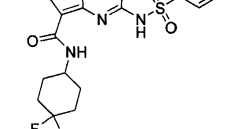
[0796]

373		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	373.9
374		5-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-2-일아미드	381.1
375		5-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로프로필아미드	343.9
376		5-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 아미드	303.9
377		5-[(3-메틸-피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	325.1
378		5-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	454.1
379		5-(2-플루오로-6-메톡시-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	358.1

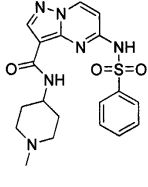
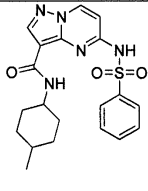
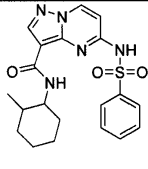
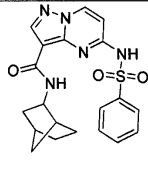
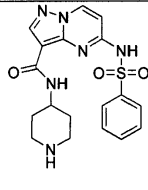
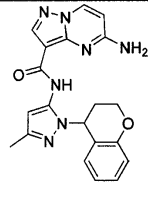
[0797]

380		<p>5-(2-디메틸아미노-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드</p>	367.2
381		<p>5-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드</p>	360.1
382		<p>5-(2-메톡시-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드</p>	354.2
383		<p>5-(2-히드록시-벤질아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드</p>	340.1
384		<p>5-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-히드록시-시클로헥실)-아미드</p>	367.1
385		<p>5-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드</p>	346.0
386		<p>5-[(피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-2-일아미드</p>	346.0

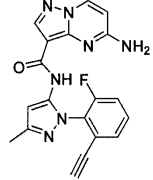
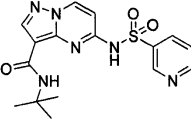
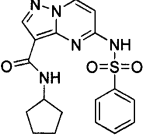
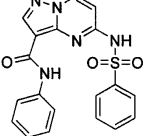
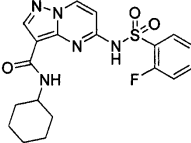
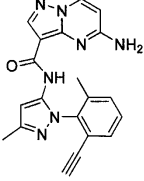
[0798]

387		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-3-일아미드	395.0
388		5-[1-(3,5-디플루오로-페닐)-에틸아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피리딘-2-일아미드	395.1
389		5-(3,5-디플루오로-페닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	332.0
390		5-[(3-클로로-피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	344.9
391		5-[(3-플루오로-피리딘-2-일메틸)-아미노]-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 이소프로필아미드	329.4
392		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-tert-부틸-5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드	314.1
393		5-벤젠술포닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4,4-디플루오로-시클로헥실)-아미드	436.2

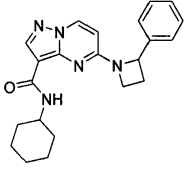
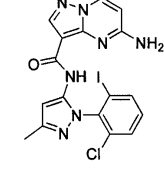
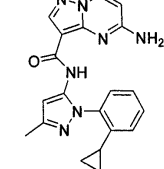
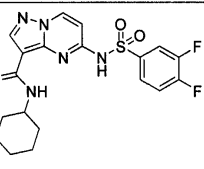
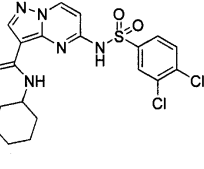
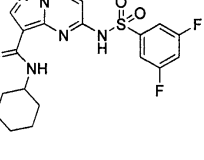
[0799]

394		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드	415.1
395		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (4-메틸-시클로헥실)-아미드	414.1
396		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-메틸-시클로헥실)-아미드	414.2
397		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 비시클로[2.2.1]헵트-2-일아미드	412.2
398		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 피페리딘-4-일아미드	401.0
399		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 (2-크로만-4-일-5-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드	389.8

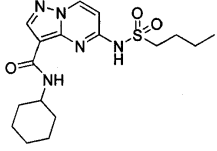
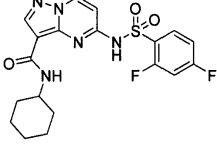
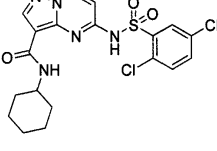
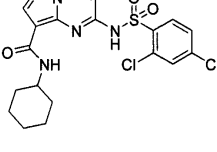
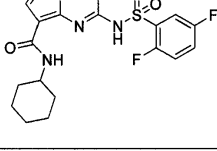
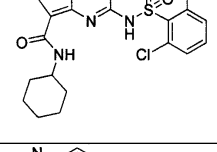
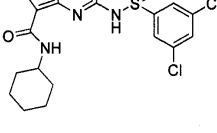
[0800]

400		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-에틸닐-6-플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	376.1
401		5-(피리딘-3-술폰닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	375.1
402		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로펜틸아미드	385.8
403		5-벤젠술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 페닐아미드	393.7
404		5-(2-플루오로-벤젠술폰닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	418.1
405		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-에틸닐-6-메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	372.0

[0801]

406		5-(2-페닐-아제티딘-1-일)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	376.2
407		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-6-요오도-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	493.7
408		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-시클로프로필-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	373.8
409		5-(3,4-디플루오로-벤젠술포닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	436.1
410		5-(3,4-디클로로-벤젠술포닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	468.0
411		5-(3,5-디플루오로-벤젠술포닐아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	436.1

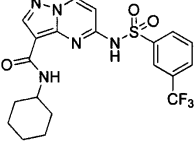
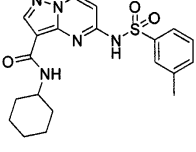
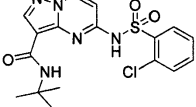
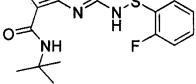
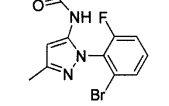
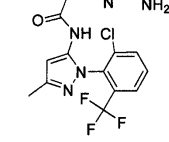
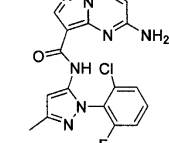
[0802]

412		5-(부탄-1-술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	380.1
413		5-(2,4-디플루오로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	436.1
414		5-(2,5-디클로로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	468.0
415		5-(2,4-디클로로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	468.0
416		5-(2,5-디플루오로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	436.1
417		5-(2,6-디클로로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	468.0
418		5-(3,5-디클로로- 벤젠술폰아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3- 카르복실산 시클로헥실아미드	468.0

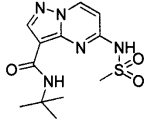
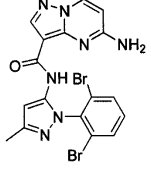
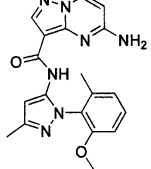
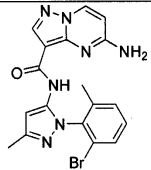
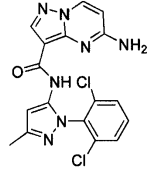
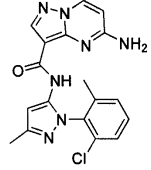
[0803]

419		<p>5-(2,3-디클로로- 벤젠술폰닐아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 시클로헥실아미드</p>	468.0
420		<p>5-(2,6-디플루오로- 벤젠술폰닐아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 시클로헥실아미드</p>	436.1
421		<p>5-아미노-피라졸로[1,5- a]피리미딘-3- 카르복실산[2-(2-플루오로- 6-메틸-페닐)-5-메틸-2H- 피라졸-3-일]-아미드</p>	366.1
422		<p>5-아미노-피라졸로[1,5- a]피리미딘-3- 카르복실산[5-메틸-2-(2- 트리플루오로메톡시-페닐)- 2H-피라졸-3-일]-아미드</p>	418.1
423		<p>5-(3-트리플루오로메톡시- 벤젠술폰닐아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 시클로헥실아미드</p>	484.1
424		<p>5-(2-트리플루오로메틸- 벤젠술폰닐아미노)- 피라졸로[1,5-a]피리미딘- 3-카르복실산 시클로헥실아미드</p>	468.1

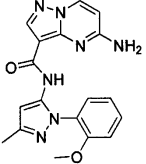
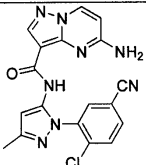
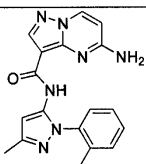
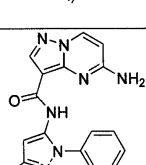
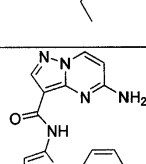
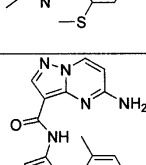
[0804]

425		5-(3-트리플루오로메틸-벤젠술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	468.1
426		5-(톨루엔-3-술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 시클로헥실아미드	414.1
427		5-(2-클로로-벤젠술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	408.0
428		5-(2-플루오로-벤젠술폰아미노)-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	392.1
429		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-브로모-6-플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	429.1
430		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-6-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	436.1
431		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	386.1

[0805]

432		5-메탄술폰닐아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산 tert-부틸아미드	312.1
433		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,6-디브로모-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	491.7
434		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-메톡시-6-메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	378.2
435		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-브로모-6-메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	425.8
436		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,6-디클로로-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	402.1
437		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-6-메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	382.1

[0806]

438		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-메톡시-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	364.0
439		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-5-시아노-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	393.2
440		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-에틸닐-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	358.0
441		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-에틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	362.2
442		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[5-메틸-2-(2-메틸술폰파닐)-2H-피라졸-3-일]-아미드	380.1
443		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2,6-디메틸-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	362.2

[0807]

444		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-요오도-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	460.1
445		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-브로모-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	412.1
446		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-클로로-4-시아노-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	393.0
447		5-아미노-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복실산[2-(2-이소프로필-페닐)-5-메틸-2H-피라졸-3-일]-아미드	376.3
448		5-(1-(3,5-디플루오로페닐)에틸아미노)-N-페닐피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	394.1
449		5-(1-(3,5-디플루오로페닐)에틸아미노)-N-(3-플루오로페닐)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	412.1

[0808]

450		5-(3,5-디플루오로벤질아미노)-N-(4-히드록시시클로헥실)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	402.2
451		5-(3,5-디플루오로벤질아미노)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	387.9
452		5-(3,5-디플루오로벤질아미노)-N-(피리딘-3-일)피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-카르복스아미드	380.9

[0809]

[0810]

실시예 1 내지 452의 화합물을 JAK 키나제 활성을 억제하는 능력에 대해 시험하였다. 실시예 1 내지 452의 화합물은 JAK 키나제 활성 검정 (예를 들어, 실시예 A 내지 C 참조)에서 약 1 μM 미만의 K_i를 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 JAK 키나제 억제제로서 유용하다.

[0811]

하기 표 3은 상기 검정 (실시예 A 내지 C)에서 수행된, 본 발명의 특정 화합물에 대한 효소 활성 데이터 (K_i)를

보여준다.

표 3

실시예	JAK1	JAK2 _i	JAK3	TYK2 _i
240	0.036 uM	0.0032 uM	0.0951 uM	0.0624 uM
231	0.0152 uM	0.0018 uM	0.0124 uM	0.0438 uM
225	0.0029 uM	0.0003 uM	0.0029 uM	0.0073 uM
226	0.0074 uM	0.0005 uM	0.0157 uM	0.0328 uM
248	0.0028 uM	0.0001 uM	0.0017 uM	0.0041 uM
250	0.0284 uM	0.0020 uM	0.0556 uM	0.0361 uM
277	0.0176 uM	0.0009 uM	0.0254 uM	0.0435 uM
343	0.0299 uM	0.0042 uM	0.0286 uM	0.0976 uM
297	0.0466 uM	0.0016 uM	0.0397 uM	0.152 uM
299	0.0287 uM	0.0008 uM	0.0145 uM	0.0509 uM

[0812]

[0813] 하기 표 4는 상기 세포 검정 (실시예 D)에서 수행된, 본 발명의 화합물에 대한 특정 세포 약리 활성 데이터 (EC₅₀)를 보여준다.

표 4

실시예	pSTAT5 SET2	EPO pSTAT5 TF1	IL6-pSTAT3 TF1	IL12-pSTAT4 NK92
240	0.365 uM	0.735 uM	1.6 uM	0.579 uM
231	0.0802 uM	0.23 uM	0.371 uM	3.3 uM
225	0.0128 uM	0.0404 uM	0.13 uM	0.119 uM
226	0.017 uM	0.103 uM	0.17 uM	0.336 uM
248	0.018 uM	0.0553 uM	0.165 uM	0.158 uM
250	0.158 uM	0.34 uM	0.839 uM	0.105 uM
277	0.0434 uM	0.148 uM	0.514 uM	0.603 uM
343	0.301 uM	0.368 uM	0.380 uM	5.3 uM
297	0.170 uM	0.207 uM	1.4 uM	1.1 uM
299	0.256 uM	0.228 uM	1.88 uM	1.77 uM

[0814]

[0815] 본 발명을 어느 정도 상세하게 기재하고 예시하였지만, 본 개시내용은 단지 예시를 위한 것이며, 당업자는 특허 청구범위에 의해 한정되는 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않으면서 일부 조합 및 배열에 수많은 변화를 가할 수 있음을 이해해야 한다.

[0816] 2008년 10월 31일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/110,497을 참조하며, 상기 문헌은 어떠한 목적으로든 그 전 문이 본원에 참고로 포함된다.