



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월02일
 (11) 등록번호 10-1443400
 (24) 등록일자 2014년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 403/04 (2006.01) C07D 403/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7002487
 (22) 출원일자(국제) 2007년07월03일
 심사청구일자 2012년06월07일
 (85) 번역문제출일자 2009년02월06일
 (65) 공개번호 10-2009-0027764
 (43) 공개일자 2009년03월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/072697
 (87) 국제공개번호 WO 2008/005956
 국제공개일자 2008년01월10일
 (30) 우선권주장
 60/819,171 2006년07월07일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2004009601 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
 프로빈스 라인 로드
 (72) 발명자
 마스탈러즈, 하롤드
 미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어스 스텝 코. 내
 워트만, 마크 디.
 미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
 5 브리스톨-마이어스 스텝 코. 내
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 16 항

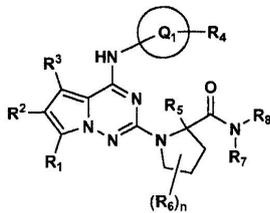
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 **피롤로트리아진 키나제 억제제**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물; 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

<화학식 I>



화학식 I의 화합물은 티로신 키나제 활성을 억제함으로써 이들이 항암제로서, 또한 알츠하이머병의 치료에 유용해지도록 한다.

(72) 발명자

침머만, 쿠르트

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

사울나이어, 마크 지.

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

벨라파티, 유젠더

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

브야스, 들라트라이 엠.

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

장, 귀펜

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

존슨, 월터 루이스

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

프렌슨, 데이빗 비.

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

상, 시아오펑

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

리우, 페이잉

미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

랭글리, 데이빗 알.

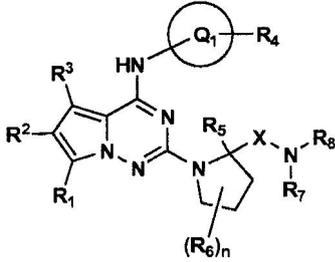
미국 06492 코넥티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스쿼드 코. 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

<화학식 I>



식 중,

Q¹은 피라졸, 이미다졸, 또는 티아졸이고;

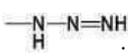
X는 C=O, C=S, C=NR⁹ 또는 CH₂이며;

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 수소; C₁-C₇알킬; 또는 헤테로시클로로 치환된 C₁-C₇알킬이고;

R⁴는 수소; C₁-C₇알킬; CF₃ C₁-C₇알킬; C₃-C₇시클로알킬; 히드록시C₃-C₇시클로알킬; C₁-C₇알킬C₃-C₇시클로알킬; CF₃

C₃-C₇시클로알킬; 아마이드(); 시아노; 또는 헤테로아릴이며;

R⁵는 수소 또는 C₁-C₇알킬이고;

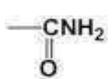
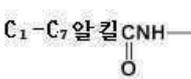
R⁶은 독립적으로 수소; C₁-C₇알킬; 할로젠; 히드록시; C₁-C₇알콕시; 헤테로시클로; 아미노(NH₂); ; 디-C₁-C₇알킬아미노; C₁-C₇알킬술포닐; 시아노; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 시아노, 또는 할로로 치환된 헤테로아릴; C₆-C₁₂ 아릴옥시; 또는 할로로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴옥시이며;

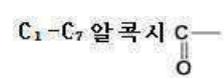
n은 0, 1, 또는 2이거나; 또는

n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 옥소로 치환된 1- 내지 4-원 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있고;

R⁷은 수소 또는 C₁-C₇알킬이며;

R⁸은 수소; C₁-C₇알킬; 아미노, C₆-C₁₂아릴, 헤테로아릴, C₃-C₇시클로알킬헤테로아릴, 또는 할로헤테로아릴로 치환

된 C₁-C₇알킬; C₆-C₁₂아릴; 할로, C₁-C₇알킬, CN, C₁-C₇알콕시, OH, , , C₁-C₇알킬S,

, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 C₆-C₁₂아릴; C₃-C₇시클로알킬; 아미노 또는 C₃-C₇시클로알킬 C₁-C₇알킬아미노로 치환된 C₃-C₇시클로알킬; C₃-C₇시클로알킬술포닐; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 할로, CF₃, OH, NH₂,

—NHC—CH_3
 O
 C₁-C₇알콕시, , C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, CN, 디-C₁-C₇알킬아미노, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 헤테로아릴; 헤테로시클로; 또는 C₁-C₇알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₇알킬, C₁-C₇알콕

$\text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알콕시 } \text{C} \quad \text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알콕시 } \text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알킬 } \text{C}$
 $\text{O} \quad \text{O}$
 시C₁-C₇알킬, CF₃ C₁-C₇알킬, 아미노, 아미노C₁-C₇알킬,
 $\text{아미노 } \text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알킬 } \text{C} \quad \text{디 } \text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알킬아미노 } \text{C}_1\text{-C}_7\text{ 알킬 } \text{C}$
 $\text{O} \quad \text{O}$
 , C₁-C₇알킬술포닐, C₁-C₇알킬술포닐C₁-C₇알킬아
 미노, 헤테로시클로, 또는 옥소로 치환된 헤테로시클로이고;

여기서, 상기 헤테로시클로는 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로시클로이며;

상기 헤테로아릴은 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로아릴이다.

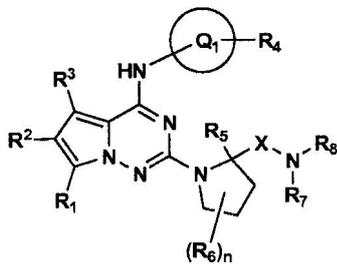
청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

<화학식 I>



식 중,

Q¹은 피라졸 또는 이미다졸이고,

R¹ 및 R²는 독립적으로 C₁-C₇알킬, 또는 헤테로시클로로 치환된 C₁-C₇알킬이고;

R³은 수소, C₁-C₇알킬, 또는 헤테로시클로로 치환된 C₁-C₇알킬이며;

R⁴는 수소; C₁-C₇알킬; CF₃ C₁-C₇알킬; C₃-C₇시클로알킬; 히드록시C₃-C₇시클로알킬; C₁-C₇알킬C₃-C₇시클로알킬; CF₃

C₃-C₇시클로알킬; 또는 아미드(—C(=O)NH_2)이며;

R⁵는 수소 또는 C₁-C₄알킬이고;

R⁶은 독립적으로 수소; C₁-C₇알킬; 할로젠; 히드록시; C₁-C₇알콕시; 헤테로시클로; 아미노(NH₂); —N=N—NH
 H ; 디
 -C₁-C₇알킬아미노; C₁-C₇알킬술포닐; 시아노; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 시아노, 또는 할로로 치환된 헤테로아릴;

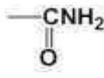
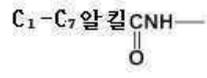
C₆-C₁₂ 아릴옥시; 또는 할로로 치환된 C₆-C₁₂ 아릴옥시이며;

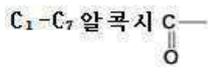
n은 0, 1, 또는 2이거나; 또는

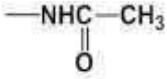
n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 옥소로 치환된 1- 내지 4-원 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있고;

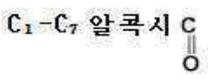
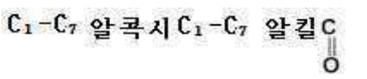
R⁷은 수소 또는 C₁-C₇알킬이며;

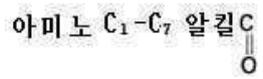
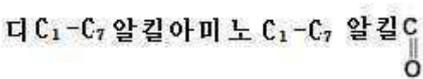
R⁸은 수소; C₁-C₇알킬; 아미노, C₆-C₁₂아릴, 헤테로아릴, C₃-C₇시클로알킬헤테로아릴, 또는 할로헤테로아릴로 치환

된 C₁-C₇알킬; C₆-C₁₂아릴; 할로, C₁-C₇알킬, CN, C₁-C₇알콕시, OH, , , C₁-C₇알킬S,

, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 C₆-C₁₂아릴; C₃-C₇시클로알킬; 아미노 또는 C₃-C₇시클로알킬 C₁-C₇알킬아미노로 치환된 C₃-C₇시클로알킬; C₃-C₇시클로알킬술포닐; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 할로, CF₃, OH, NH₂,

, C₁-C₇알콕시, C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, CN, 디-C₁-C₇알킬아미노, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 헤테로아릴; 헤테로시클로; 또는 C₁-C₇알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₇알킬, C₁-C₇알콕시C₁-C₇

알킬, CF₃, C₁-C₇알킬, 아미노, 아미노C₁-C₇알킬, , ,

, , C₁-C₇알킬술포닐, C₁-C₇알킬술포닐C₁-C₇알킬 아미노, 헤테로시클로, 또는 옥소로 치환된 헤테로시클로이고;

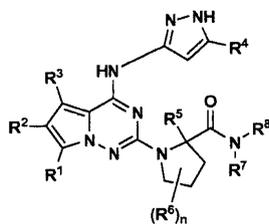
여기서, 상기 헤테로시클로는 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로시클로이며;

상기 헤테로아릴은 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로아릴이다.

청구항 4

하기 화학식 II의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

<화학식 II>



식 중,

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 수소, C₁-C₇알킬, 또는 헤테로시클로로 치환된 C₁-C₇알킬이고;

R⁴는 수소; C₁-C₇알킬; CF₃, C₁-C₇알킬; C₃-C₇시클로알킬; 히드록시C₃-C₇시클로알킬; C₁-C₇알킬C₃-C₇시클로알킬; CF₃

C₃-C₇시클로알킬; 또는 아미드()이며;

R⁵는 수소 또는 C₁-C₄알킬이며;

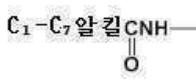
R⁶은 독립적으로 수소, C₁-C₇알킬, 할로겐, 히드록시, C₁-C₇알콕시, 또는 시아노이며;

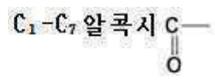
n은 0, 1, 또는 2이거나; 또는

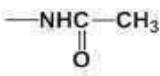
n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 옥소로 치환된 1- 내지 4-원 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있고;

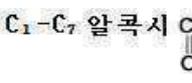
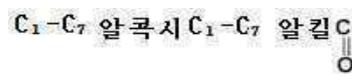
R⁷은 수소 또는 C₁-C₇알킬이며;

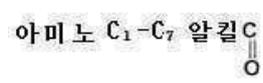
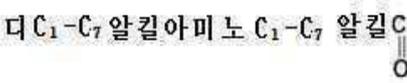
R⁸은 수소; C₁-C₇알킬; 아미노, C₆-C₁₂아릴, 헤테로아릴, C₃-C₇시클로알킬헤테로아릴, 또는 할로헤테로아릴로 치환

된 C₁-C₇알킬; C₆-C₁₂아릴; 할로, C₁-C₇알킬, CN, C₁-C₇알콕시, OH, , , C₁-C₇알킬S,

, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 C₆-C₁₂아릴; C₃-C₇시클로알킬; 아미노 또는 C₃-C₇시클로알킬 C₁-C₇알킬아미노로 치환된 C₃-C₇시클로알킬; C₃-C₇시클로알킬술포닐; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 할로, CF₃, OH, NH₂,

C₁-C₇알콕시, , C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, CN, 디-C₁-C₇알킬아미노, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 헤테로아릴; 헤테로시클로; 또는 C₁-C₇알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₇알킬, C₁-C₇알콕시C₁-C₇

알킬, CF₃, C₁-C₇알킬, 아미노, 아미노C₁-C₇알킬, , ,

아미노 C₁-C₇ 알킬 , 디 C₁-C₇ 알킬아미노 C₁-C₇ 알킬 , C₁-C₇알킬술포닐, C₁-C₇알킬술포닐C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, 또는 옥소로 치환된 헤테로시클로이고;

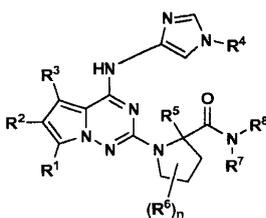
여기서, 상기 헤테로시클로는 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로시클로이며;

상기 헤테로아릴은 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로아릴이다.

청구항 5

하기 화학식 III의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

<화학식 III>



식 중,

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 수소, C₁-C₇알킬, 또는 헤테로시클로로 치환된 C₁-C₇알킬이고;

R⁴는 수소; C₁-C₇알킬; CF₃ C₁-C₇알킬; C₃-C₇시클로알킬; 히드록시C₃-C₇시클로알킬; C₁-C₇알킬C₃-C₇시클로알킬; CF₃

C₃-C₇시클로알킬; 또는 아미드()이며;

R⁵는 수소 또는 C₁-C₄알킬이며;

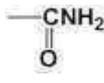
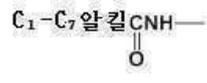
R⁶은 독립적으로 수소, C₁-C₇알킬, 할로젠, 히드록시, C₁-C₇알콕시, 또는 시아노이며;

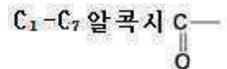
n은 0, 1, 또는 2이거나; 또는

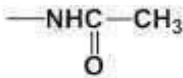
n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 옥소로 치환된 1- 내지 4-원 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있고;

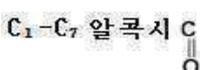
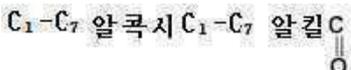
R⁷은 수소 또는 C₁-C₇알킬이며;

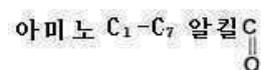
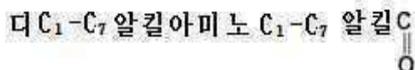
R⁸은 수소; C₁-C₇알킬; 아미노, C₆-C₁₂아릴, 헤테로아릴, C₃-C₇시클로알킬헤테로아릴, 또는 할로헤테로아릴로 치환

된 C₁-C₇알킬; C₆-C₁₂아릴; 할로, C₁-C₇알킬, CN, C₁-C₇알콕시, OH, , , C₁-C₇알킬S,

, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 C₆-C₁₂아릴; C₃-C₇시클로알킬; 아미노 또는 C₃-C₇시클로알킬 C₁-C₇알킬아미노로 치환된 C₃-C₇시클로알킬; C₃-C₇시클로알킬술폰닐; 헤테로아릴; C₁-C₇알킬, 할로, CF₃, OH, NH₂,

, C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, CN, 디-C₁-C₇알킬아미노, 또는 C₃-C₇시클로알킬로 치환된 헤테로아릴; 헤테로시클로; 또는 C₁-C₇알킬, C₃-C₇시클로알킬, C₃-C₇시클로알킬C₁-C₇알킬, C₁-C₇알콕시

C₁-C₇알킬, CF₃ C₁-C₇알킬, 아미노, 아미노C₁-C₇알킬, , ,

, , C₁-C₇알킬술폰닐, C₁-C₇알킬술폰닐C₁-C₇알킬아미노, 헤테로시클로, 또는 옥소로 치환된 헤테로시클로이고;

여기서, 상기 헤테로시클로는 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로시클로이며;

상기 헤테로아릴은 산소, 황, 및 질소로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로 원자를 가진 4- 내지 15-원 헤테로아릴이다.

청구항 6

제1항에 있어서,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(5-메틸티아졸-2-일)

피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

(S)-3-(2-(2-메틸-2-(티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,

(S)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피

리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 및

(2S,4S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드

를 포함하는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 증식성 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 8

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물을 제약학적으로 허용가능한 담체 및 1종 이상의 다른 항암제 또는 세포독성제와 조합하여 포함하는, 증식성 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 9

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 증식성 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 증식성 질환이 암인 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 암이 전립선의 암종, 췌장관 부신-암종, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장 및 갑상선의 암종, 신경모세포종, 교모세포종, 수모세포종, 흑색종, 다발성 골수종 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 및 제3항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 암, 당뇨병, 자가면역성 질환, 과증식성 장애, 노화, 말단비대증 및 크론병으로 구성된 군으로부터 선택된 단백질 키나제 (PK) 관련 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 상기 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 단백질 키나제가 1종 이상의 단백질 티로신 키나제를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 단백질 티로신 키나제가 1종 이상의 CDK2/사이클린 E, Flt-3, Fak, GSK-3 β , IGF-1R, IR, JAK2, Kit, Lck, Met, PDGFR β , PKC α , Src, TrkA, TrkB, VEGFR-1, VEGFR-2 및 VEGFR-3으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 단백질 티로신 키나제가 IGF-1R인 제약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

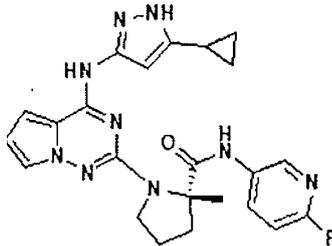
삭제

청구항 18

제12항에 있어서, 암이 전립선의 암종, 췌장관 부신-암종, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장 및 갑상선의 암종, 신경 모세포종, 교모세포종, 수모세포종, 흑색종, 다발성 골수종 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 19

하기 화학식의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체.



청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 항암제로서 유용한 신규한 피롤로트리아진 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 상기 화합물을 증식성 및 다른 질환의 치료에 사용하는 방법, 및 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명은, 티로신 키나제 효소를 억제하는 화합물, 티로신 키나제 억제 화합물을 함유하는 조성물, 및 티로신 키나제 활성의 과발현 또는 상향조절을 특징으로 하는 질환, 예컨대 암, 당뇨병, 재협착, 동맥경화증, 건선, 알츠하이머병, 혈관형성 질환 및 면역 장애의 치료를 위한 티로신 키나제 효소의 억제제 사용 방법에 관한 것이다 (문헌 [Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design (1994), 9: 263-277]; [Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ (1997) 8: 3-10]; [Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today (1997) 2: 50-63] (이들 모두 본원에 참고로 도입 됨)).

[0003] 티로신 키나제는, 세포 증식, 발암, 세포자멸 및 세포 분화를 비롯한 여러 세포 기능을 위한 신호 전달에 있어 중요한 역할을 한다. 이들 효소의 억제제는 이들 효소에 의존하는 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 강한 역학적 증거에 의해, 구성적 분열촉진 신호전달을 유도하는 수용체 단백질 티로신 키나제의 과발현 또는 활성화가 인간 암의 수 증가에 있어 중요한 요인이 시사된다. 이들 과정에 관련되어 온 티로신 키나제는, Abl, CDK, EGF, EMT, FGF, FAK, Flk-1/KDR, Flt-3, GSK-3, GSK베타-3, HER-2, IGF-1R, IR, Jak2, LCK, MET, PDGF, Src, Tie-2, TrkA, TrkB 및 VEGF를 포함한다. 따라서, 티로신 키나제 효소를 조절하거나 억제하는 데 사용될 수 있는 신규한 화합물의 연구에 대한 계속적 필요성이 존재한다.

[0004] <발명의 요약>

[0005] 본 발명은 암 치료를 위한 티로신 키나제 효소를 억제하는 화학식 I을 갖는 화합물에 관한 것이다.

[0006] 또한 본 발명은, 1종 이상의 티로신 키나제 억제제와 관련된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 및 임의로는 1종 이상의 다른 항암제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

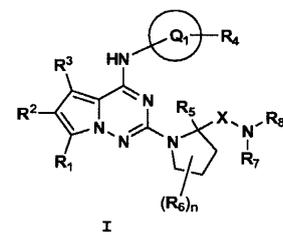
[0007] 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 1종 이상의 다른 항암제와 함께 사용하는 암의 치료 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0008] 본 발명은, 화학식 I의 화합물, 상기 화합물을 사용하는 제약 조성물, 및 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0009] 본 발명에 따라, 하기 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 개시된다.

화학식 I



[0010]

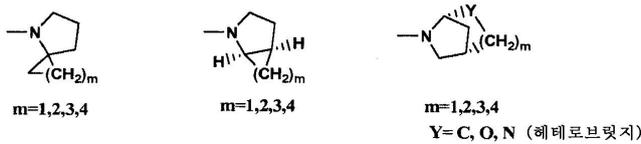
- [0011] 식 중,
- [0012] Q^1 은 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;
- [0013] X는 C=O, C=S, C=NR⁹ 또는 CH₂이며;
- [0014] R¹, R², 및 R³은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 알카노일, 치환된 알카노일, 아미노, 치환된 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 이치환된 아미노, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 치환된 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬, 치환된 알킬 또는 알킬카르보닐이고;
- [0015] R⁴는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알카노일, 치환된 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 히드록시알킬, 이치환된 아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 치환된 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알콕시, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 알킬카르보닐, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 알카노일아미노, 아로일아미노, 아릴알카노일아미노, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴술폰, 아릴알킬술폰, 알킬술폰, 아릴카르보닐아미노, 또는 알킬아미노카르보닐이며;
- [0016] R⁵는 수소, 할로젠, 시아노, 알킬 또는 치환된 알킬이고;
- [0017] R⁶은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알킬리덴, 치환된 알킬리덴, 히드록시, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알카노일, 치환된 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 히드록시알킬, 이치환된 아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 치환된 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알콕시, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 알킬카르보닐, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 알카노일아미노, 아로일아미노, 아릴알카노일아미노, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴술폰, 아릴알킬술폰, 알킬술폰, 아릴카르보닐아미노, 또는 알킬아미노카르보닐이며;
- [0018] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이거나; 또는
- [0019] n = 2이고, R⁶이 같은자리(geminal) 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0020] n = 2이고, R⁶이 1,2-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 접합 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0021] n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 1 내지 4원 알킬 또는 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있거나; 또는
- [0022] 동일한 탄소 상에 2개의 R⁶이 존재하는 경우, 이들은 함께 카르보닐 (C=O) 또는 알킬리덴기 (C=CHR⁹)를 형성할

수 있고;

[0023] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 또는 치환된 헤테로알키닐이거나, 또는 R^7 및 R^8 은 함께 임의로 치환된 모노시클릭 4 내지 8원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리, 또는 임의로 치환된 바이시클릭 7 내지 12원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있으며;

[0024] R^9 는 수소 또는 저급 알킬이다.

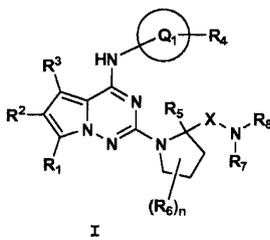
[0025] $n = 2$ 인 경우 R^6 (상기에 정의된 바와 같음)에 대해 고려되는 구조의 비제한적 예는 하기 구조를 포함한다.



[0026]

[0027] 본 발명의 또다른 측면에서는, 하기 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 개시된다.

[0028] <화학식 I>



[0029]

[0030] 식 중,

[0031] Q^1 은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0032] X는 C=O, C=S, C=NR⁹ 또는 CH₂이며;

[0033] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 알카노일, 치환된 알카노일, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미도, 치환된 술폰아미도, 알킬술폰, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 이치환된 아미노, 알킬술폰, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 치환된 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 또는 알킬카르보닐이고;

[0034] R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 할로젠이며;

[0035] R^4 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알카노일, 치환된 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 히드록시알킬, 이치환된 아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 치환된 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알콕시, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 알킬카르보닐, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케

닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 치환된 헤테로알키닐, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 알카노일아미노, 아로일아미노, 아릴알카노일아미노, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 알킬술포닐, 아릴카르보닐아미노, 또는 알킬아미노카르보닐이고;

[0036] R⁵는 수소, 할로젠, 시아노, 알킬 또는 치환된 알킬이며;

[0037] R⁶은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알킬리덴, 치환된 알킬리덴, 히드록시, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알카노일, 치환된 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 히드록시알킬, 이치환된 아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 치환된 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알콕시, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 알킬술포닐, 알킬술포피닐, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 알킬카르보닐, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 치환된 헤테로알키닐, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 알카노일아미노, 아로일아미노, 아릴알카노일아미노, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 알킬술포닐, 아릴카르보닐아미노 또는 알킬아미노카르보닐이고;

[0038] n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이거나; 또는

[0039] n = 2이고, R⁶이 같은자리 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0040] n = 2이고, R⁶이 1,2-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 접합 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는

[0041] n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 1 내지 4원 알킬 또는 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있거나; 또는

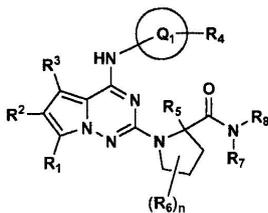
[0042] 동일한 탄소 상에 2개의 R⁶이 존재하는 경우, 이들은 함께 카르보닐 (C=O) 또는 알킬리덴기 (C=CHR⁹)를 형성할 수 있으며;

[0043] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 또는 치환된 헤테로알키닐이거나, 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 임의로 치환된 모노시클릭 4 내지 8원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리, 또는 임의로 치환된 바이시클릭 7 내지 12원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0044] R⁹는 수소 또는 저급 알킬이다.

[0045] 본 발명의 추가의 측면에서는, 하기 화학식 I의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 개시된다.

[0046] <화학식 I>

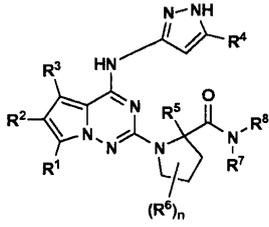


[0047]

[0048] 식 중,

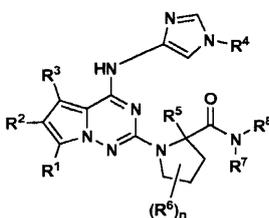
- [0049] Q^1 은 피라졸 또는 이미다졸이고,
- [0050] R^1 및 R^2 은 독립적으로, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 알카노일, 치환된 알카노일, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미도, 치환된 술폰아미도, 알킬술폰, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 이치환된 아미노, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 치환된 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐 또는 알킬카르보닐이며;
- [0051] R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 할로젠이고;
- [0052] R^4 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아미드, 치환된 아미드, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이며;
- [0053] R^5 는 수소, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이고;
- [0054] R^6 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알킬리덴, 치환된 알킬리덴, 히드록시, 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알카노일, 치환된 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 히드록시알킬, 이치환된 아미노, 아미드, 치환된 아미드, 카르바메이트, 치환된 카르바메이트, 우레이도, 시아노, 술폰아미드, 치환된 술폰아미드, 알킬술폰, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알콕시, 니트로, 티오, 티오알킬, 알킬티오, 알킬술폰, 알킬술폰, 카르복시, 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 카르바모일, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 알킬카르보닐, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 치환된 헤테로알키닐, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 알카노일아미노, 아로일아미노, 아릴알카노일아미노, 아릴티오, 아릴알킬티오, 아릴술폰, 아릴알킬술폰, 알킬술폰, 아릴카르보닐아미노 또는 알킬아미노카르보닐이며;
- [0055] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는
- [0056] $n = 2$ 이고, R^6 이 같은자리 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0057] $n = 2$ 이고, R^6 이 1,2-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 집합 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0058] $n = 2$ 이고, R^6 이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 1 내지 4원 알킬 또는 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있거나; 또는
- [0059] 동일한 탄소 상에 2개의 R^6 이 존재하는 경우, 이들은 함께 카르보닐 ($C=O$) 또는 알킬리덴기 ($C=CHR^9$)를 형성할 수 있고;
- [0060] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 또는 치환된 헤테로알키닐이거나, 또는 R^7 및 R^8 은 함께 임의로 치환된 모노시클릭 4 내지 8원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리, 또는 임의로 치환된 바이시클릭 7 내지 12원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0061] 본 발명의 또다른 측면에서는, 하기 화학식 II의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 개시된다.

화학식 II



- [0062]
- [0063] 식 중,
- [0064] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아마이드, 치환된 아마이드, 카르바메이트, 우레이도 또는 시아노이도;
- [0065] R³은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 할로젠이며;
- [0066] R⁴는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아마이드, 치환된 아마이드, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이고;
- [0067] R⁵는 수소, 저급 알킬 또는 치환된 저급 알킬이며;
- [0068] R⁶은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬 또는 카르보닐이고;
- [0069] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는
- [0070] n = 2이고, R⁶이 같은자리 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0071] n = 2이고, R⁶이 1,2-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 접합 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0072] n = 2이고, R⁶이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 1 내지 4원 알킬 또는 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있거나; 또는
- [0073] 동일한 탄소 상에 2개의 R⁶이 존재하는 경우, 이들은 함께 카르보닐 (C=O)을 형성할 수 있으며;
- [0074] R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐이거나, 또는 R⁷ 및 R⁸은 함께 임의로 치환된 모노시클릭 4 내지 8원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리, 또는 임의로 치환된 바이시클릭 7 내지 12원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 또다른 측면에서는, 하기 화학식 III의 화합물; 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체가 개시된다.

화학식 III



[0076]

- [0077] 식 중,
- [0078] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 아미노, 치환된 아미노, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아마이드, 치환된 아마이드, 카르바메이트, 우레이도 또는 시아노이고;
- [0079] R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 할로젠이며;
- [0080] R^4 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아마이드, 치환된 아마이드, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이고;
- [0081] R^5 는 수소, 저급 알킬, 또는 치환된 저급 알킬이며;
- [0082] R^6 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록시, 알콕시, 치환된 알콕시, 할로젠, 할로알킬, 할로알콕시, 옥소, 시아노, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬 또는 카르보닐이고;
- [0083] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이거나; 또는
- [0084] $n = 2$ 이고, R^6 이 같은자리 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0085] $n = 2$ 이고, R^6 이 1,2-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 3 내지 6원 접합 포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있거나; 또는
- [0086] $n = 2$ 이고, R^6 이 1,3-시스 치환기인 경우, 이들은 함께 임의로 치환된 1 내지 4원 알킬 또는 헤테로알킬 브릿지를 형성할 수 있거나; 또는
- [0087] 동일한 탄소 상에 2개의 R^6 이 존재하는 경우, 이들은 함께 카르보닐 (C=O)을 형성할 수 있으며;
- [0088] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 치환된 헤테로알케닐이거나, 또는 R^7 및 R^8 은 함께 임의로 치환된 모노시클릭 4 내지 8원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리, 또는 임의로 치환된 바이시클릭 7 내지 12원 포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.
- [0089] 본 발명의 화합물은,
- [0090] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0091] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0092] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(5-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0093] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0094] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0095] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0096] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0097] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-

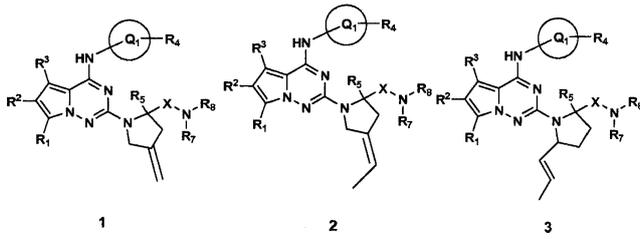
3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,

- [0098] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0099] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0100] (S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0101] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0102] (S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0103] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0104] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0105] (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0106] (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0107] (S)-3-(2-(2-메틸-2-(티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드,
- [0108] (S)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0109] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0110] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0111] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0112] (2S, 4R)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0113] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0114] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0115] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0116] (2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0117] (2S, 4S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0118] (2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피

리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,

- [0119] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0120] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드, 및
- [0121] (2S,4S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드,
- [0122] 또는 이들의 제약학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 포함한다.
- [0123] 본 발명의 추가의 측면에서는, 단백질 키나제 활성의 조절을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 1종 이상의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나제 활성 조절 방법이 개시된다.
- [0124] 본 발명의 또다른 측면은, 상기 단백질 키나제가 1종 이상의 단백질 세린/트레오닌 키나제 또는 1종 이상의 단백질 티로신 키나제를 포함하는 것이다.
- [0125] 추가로, 본 발명의 하나의 측면은 상기 단백질 티로신 키나제가 1종 이상의 CDK2/사이클린 E; F1t-3; Fak; GSK-3β IGF-1R; IR; JAK2; Kit; Lck; Met; PDGFRβ; PKC α; Src; TrkA; TrkB; VEGFR-1; VEGFR-2; VEGFR-3으로 구성된 군으로부터 선택되는 것이다.
- [0126] 본 발명의 또다른 측면은, 상기 단백질 티로신 키나제가 IGF-1R인 것이다.
- [0127] 또다른 측면에서 본 발명은, 단백질 키나제 (PK) 관련 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 기재된 1종 이상의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 PK 관련 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0128] 본 발명의 또다른 측면에서, PK 관련 장애는 암, 당뇨병, 자가면역성 질환, 과도증식성 장애, 노화, 말단비대증 및 크론병으로 구성된 군으로부터 선택된 IGF-1R 관련 장애이다.
- [0129] 전립선의 암종, 췌장관 부신-암종, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장 및 갑상선의 암종, 신경모세포종, 교모세포종, 수모세포종 및 흑색종, 다발성 골수종, 및 급성 골수성 백혈병 (AML)으로 구성된 군으로부터 선택된 암의 치료 또는 예방 방법 또한 본 발명의 일부이다.
- [0130] **정의**
- [0131] 하기에 본 명세서에서 사용될 수 있는 용어를 정의하였다. 본원의 기 또는 용어에 대해 제공된 최초의 정의는 달리 지정되지 않는 한 개별적으로 또는 또다른 기의 일부로서 본 명세서의 전반에 있는 기 또는 용어에 적용된다.
- [0132] 용어 "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 비치환된 탄화수소기를 나타낸다. 표현 "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 비치환된 알킬기를 나타낸다.
- [0133] 용어 "치환된 알킬"은 예를 들어 할로, 히드록시, 알콕시, 옥소, 알카노일, 아릴옥시, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 이치환된 아민 (여기서, 2개의 아미노 치환기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택됨); 알카노일아미노, 아로일아미노, 아르알카노일아미노, 치환된 알카노일아미노, 치환된 아릴아미노, 치환된 아르알카노일아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 아릴알킬티오, 알킬티오노, 아릴티오노, 아릴알킬티오노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아릴알킬술포닐, 술포아미도, 예를 들어 SO₂NH₂, 치환된 술포아미도, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르바밀, 예를 들어 CONH₂, 치환된 카르바밀 (예를 들어, CONH알킬, CONH아릴, CONH아릴알킬, 또는 질소 상에 알킬, 아릴 또는 아릴알킬로부터 선택된 2개의 치환기가 존재하는 것); 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 구아니디노, 헤테로시클릴, 예를 들어 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐 등, 및 치환된 헤테로시클릴 등의 1 내지 4개의 치환기로 치환된 알킬기를 나타낸다. 상기에서 치환기가 추가로 치환된다고 언급된 경우, 이는 알킬, 알콕시, 아릴 또는 아릴알킬로 치환될 것이다.
- [0134] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 나타낸다.

- [0135] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 탄화수소기, 예컨대 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 디페닐기를 나타내며, 이들은 각각 치환될 수 있다.
- [0136] 용어 "아릴옥시", "아릴아미노", "아릴알킬아미노", "아릴티오", "아릴알카노일아미노", "아릴술폰닐", "아릴알콕시", "아릴술폰닐", "아릴헤테로아릴", "아릴알킬티오", "아릴카르보닐", "아릴알케닐" 또는 "아릴알킬술폰닐"은, 각각 산소; 아미노; 알킬아미노; 티오; 알카노일아미노; 술폰닐; 알콕시; 술폰닐; 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴; 알킬티오; 카르보닐; 알케닐; 또는 알킬술폰닐에 결합된 아릴 또는 치환된 아릴을 나타낸다.
- [0137] 용어 "아릴술폰닐아미노카르보닐"은, 아미노카르보닐에 결합된 아릴술폰닐을 나타낸다.
- [0138] 용어 "아릴옥시알킬", "아릴옥시카르보닐" 또는 "아릴옥시아릴"은, 각각 알킬 또는 치환된 알킬; 카르보닐; 또는 아릴 또는 치환된 아릴에 결합된 아릴옥시를 나타낸다.
- [0139] 용어 "아릴알킬"은, 1개 이상의 탄소 원자에 결합된 1개 이상의 수소 원자가 아릴 또는 치환된 아릴로 치환된 알킬 또는 치환된 알킬을 나타낸다. 전형적인 아릴알킬로는, 예를 들어 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토벤질, 및 2-나프토펜에탄-1-일이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0140] 용어 "아릴알킬옥시"는 산소 결합을 통해 결합된 아릴알킬 (-O-아릴알킬)을 나타낸다.
- [0141] 용어 "치환된 아릴"은, 예를 들어 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 할로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 알카노일옥시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 티올, 알킬티오, 우레이드, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 카르바밀, 알콕시카르보닐, 알킬티오노, 아릴티오노, 아릴술폰닐아민, 술폰산, 알킬술폰닐, 술폰아미도, 아릴옥시 등과 같은 1 내지 4개의 치환기로 치환된 아릴기를 나타낸다. 치환기는 히드록시, 할로, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 아릴 또는 아릴알킬에 의해 추가로 치환될 수 있다.
- [0142] 용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 헤테로원자 및 1개 이상의 탄소 원자-함유 고리를 갖는 임의로 치환된 방향족기, 예를 들어 4 내지 7원 모노시클릭, 7 내지 11원 바이시클릭 또는 10 내지 15원 트리시클릭 고리계, 예컨대 피리딘, 테트라졸, 인다졸을 나타낸다.
- [0143] 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 15개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다.
- [0144] 용어 "치환된 알케닐"은, 예를 들어 할로, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 알킬술폰닐, 술폰아미도, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르바밀, 치환된 카르바밀, 구아니디노, 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜 등과 같은 1 내지 2개의 치환기로 치환된 알케닐기를 나타낸다.
- [0145] 용어 "알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 15개의 탄소 원자, 가장 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소 원자 및 1 내지 4개의 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다.
- [0146] 용어 "치환된 알킬닐"은, 예를 들어 할로, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 알킬술폰닐, 술폰아미도, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르바밀, 치환된 카르바밀, 구아니디노 및 헤테로시클릴, 예를 들어 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜 등과 같은 치환기로 치환된 알킬닐기를 나타낸다.
- [0147] "알킬리덴"기는, 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합으로 구성된 알킬렌기를 나타낸다. 상기 기에서의 치환기는 "치환된 알킬"의 정의 내의 것들을 포함한다. 하기에 또한 "알킬리덴"과 "알킬렌"의 차이를 나타내었다.



[0148]

[0149]

[0150]

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

[0155]

[0156]

앞의 2개의 구조는 알킬리덴을 나타내며, 세번째 구조는 알킬렌을 나타낸다.

용어 "시클로알킬"은, 바람직하게는 불포화된 C₃-C₇ 카르보시클릭 고리와 추가로 접합될 수 있는 1 내지 3개의 고리 및 고리 1개 당 3 내지 7개의 탄소를 함유하는 임의로 치환된 포화 시클릭 탄화수소 고리계를 나타낸다. 상기 기의 예로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로도데실 및 아다만틸이 포함된다. 치환기의 예로는, 상기한 바와 같은 1개 이상의 알킬기, 또는 상기에 알킬 치환기로서 기재된 1개 이상의 기가 포함된다.

용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릭" 및 "헤테로시클릴"은 1개 이상의 탄소 원자-함유 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된, 완전히 포화된 또는 불포화된 방향족 또는 비방향족 시클릭 기, 예를 들어 4 내지 7원 모노시클릭, 7 내지 11원 바이시클릭 또는 10 내지 15원 트리시클릭 고리계를 나타낸다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로시클릭 기의 고리는 각각 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 가질 수 있고, 여기서 질소 및 황 헤테로원자는 또한 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 또한 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다.

모노시클릭 헤테로시클릭 기의 예로는, 피롤리딘, 피롤, 인돌, 피라졸, 옥세타린, 피라졸린, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸, 옥사졸리딘, 이속사졸린, 이속사졸릴, 티아졸, 티아디아졸, 티아졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸리딘, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸, 피페리딘, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딘, 호모피페라지닐, 2-옥소호모피페라지닐, 2-옥소피롤리딘, 2-옥사제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딘, N-옥소-피리딘, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술포사이드, 티아모르폴리닐 술포, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 디옥사닐, 이소티아졸리딘, 티에타닐, 티이라닐, 트리아지닐 및 트리아졸릴 등이 포함된다.

바이시클릭 헤테로시클릭 기의 예로는, 2,3-디히드로-2-옥소-1H-인돌, 벤조티아졸, 벤즈옥사졸, 벤조티에닐, 퀴놀리딘, 퀴놀리닐, 퀴놀리닐-N-옥사이드, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 쿠마리닐, 신놀리닐, 퀴놀살리닐, 인다졸, 피롤로피리딘, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,1-b]피리디닐) 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 벤즈이소티아졸, 벤즈이속사졸, 벤조디아지닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오피라닐, 벤조트리아졸, 벤즈피라졸, 1,3-벤조디옥솔, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술포, 디히드로벤조피라닐, 인돌리닐, 인다졸, 이스코로마닐, 이소인돌리닐, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 퓨리닐, 피리도피리딘, 피롤로트리아지닐, 퀴나졸리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티에노푸릴, 티에노피리딘, 티에노티에닐 등이 포함된다.

치환기의 예로는, 상기한 바와 같은 1개 이상의 알킬 또는 아릴알킬 기 또는 상기에 알킬 치환기로서 기재된 1개 이상의 기가 포함된다.

또한, 보다 작은 헤테로시클릴, 예컨대 에폭사이드 및 아지리딘이 포함된다.

용어 "카르보시클릭 고리" 또는 "카르보시클릴"은 3 내지 12개의 원자를 함유하는 안정한 포화, 부분 포화 또는 불포화, 모노 또는 바이시클릭 탄화수소 고리를 나타낸다. 특히, 이는 5 또는 6개의 원자를 함유하는 모노시클릭 고리 또는 9 또는 10개의 원자를 함유하는 바이시클릭 고리를 포함한다. 적합한 것으로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 디히드로인덴 및 테트라히드로나프틸이 포함된다. 용어 "임의로 치환된"은, 본원에서 "카르보시클릭 고리" 또는 "카르보시클릴"에 대해 언급된 경우, 카르보시클릭 고리가 1개 이상의 치환가능한 고리 부분에서 알킬 (바람직하게는 저급 알킬), 알콕시 (바람직하게는 저급 알콕시), 니트로, 모노알킬아미노 (바람직하게는 저급 알킬아미노), 디알킬아미노 (바람직하게는, 디[저급]알킬

아미노), 시아노, 할로, 할로알킬 (바람직하게는, 트리플루오로메틸), 알카노일, 아미노카르보닐, 모노알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬 아미도 (바람직하게는 저급 알킬 아미도), 알콕시알킬 (바람직하게는 저급 알콕시[저급]알킬), 알콕시카르보닐 (바람직하게는 저급 알콕시카르보닐), 알킬카르보닐옥시 (바람직하게는 저급 알킬카르보닐옥시) 및 아릴 (바람직하게는, 페닐)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 치환될 수 있음을 나타내고, 여기서 상기 아릴은 할로, 저급 알킬 및 저급 알콕시기로 임의로 치환된다.

- [0157] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함할 것이다.
- [0158] 용어 "알킬술폰"은 $-R^kS(=O)_2R^k$ (식 중, R^k 는 알킬 또는 치환된 알킬임)를 나타낸다.
- [0159] 용어 "옥소"는 2가 라디칼 =O를 나타낸다.
- [0160] 용어 "카르바메이트"는 $-OC(=O)NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0161] 용어 "아미드"는 $-C(O)NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0162] 용어 "술폰아미드"는 $-SO_2NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0163] 용어 "치환된 아미드", "치환된 술폰아미드" 또는 "치환된 카르바메이트"는, 각각 1개 이상의 수소가 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로부터 선택된 기로 치환된 아미드, 술폰아미드 또는 카르바메이트를 나타낸다.
- [0164] 치환된 아미드는, 예를 들어 $-C(=O)NR^mR^n$ (식 중, R^m 및 R^n 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, 단 R^m 또는 R^n 중 적어도 하나는 치환된 잔기임)기를 나타낸다.
- [0165] 치환된 술폰아미드는, 예를 들어 $-SO_2NR^oR^p$ (식 중, R^o 및 R^p 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, 단 R^o 또는 R^p 중 적어도 하나는 치환된 잔기임)기를 나타낸다.
- [0166] 치환된 카르바메이트는, 예를 들어 $-OC(=O)NR^qR^r$ (식 중, R^q 및 R^r 은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되되, 단 R^q 또는 R^r 중 적어도 하나는 치환된 잔기임)기를 나타낸다.
- [0167] 용어 "우레이도"는, $-NHC(=O)NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0168] 용어 "시아노"는 $-CN$ 기를 나타낸다.
- [0169] 용어 "시클로알킬알킬" 또는 "시클로알킬알콕시"는 각각 알킬 또는 치환된 알킬; 또는 알콕시에 결합된 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬을 나타낸다.
- [0170] 용어 "니트로"는 $-N(O)_2$ 기를 나타낸다.
- [0171] 용어 "티오"는 $-SH$ 기를 나타낸다.
- [0172] 용어 "알킬티오"는 $-SR^s$ (식 중, R^s 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬임)기를 나타낸다.
- [0173] 용어 "티오알킬"은 $-R^tS$ (식 중, R^t 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬임)기를 나타낸다.
- [0174] 용어 "알킬술폰닐"은 $-S(=O)_2R^u$ (식 중, R^u 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬임)기를 나타낸다.
- [0175] 용어 "알킬술피닐"은 $-S(=O)R^v$ (식 중, R^v 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬임)기를 나타낸다.
- [0176] 용어 "카르복시"는 $-C(=O)OH$ 기를 나타낸다.

- [0177] 용어 "카르복시알콕시" 또는 "알콕시카르보닐알콕시"는 각각 알콕시에 결합된 카르복시 또는 알콕시카르보닐을 나타낸다.
- [0178] 용어 "알콕시카르보닐"은 $-C(=O)OR^w$ (식 중, R^w 는 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴임)기를 나타낸다.
- [0179] 용어 "아릴알콕시카르보닐"은 알콕시카르보닐에 결합된 아릴 또는 치환된 아릴을 나타낸다.
- [0180] 용어 "알킬카르보닐옥시" 또는 "아릴카르보닐옥시"는 $-OC(=O)R^x$ (식 중, R^x 는 각각 알킬 또는 치환된 알킬, 또는 아릴 또는 치환된 아릴임)기를 나타낸다.
- [0181] 용어 "카르바모일"은 $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR^x$, 및/또는 $-OC(=O)NR^yR^z$ (식 중, R^y 및 R^z 는 알킬 및 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택됨)기를 나타낸다.
- [0182] $-NR^6(C=O)R^9$ 기는, R^6 이 수소, 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로부터 선택되고 및 R^9 가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 아미노알킬, 치환된 아미노알킬, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택되는 기를 나타낸다.
- [0183] 용어 "카르보닐"은 $C(=O)$ 를 나타낸다.
- [0184] 용어 "알킬카르보닐", "아미노카르보닐", "알킬아미노카르보닐", "아미노알킬카르보닐" 또는 "아릴아미노카르보닐"은, 각각 카르보닐에 결합된 알킬 또는 치환된 알킬; 아미노; 알킬아미노 또는 치환된 알킬아미노; 아미노알킬 또는 치환된 아미노알킬; 또는 아릴아미노를 나타낸다.
- [0185] 용어 "아미노카르보닐아릴" 또는 "아미노카르보닐알킬"은, 각각 아릴 또는 치환된 아릴; 또는 알킬 또는 치환된 알킬에 결합된 아미노카르보닐을 나타낸다.
- [0186] 용어 "술포닐"은 $S(=O)_2$ 기를 나타낸다.
- [0187] 용어 "술피닐"은 $S(=O)$ 를 나타낸다.
- [0188] 용어 "카르복시알킬"은 카르복시에 결합된 알킬 또는 치환된 알킬을 나타낸다.
- [0189] 화학식 I의 화합물은 염을 형성할 수 있으며, 이들은 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 제약학적으로 허용가능한 (즉, 비독성, 생리학상 허용가능한) 염이 바람직하나, 다른 염도 예를 들어 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는데 유용하다.
- [0190] 화학식 I의 화합물은 알칼리 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨 및 리튬, 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘 및 마그네슘, 유기 염기, 예컨대 디시클로헥실아민, 트리부틸아민, 피리딘 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신 등과 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 바와 같이 형성할 수 있다.
- [0191] 화학식 I의 화합물은 다양한 유기 및 무기 산과 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 염화수소, 브롬화수소, 메탄술포산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 말레산, 벤젠술포산, 톨루엔술포산 및 각종 다른 산 (예를 들면, 니트레이트, 포스페이트, 보레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 살리실레이트 등)과 형성된 것을 포함한다. 이러한 염은 당업자에게 공지된 바와 같이 형성할 수 있다.
- [0192] 또한, 양쪽성 이온 ("내부 염")이 형성될 수 있다.
- [0193] 혼합된 형태 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태의 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체가 고려된다. 본 발명에 따른 화합물의 정의는 모든 가능한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이는 매우 특히, 특정 활성을 갖는 라세미 형태 및 단리된 광학 이성질체를 포함한다. 라세미 형태는 물리적 방법, 예를 들면, 부분입체이성질체 유도체의 분별 결정화, 분리 또는 결정화 또는 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의한 분리에 의해 분할될 수 있다. 개별 광학 이성질체는 라세미체로부터 통상적인 방법, 예를 들면 광학적으로 활성인 산과 염을 형성한 후에 결정화시키는 방법에 의해 수득할 수 있다.
- [0194] 화학식 I의 화합물은 또한 전구약물 형태를 가질 수 있다. 전구약물은 약제의 많은 바람직한 특성 (예를 들어, 용해도, 생체이용률, 제조 특성 등)을 개선시키는 것으로 공지되어 있기 때문에, 본 발명의 화합물은 전구약물

형태로 전달될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에서 청구된 화합물의 전구약물, 그의 전달 방법 및 그를 함유하는 조성물을 포함하도록 의도된다. "전구약물"은 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체내에서 본 발명의 활성 모(parent) 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하도록 의도된다. 본 발명의 전구약물은 변형된 기가 통상의 조작에 의해 또는 생체내에서 모 화합물로 절단되는 방식으로 화합물 중에 존재하는 관능기를 변형시킴으로써 제조된다. 전구약물은, 본 발명의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때, 이것이 절단되어 각각 유리 히드록실, 유리 아미노 또는 유리 술포히드릴기를 형성하도록 임의의 기에 히드록시, 아미노 또는 술포히드릴기가 결합되어 있는 본 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예로는, 본 발명의 화합물 내의 알콜 및 아민 관능기의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0195] 다양한 형태의 전구약물이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기 문헌을 참조한다.

a) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and *Methods in Enzymology*, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991); 및

c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992).

[0196]

[0197] 또한, 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들면, 수화물)도 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0198] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염의, 인간 등의 온혈 동물의 항증식 효과의 생성에 사용하기 위한 의약 제조에서의 용도가 제공된다.

[0199] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 항증식 효과 생성을 필요로 하는 인간 등의 온혈 동물에게 본원에서 상기에 정의된 바와 같은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물의 항증식 효과 생성 방법이 제공된다.

[0200] 본원에서 상기에 정의된 항증식 치료는 단독 요법으로 적용될 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물에 추가로 1종 이상의 다른 물질 및/또는 치료를 포함할 수 있다. 이러한 치료는 개별 치료 성분의 동시, 순차적 또는 별도로 투여에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한, 공지된 항암제 및 세포독성제 및 치료법 (방사선 포함)과의 조합에서 유용할 수 있다. 고정된 투여량으로 제제화되는 경우, 이러한 조합 생성물에서는 하기에 기재된 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 범위 내의 다른 제약학적 활성 제제가 사용된다. 화학식 I의 화합물은 조합 제제가 부적절한 경우에는 공지된 항암제 또는 세포독성제 및 치료법 (방사선 포함) 과 함께 순차적으로 사용될 수 있다.

[0201] 용어 "항암"제는, 17 α -에티닐에스트라디올, 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 프레드니손, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스틀락톤, 메게스트롤아세테이트, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 히드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라무스틴, 메드록시프로게스테론아세테이트, 류프롤리드, 플루타미드, 토레미펜, 졸라텍스(Zoladex); 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; VEGF 억제제, 예컨대 항-VEGF 항체 (아바스틴(Avastin)[®]) 및 소분자, 예컨대 ZD6474 및 SU6668; 바탈라니브(Vatalanib), BAY-43-9006, SU11248, CP-547632, 및 CEP-7055; HER 1 및 HER 2 억제제, 예컨대 항-HER2 항체 (헤르셉틴(Herceptin)); EGFR 억제제, 예컨대 게피티닙, 에를로티닙, ABX-EGF, EMD72000, 11F8, 및 세특시맵; Eg5 억제제, 예컨대 SB-715992, SB-743921, 및 MKI-833; pan Her 억제제, 예컨대 카네르티닙, EKB-569, CI-1033, AEE-788, XL-647, mAb 2C4, 및 GW-572016; Src 억제제, 예를 들어 글리벡(Gleevec)[®] 및 다사티닙; 카소텍스(Casodex)[®] (비칼루타미드, 아스트라 제네카(Astra Zeneca)), 타목시펜(Tamoxifen); MEK-1 키나제 억제제, MAPK 키나제 억제제, PI3 키나제 억제제; PDGF 억제제, 예컨대 이마티닙; 항-혈관형성 및 항혈관계 (충실성 종양으로의 혈류를 방해함으로써 암 세포의 영양섭취를 단절시켜 암 세포가

정지되도록 하는 제제); 안드로겐 의존성 암증이 비증식성이 되도록 하는 거제; 비-수용체 및 수용체 티로신 키나제의 억제제; 인테그린 신호전달 억제제; 튜블린 작용제, 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈플루닌, 파클리탁셀, 도세탁셀, 7-O-메틸티오메틸파클리탁셀, 4-데스아세틸-4-메틸카르보네이트파클리탁셀, 3'-tert-부틸-3'-N-tert-부틸옥시카르보닐-4-데아세틸-3'-데페닐-3'-N-데벤조일-4-O-메톡시카르보닐-파클리탁셀, C-4 메틸 카르보네이트 파클리탁셀, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 테스옥시에포틸론 A, 테스옥시에포틸론 B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사바이시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (익사베필론), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(아미노메틸)-4-티아졸릴]-1-메틸에테닐]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4-17-디옥사바이시클로[14.1.0]-헵타데칸-5,9-디온, 및 이들의 유도체; CDK 억제제, 항증식 세포 주기 억제제, 에피도필로톡신, 에토포시드, VM-26; 항신생물 효소, 예를 들어 국소이성화효소 I 억제제, 캄토테신, 토포테칸, SN-38; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 착체, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 항대사물질, 예컨대 퓨린 길항제 (예를 들어, 6-티오구아닌 및 6-메르캅토피린; 글루타민 길항제, 예를 들어 DON (AT-125; d-옥소-노르류신); 리보뉴클레오티드 환원효소 억제제; mTOR 억제제; 및 조혈 성장 인자를 포함한, 암 치료에 유용한 임의의 공지된 제제를 포함한다.

[0202] 추가의 세포독성제로는, 시클로포스파미드, 독소루비신, 다우노루비신, 미톡산트론, 멜팔란, 헥사메틸 멜라닌, 티오테과, 시타라빈, 이다트렉세이트, 트리메트렉세이트, 다카르바진, L-아스파라기나제, 비칼루타미드, 류프롤리드, 피리도벤조인돌 유도체, 인터페론 및 인터루킨이 포함된다.

[0203] 의학 종양학 분야에서는, 각각의 암 환자를 치료하기 위해 상이한 형태의 치료법의 조합을 이용하는 것이 통상적 관행이다. 의학 종양학에서는, 본원에서 상기에 정의된 항증식 치료법에 추가되는, 상기와 같은 치료법의 다른 성분(들)은, 수술, 방사선요법 또는 화학요법일 수 있다. 이러한 화학요법은 하기의 3가지 주요 카테고리의 치료제를 포함할 수 있다.

[0204] (i) 상기에 정의된 것들과 상이한 메카니즘에 의해 작용하는 항혈관형성제 (예를 들어, 리노미드, 인테그린 αvβ3 기능 억제제, 엔지오스테틴, 라족산);

[0205] (ii) 세포증식억제제, 예컨대 항에스트로겐제 (예를 들어, 타목시펜, 토레미펜, 탈록시펜, 드롤록시펜, 이독시펜), 프로게스토젠 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄), 항호르몬제, 항프로게스토젠제, 항안드로겐제 (예를 들어, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 사이프로테론 아세테이트), LHRH 작동제 및 길항제 (예를 들어, 고세렐린 아세테이트, 류프롤리드), 테스토스테론 5α-디히드롤리덕타제 억제제 (예를 들어, 피나스테리드), 파르네실트랜스퍼라제 억제제, 항침습제 (예를 들어, 메탈로프로테이나제 억제제, 예컨대 마리마스태트 및 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 억제제) 및 성장 인자 기능 억제제 (상기 성장 인자는, 예를 들어 EGF, FGF, 혈소판 유래 성장 인자 및 간세포 성장 인자를 포함하고, 상기 억제제는 성장 인자 항체, 성장 인자 수용체 항체, 예컨대 아바스틴[®](베바시주맵) 및 에르비투스(Erbitux)[®](세툽시맵); 티로신 키나제 억제제 및 세린/트레오닌 키나제 억제제를 포함함); 및

[0206] (iii) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은, 항증식/항신생물제 및 이들의 조합, 예컨대 항대사물질 (예를 들어, 항폴린산제, 예컨대 메토틱세이트, 플루오로피리미딘, 예컨대 5-플루오로우라실, 퓨린 및 아데노신 유사체, 사이토신 아라비노시드); 개재 항종양 항생제 (예를 들어, 아트라스이클린, 예컨대 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신 및 이다루비신, 미토마이신-C, 닥티노마이신, 미트라마이신); 백금 유도체 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴); 알킬화제 (예를 들어, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 시클로포스파미드, 이포스파미드 니트로소우레아, 티오테과; 항유사분열제 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈크리스틴, 비노렐빈, 빈블라스틴 및 빈플루닌) 및 탁소이드, 예컨대 탁솔(Taxol)[®](파클리탁셀), 탁소테레(Taxotere)[®](도세탁셀) 및 새로운 미소관 작용제, 예컨대 에포틸론 유사체 (익사베필론), 디스코데르몰리드 유사체, 및 엘루테로빈 유사체; 국소이성화효소 억제제 (예를 들어, 에피도필로톡신, 예컨대 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸); 세포 주기 억제제 (예를 들어, 플라보피리돌); 생물학적 반응 조절제 및 프로테아좀 억제제, 예컨대 벨카데(Velcade)[®](보르테조밐).

[0207] 상기한 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 이들의 항증식 효과로 인해 중요하다. 이러한 본 발명의 화합물은 암, 건선, 및 류마티스 관절염을 비롯한 폭넓은 범위의 질병 상태에 유용한 것으로 기대된다.

- [0208] 보다 구체적으로, 화학식 I의 화합물은 하기의 암을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 각종 암의 치료에 유용하다.
- [0209] - 전립선의 암종, 췌장관 부신-암종, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장 및 갑상선의 암종을 비롯한 암종;
- [0210] - 신경모세포종, 교모세포종 및 수모세포종을 비롯한 중추 및 말초 신경계의 종양; 및
- [0211] - 흑색종 및 다발성 골수종을 비롯한 기타 종양.
- [0212] 일반적으로 세포 증식의 조절에서의 키나제의 핵심적 역할로 인해, 억제제는 비정상적 세포 증식, 예를 들어 양성 전립선 비대증, 가족성 선종성 폴립증, 신경섬유종증, 폐 섬유증, 관절염, 건선, 사구체신염, 혈관성형술 또는 혈관 수술 후의 재협착, 비후성 반흔 형성 및 염증성 장 질환을 특징으로 하는 임의의 질병 과정의 치료에 유용할 수 있는 가역적 세포증식억제제로서 작용할 수 있다.
- [0213] 화학식 I의 화합물은 높은 발생률의 티로신 키나제 활성을 갖는 종양, 예컨대 전립선, 결장, 뇌, 갑상선 및 췌장 종양의 치료에 특히 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 육종 및 소아 육종의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 조성물 (또는 조합)의 투여에 의해, 포유동물 숙주에서의 종양의 발달이 감소된다.
- [0214] 화학식 I의 화합물은 Flt-3 (Fme형 키나제-3), Tie-2, CDK2, VEGFR, FGFR 및 IGFR 키나제 등의 키나제를 통해 작동하는 신호 전달 경로와 관련될 수 있는 다른 암 질환 (예컨대 급성 골수성 백혈병)의 치료에 유용할 수도 있다.
- [0215] 활성 성분을 함유하는 본 발명의 제약 조성물은 경구용으로 적합한 형태로, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르로서 존재할 수 있다. 경구용으로 의도되는 조성물은 제약 조성물 제조에 대한 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조할 수 있고, 이러한 조성물은 제약학적으로 우아하고 맛 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다.
- [0216] 경구용 제제는 또한, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 수용성 담체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.
- [0217] 제약 조성물은 멸균 주사용 수용액 형태로 존재할 수 있다. 사용할 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 포함된다.
- [0218] 멸균 주사용 제제는 또한, 활성 성분을 유성상 중에 용해시킨 멸균 주사용 수-중-유(oil-in-water) 마이크로에멀전일 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 먼저 대두유와 레시틴의 혼합물에 용해시킬 수 있다. 이어서, 오일 용액을 물과 글리세롤 혼합물 중에 도입하고, 가공하여 마이크로에멀전을 형성한다.
- [0219] 주사용 용액 또는 마이크로에멀전은 국소적 볼루스(bolus) 주사에 의해 환자의 혈류 내에 도입할 수 있다. 별법으로, 본 발명의 화합물의 일정한 순환 농도가 유지되도록 하는 방식으로 용액 또는 마이크로에멀전을 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속적 정맥내 전달 장치를 사용할 수 있다. 이러한 장치의 일례는, 델텍 캐드-플러스(Deltec CADD-PLUS)TM 모델 5400 정맥내 펌프이다.
- [0220] 제약 조성물은 근육내 및 피하 투여를 위한 멸균 주사용 수성 또는 유지성 현탁액 형태로 존재할 수 있다. 이러한 현탁액은 상기한 적합한 현탁화제 및 분산 또는 습윤제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화할 수 있다.
- [0221] 본 발명에 따른 화합물을 인간 대상체에게 투여하는 경우, 1일 투여량은 통상적으로 처방의에 의해 결정되며, 이 투여량은 연령, 체중, 성별 및 개별 환자의 반응 뿐만 아니라 환자의 증상의 중증도에 따라 달라진다.
- [0222] 고정된 투여량으로 제제화되는 경우, 이러한 조합 생성물에서는 상기한 투여량 범위 내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 범위 내의 다른 제약학적 활성 제제 또는 치료법이 사용된다. 화학식 I의 화합물은 또한, 조합 제제가 부적절한 경우에는 공지된 항암제 또는 세포독성제와 함께 순차적으로 투여할 수 있다. 본 발명은 투여 순서로 제한되지 않고; 화학식 I의 화합물은 공지된 항암제 또는 세포독성제(들)의 투여 전 또는 후에 투여할 수 있다.
- [0223] 화합물은 단일 투여로, 또는 2 내지 4회의 분할 투여로, 약 0.05 내지 200 mg/kg/일, 바람직하게는 100 mg/kg/일 미만의 투여량 범위로 투여할 수 있다.

[0224] **생물학적 분석**

[0225] **A. CDK 2/사이클린 E 키나제 분석**

[0226] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 CDK2E 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. 박테리아 발현된 CDK2E와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩(Caliper LabChip) 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 30 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; CDK2E, 0.2 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0227] **B. FLT3**

[0228] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 FLT3 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. FLT3과 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 200 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; FLT3, 4.5 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0229] **C. GSK3- β**

[0230] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35, 25 mM β -글리세롤포스페이트 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 펩티드 FL-GSK 기질 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. GSK3- β 와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 (미국 매사추세츠주 홉킨스 소재의 칼리퍼(Caliper)) 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 30 μ M; FL-GSK 기질, 1.5 μ M; His-GSK3B, 2.4 nM; 및 DMSO, 1.6%였다.

[0231] **D. IGF1-수용체 티로신 키나제 분석**

[0232] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MnCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 IGF1R 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. IGF1-수용체와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 25 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; IGF1-수용체, 14 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0233] 본원에 기재된 화합물을 상기 분석으로 시험하였다. 하기 결과를 얻었다.

표 I

IGF-1R 시험관내 키나제 IC50 (uM)

실시예	IGF1R 키나제 IC ₅₀ (uM)
6	0.043
10	3.166
23	1.757
41	0.122
42	0.170
44	0.098
47	0.361
55	0.072
56	2.840
57	1.522
58	0.174
59	0.880
65	17.740
67	2.507
71	0.428
75	0.462
97	0.058
104	0.002
105	0.004
107	0.016
110	0.002
111	0.007
126	0.370
133	2.724
134	0.034
149	0.912
154	0.021
188	0.028
190	0.232
209	0.002
211	0.001
215	2.070
216	0.005
219	0.001
243	0.005
254	0.001
255	0.000
256	0.002
259	0.002
287	0.003
288	0.001
293	0.002

[0234]

실시예	IGF1R 키나제 IC ₅₀ (uM)
294	0.005
301	0.002
317	0.014
318	0.003

[0235]

[0236]

[0237]

E. 인슐린 수용체 티로신 키나제 분석

분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MnCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 InsR 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μl 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μl였다. 인슐린 수용체와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μl를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제와 무효소 대조 반응 및 0% 억제와 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 25 μM; FL-펩티드, 1.5 μM; 인슐린 수용체, 14 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회

귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0238] **F. JAK2**

[0239] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35, 25 mM β-글리세롤포스페이트 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 펩티드 FL-JAK2 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μl 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μl였다. 활성화된 JAK2와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μl를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 (미국 매사추세츠주 홉킨톤 소재의 칼리퍼) 상에서 분석하였다. 100% 억제 의 무효소 대조 반응 및 0% 억제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 30 μM; FL-JAK2 펩티드, 1.5 μM; His-CDK5/p25, 2.6 nM; 및 DMSO, 1.6%였다.

[0240] **G. LCK 키나제 분석**

[0241] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MnCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 LCK 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μl 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μl였다. LCK와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μl를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 3 μM; FL-펩티드, 1.5 μM; Lck, 1 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0242] **H. MapKAPK2**

[0243] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 MK2 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μl 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μl였다. MapKAPK2와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μl를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 1 μM; FL-펩티드, 1.5 μM; MapKAPK2, 0.08 nM; Brij35, 0.015% 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0244] **I. Met 키나제 분석**

[0245] 키나제 반응물은, 키나제 완충액 (20 mM TRIS-Cl, 5 mM MnCl₂, 0.1 mg/mL BSA, 0.5 mM DTT) 30 μl 중에 배칼로 바이러스 발현 GST-Met 0.75 ng, 폴리(Glu/Tyr) (시그마(Sigma)) 3 μg, 0.12 μCi 33P γ-ATP, 1 μM ATP를 포함하였다. 반응물을 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 저온 트리클로로아세트산 (TCA)을 최종 농도 8%가 되도록 첨가함으로써 중단시켰다. TCA 침전물을 필터메이트 유니버설 수확기(Filtermate universal harvester)를 사용하여 GF/C 유니필터 플레이트 상에서 수집하고, 필터를 탑카운트(TopCount) 96-웰 액체 섬광 계수기를 사용하여 정량하였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 7개의 농도에서 각각 3회씩 평가하였다.

[0246] **J. p38알파 분석**

[0247] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 p38a 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μl 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μl였다. p38알파와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해

반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 20 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; p38알파, 6 nM; 및 DMSO, 1.6%였다.

[0248] **K. p38베타 분석**

[0249] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 p38b 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. p38베타와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 20 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; p38베타, 1 nM; 및 DMSO, 1.6%였다.

[0250] **L. 단백질 키나제 A**

[0251] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 PKA 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. 단백질 키나제 A와 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 20 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; 단백질 키나제 A, 1 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0252] **M. 단백질 키나제 C-알파**

[0253] 분석을 U자형 바닥의 384-웰 플레이트에서 수행하였다. 분석 완충액 (100 mM HEPES pH 7.4, 10 mM MgCl₂, 0.015% Brij35 및 4 mM DTT) 중의 시험 화합물 및 효소 및 기질 (플루오레세인화된 PKC α 기질 펩티드 및 ATP)의 15 μ l 첨가에 의해 형성된 최종 분석 부피는 30 μ l였다. 단백질 키나제 C-알파와 기질, 기질 및 시험 화합물의 조합에 의해 반응을 개시하였다. 반응물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션하고, 각각의 샘플에 35 mM EDTA 30 μ l를 첨가하여 종결시켰다. 반응 혼합물을 형광 기질 및 인산화 생성물의 전기영동 분리에 의해 칼리퍼 랩칩 3000 상에서 분석하였다. 100% 억제제의 무효소 대조 반응 및 0% 억제제의 비히클-단독 반응과 비교하여 억제 데이터를 계산하였다. 분석시 시약의 최종 농도는 ATP, 1 μ M; FL-펩티드, 1.5 μ M; 단백질 키나제 C-알파, 1 nM; 및 DMSO, 1.6%였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 11개의 농도에서 각각 2회씩 평가하였다. 비선형 회귀 분석에 의해 IC₅₀ 값을 유도하였다.

[0254] **N. TrkA 키나제 분석**

[0255] 키나제 반응물은, 키나제 완충액 (20 mM MOPS-Cl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1 mg/mL BSA, 0.0025% 베타-메르캅토에탄올) 30 μ l 중에 배클로바이러스 발현 His-TrkA 0.12 ng, 폴리(Glu/Tyr) (시그마) 3 μ g, 0.24 μ Ci 33P γ -ATP, 30 μ M ATP를 포함하였다. 반응물을 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 저온 트리클로로아세트산 (TCA)를 최종 농도 8%가 되도록 첨가함으로써 중단시켰다. TCA 침전물을 필터메이트 유니버설 수확기를 사용하여 GF/C 유니필터 플레이트 상에서 수집하고, 필터를 탐카운트 96-웰 액체 섬광 계수기를 사용하여 정량하였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 7개의 농도에서 각각 3회씩 평가하였다.

[0256] **O. TrkB 키나제 분석**

[0257] 키나제 반응물은, 키나제 완충액 (20 mM MOPS-Cl, 10 mM MnCl₂, 1 mM EDTA, 0.015% Brij-35, 0.1 mg/mL BSA,

0.0025% 베타-메르캅토에탄올) 30 μ l 중에 배큘로바이러스 발현 His-TrkB 0.75 ng, 폴리(Glu/Tyr) (시그마) 3 μ g, 0.24 μ Ci 33P γ -ATP, 30 μ M ATP를 포함하였다. 반응물을 30°C에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 저온 트리클로로아세트산 (TCA)를 최종 농도 8%가 되도록 첨가함으로써 중단시켰다. TCA 침전물을 필터메이트 유니버설 수확기를 사용하여 GF/C 유니필터 플레이트 상에서 수집하고, 필터를 탐카운트 96-웰 액체 섬광 계수기를 사용하여 정량하였다. 투여량 반응 곡선을 산출하여 50%의 키나제 활성 억제에 요구되는 농도 (IC₅₀)를 결정하였다. 화합물을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에 10 mM로 용해시키고, 7개의 농도에서 각각 3회씩 평가하였다.

[0258] **P. IGF-1R Sal 종양 모델**

[0259] 트랜스제닉 마우스 (MCI-19)에서 자발적으로 발현되는 타액선 선암종을 절제하여 약 20 mg의 단편으로 절단하였다. 종양 단편을 13-게이지 트로카를 사용하여 6 마리의 암컷 무흉선 BALB/c nu/nu 마우스 (하를레이 스프라귀-돌리(Harley Sprague-Dawley), 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재) 그룹의 배쪽 흉부 영역 내에 피하 이식하였다. 안정되면, 타액선-유도 종양 라인을 IGF1R-Sal로 지정하고, 누드 마우스에서 종양 이종이식편으로서 전파시켰다. 종양을 2주마다 진행시키고, 이 때 종양은 f500 내지 1,000 mm³의 크기에 도달하였다. 치료 연구를 위해, 약 100 mm³ 크기의 IGF1R-Sal 종양을 갖는 누드 마우스를 비히클 (물 중의 80% 폴리에틸렌 글리콜 400) 단독 또는 시험 물질로 처리하여 5개 그룹으로 분류하였다. 화합물을 연속 4일 동안 1일 2회 스케줄 (8시간 간격의 경구 투여)로, 또는 1일 1회 스케줄로 경구 (qd) 투여하였다. 치료 개시 및 종료시 종양을 측정하였다. 활성을 종양 성장 억제율 (%) (%TGI)로서 측정하였다. %TGI는 수학적식: (C_t-T_t)/(C_t-C₀) (식 중, C_t는 치료 종료시 대조군의 종양값 종양 크기로서 정의되고, C₀는 치료 개시시 대조군의 종양값 종양 크기로서 정의됨)을 이용하여 측정하였다.

[0260] 본원에 기재된 화합물을 상기 분석으로 시험하였다. 하기 결과를 얻었다.

표 II

IGF-1R Sal 종양 모델에서의 생체내 효능

실시예	IGF-1R Sal %TGI	투여량(mpk)	스케줄
3	80%	6.25	qd
68	76%	25	bid
85	76%	25	bid
104	112%	25	bid
107	107%	25	bid
110	114%	25	bid
111	80%	25	bid
135	25%	25	bid
194	52%	25	bid
198	124%	25	bid
206	111%	50	qd
211	55%	50	qd
213	116%	50	qd
216	0%	25	bid
217	0%	25	bid
219	117%	50	qd
227	115%	50	qd
236	113%	25	bid
243	21%	50	qd
245	112%	50	qd
254	114%	25	qd
255	112%	25	qd
256	119%	50	qd
259	118%	50	qd
287	119%	50	qd
288	103%	50	qd
293	46%	50	qd
318	100%	50	qd

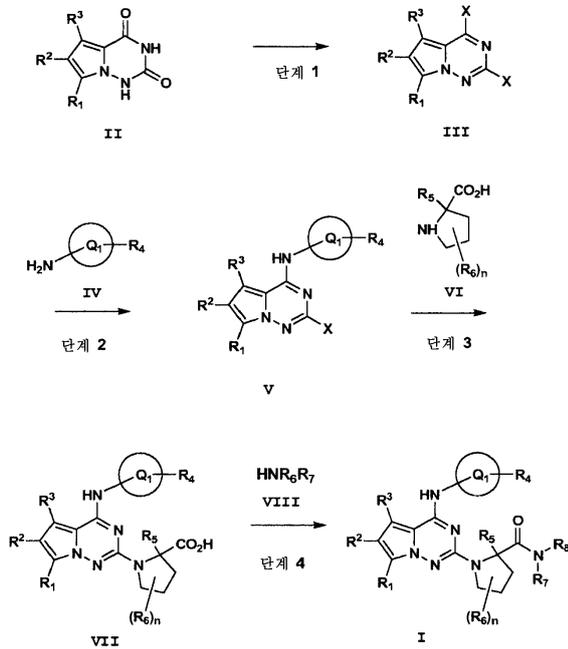
[0261]

[0262] **제조 방법**

[0263] 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 반응식 I 및 당업자의 일반적 지식에 따라 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합

물의 호변이성질체 및 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 용매화 방법은 당업계에 일반적으로 공지되어 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 유리 형태 또는 수화물 형태로 존재할 수 있고, 이는 하기 반응식에 예시된 방법에 의해 얻을 수 있다.

반응식 1



[0264]

[0265]

[0266]

[0267]

[0268]

[0269]

[0270]

[0271]

[0272]

단계 1

화합물 II를, 예를 들어 디옥산 등의 용매 중에서 적절히 치환된 1-아미노-1H-피롤-2-카르복시아미드와, 예를 들어 에틸 클로로포르메이트 등의 시약, 및 예를 들어 피리딘 등의 적절한 염기의 혼합물을 가열함으로써 제조할 수 있다. 이어서, 생성된 피롤로트리아진-2,4-디온 II를, 예를 들어 디소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 예를 들어 인 옥시클로라이드 (X=Cl) 또는 인 옥시브로마이드 (X=Br) 등의 할로젠화제와 함께 가열하여 화합물 III을 수득할 수 있다.

단계 2

화합물 V는, 화합물 III을, 예를 들어 이소프로필 알콜 등의 용매 중에서, 예를 들어 디소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에 적절히 치환된 아미노 화합물 IV로 처리함으로써 제조된다. 별법으로, 아미노 화합물 IV의 도입을 위한 전이 금속 촉매화 방법 또한 고려할 수 있다.

단계 3

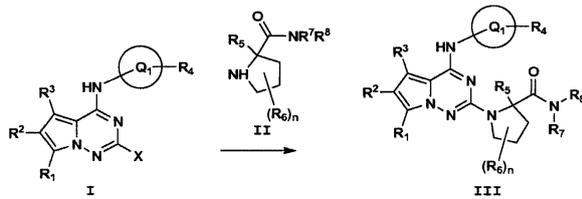
화합물 VII은, 화합물 V를 승온에서 또는 마이크로파 반응기 내에서, 예를 들어 디옥산 또는 N-메틸 피롤리딘 등의 유기 용매 중에서, 적절히 관능화된 프롤린 VI 및 예를 들어 수성 수산화나트륨 또는 칼륨 3급 부톡시드 등의 염기와 함께 가열함으로써 수득된다. 별법으로, 가열과 함께, 아미노 화합물 VI의 도입을 위한 전이 금속 촉매화 방법 또한 고려할 수 있다.

단계 4

화합물 I은, 산 VII을, 예를 들어 디메틸포름아미드 등의 용매 중에서, 예를 들어 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리 피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 등의 아미드 결합 형성 시약 및 예를 들어 디소프로필에틸아민 등의 염기를 사용하여 아민 VIII과 커플링함으로써 수득된다. 또다른 방법은, 화합물 VII을, N-메틸피롤리딘 등의 용매 중에서 디소프로필에틸아민 등의 염기 2 당량 이상의 존재 하에, 예를 들어 피발로일 클로라이드 등의 산 클로라이드 2 당량 이상으로 처리하여, 아릴 또는 헤테로아릴 아민의 알칼리 금속 염과 반응하여 화합물 I을 형성하는 중간체의 혼합물을 생성하는 것을 포함한다. 상기 알칼리 금속 염은 아릴 또는 헤테로아릴 아민과, 예를 들어 메틸 또는 이소프로필마그네슘 클로라이드 등의 알킬 금속의 반응에 의해 생성될 수 있다. 세 번째 방법은, 산을 알킬 에스테르로 전환시키고, 상기 에스테르를 아릴 또는 헤테로아릴 아민의 알칼리 금속 염

과 반응시켜 화합물 I을 형성하는 것을 포함한다. R₆이 산 카르보닐에 의해 락톤을 형성할 수 있는 히드록실기 인 예에서, 이러한 락톤은 락톤화를 촉진시키는 당업계에 공지된 임의 수의 시약, 예컨대 1-히드록시벤조트리아 졸 수화물 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드를 사용하여 제조할 수 있다. 이어서, 상기 락톤을 아릴 또는 헤테로아릴 아민의 알칼리 금속 염과 반응시킴으로써 히드록실 아미드로 전환시켜 화합물 I을 수득할 수 있다. 다른 아미드 결합 형성 반응을 이용할 수 있고, 이는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 ["Principles of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, 2nd Edition, Springer-Verlag, 1993] 및 [S.-Y. Han 및 Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volume 60, page 2447] 참조).

반응식 2



반응식 1의 화합물 V

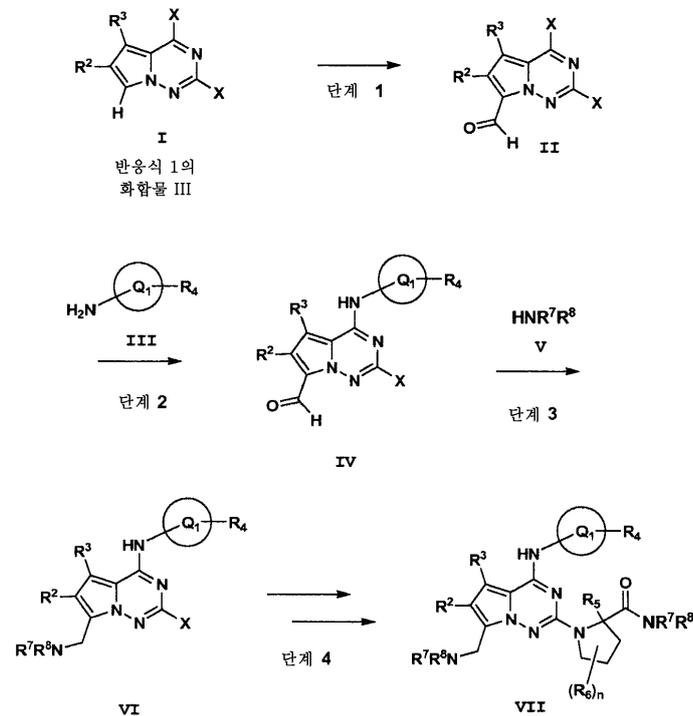
반응식 1의 화합물 I

[0273]

[0274]

화합물 I (반응식 1의 화합물 V)을 반응식 2의 치환된 피롤리딘 카르복사아미드 II와 함께 직접 가열하여 화합물 III (반응식 1의 화합물 I)을 수득한다. 별법으로, 가열과 함께, 아미노 화합물 II의 도입을 위한 전이 금속 촉매화 방법 또한 고려할 수 있다.

반응식 3



[0275]

[0276]

[0277]

[0278]

[0279]

단계 1

R¹이 H인 반응식 1의 화합물 III을, 디메틸포름아미드 및 인 옥시클로라이드로부터 생성되는 것과 같은 빌스마이어(Vilsmeier) 시약과 함께 가열한 후 가수분해시킴으로써 반응식 3의 알데히드 II로 전환시킬 수 있다.

단계 2

반응식 3의 화합물 II를, 예를 들어 이소프로필 알콜 등의 용매 중에서, 예를 들어 디이소프로필에틸아민 등의

염기의 존재 하에 적절히 치환된 아미노 유도체 III과 반응시킴으로써 화합물 IV로 전환시킨다.

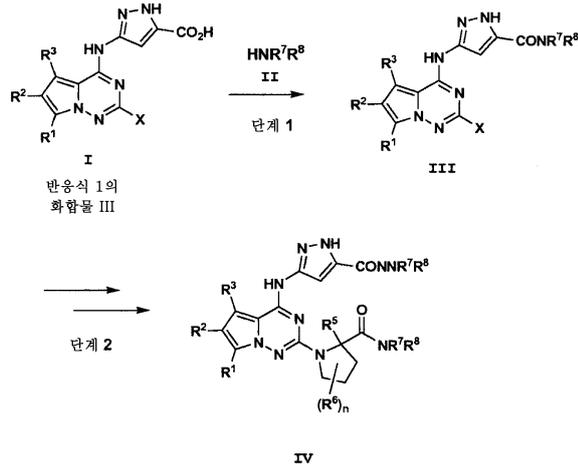
[0280] 단계 3

[0281] 화합물 IV를, 1,2-디클로로에탄 등의 용매 중에서 나트륨 트리야세톡시보로히드라이드 등의 환원제 및 아세트산 등의 촉매의 존재 하에 아미노 화합물 V와 반응시켜 반응식 3의 화합물 VI을 수득한다.

[0282] 단계 4

[0283] 화합물 VI을 반응식 1 또는 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물 VII로 전환시킨다.

반응식 4



[0284]

[0285] 단계 1

[0286] QR^4 가 5-피라졸카르복실산인 반응식 1의 화합물 III을, 예를 들어 디메틸포름아미드 또는 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) 등의 용매 중에서, 아민 II, 및 예를 들어 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (EDCI) 등의 시약, 및 예를 들어 디소프로필에틸아민 등의 염기로 처리하여 반응식 4의 5-피라졸카르복스아미드 III으로 전환시킨다. 다른 아미드 결합 형성 시약을 사용할 수 있고, 이는 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 ["Principles of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, 2nd Edition, Springer-Verlag, 1993] 및 [S.-Y. Han 및 Y.-A. Kim, Tetrahedron, 2004, volume 60, page 2447] 참조).

[0287] 단계 2

[0288] 반응식 4의 화합물 III을 반응식 1 또는 2에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물 IV로 전환시킨다.

실시예

[0289] 본 발명을 하기 실시예에서 추가로 정의한다. 이들 실시예는 단지 예시적으로 제공된 것임을 이해하여야 한다. 상기 논의 및 본 실시예로부터, 당업자는 본 발명의 본질적 특징을 확인할 수 있고, 이들의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 본 발명을 다양한 용도 및 조건에 적합화시키기 위해 본 발명에 대한 다양한 변화 및 변형을 이룰 수 있다. 그 결과, 본 발명은 하기하는 예시적 실시예에 의해 제한되지 않으며, 본원에 첨부된 청구의 범위에 의해 한정된다.

[0290] 모든 온도는 본원에서 달리 지정되지 않는 한 섭씨 온도 (°C)이다.

[0291] 모든 반응은 건조 질소 또는 아르곤 분위기 하에 연속적 자기 교반에 의해 수행하였다. 모든 증발 및 농축은 감압 하에 회전 증발기에서 수행하였다. 시판용 시약을 추가로 정제하지 않고 구입한 상태 그대로 사용하였다. 용매는 시판용 무수 등급이었고, 추가로 건조시키거나 정제하지 않고 사용하였다. 플래시 크로마토그래피는 실리카 겔 (에머크 키셀겔(EMerck Kieselgel) 60, 0.040 내지 0.060 mm)을 사용하여 또는 바이오티지 호리즌 (Biotage Horizon)TM HPFCTM 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0292] 하기 약어를 본원에서 사용하였다. HCl: 염산, TFA: 트리플루오로아세트산, CH₃CN: 아세토니트릴, MeOH: 메탄올, MgSO₄: 황산마그네슘, NaHCO₃: 중탄산나트륨, DMA: 디메틸아민, Cs₂CO₃: 탄산세슘, POCl₃: 인 옥시클로라이드, EtOH: 에탄올, CH₂Cl₂: 디클로로메탄, NMP: 1-메틸-2-피롤리디논, DMF: N,N-디메틸포름아미드, Bn: 벤질, Me: 메틸, Et: 에틸, min.: 분, h 또는 hr(s): 시간, L: 리터, mL: 밀리리터, μ l: 마이크로리터, g: 그램, mg: 밀리그램, mol.: 몰, mmol: 밀리몰, meq.: 밀리당량, RT 또는 rt: 실온, ret. t.: HPLC 체류 시간 (분), sat 또는 sat'd: 포화, aq.: 수성, TLC: 박층 크로마토그래피, HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피, RP HPLC: 역상 HPLC, Prep HPLC: 제조용 역상 HPLC, LC/MS: 고성능 액체 크로마토그래피/질량 분광계, MS: 질량 분광계, NMR: 핵 자기 공명, 및 mp: 융점.

[0293] 프롤린 고리의 C-2 위치에 에피머화가능한 수소를 갖는 화합물은 거울상이성질체의 혼합물로서 수득하였고, 이는 키랄 초임계 유체 크로마토그래피를 이용하여 분리할 수 있었다.

[0294] 실시예 1 내지 103에 대한 HPLC 조건:

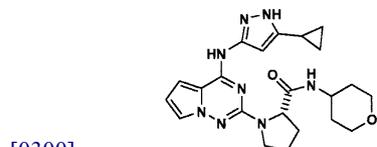
[0295] 본원에서 달리 지정되지 않는 한, 분석용 역상 HPLC 체류 시간은 페노메넥스(Phenomenex) S10 컬럼 3.0 x 50 mm 을 사용하여 4 mL/분의 유속으로, 또한 100% 용매 A (10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA) 및 0% 용매 B로 출발하여 100% 용매 B (90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 및 0% 용매 A로 종료하는 2분의 선형 구배 용출에 의해 얻었다. UV 검출은 220 nm에서 수행하였다.

[0296] 제조용 역상 (RP) HPLC는, 하기 컬럼: 시마쯔(Shimadzu) S5 ODS-VP 20 x 100 mm (유속 = 9 mL/분), 또는 YMC S10 ODS 50 x 500 mm (유속 = 50 mL/분), 또는 YMC S10 ODS 30 x 500 mm (유속 = 20 mL/분) 중 하나에서 0.1% 트리플루오로아세트산으로 완충된 H₂O/MeOH 혼합물을 사용하여 선형 구배 용출하고 220 nm 또는 254 nm에서 검출하여 수행하였다.

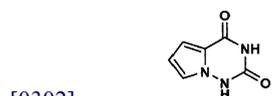
[0297] 모든 최종 생성물을 ¹H NMR, COSY NMR, RP HPLC, 전기분무 이온화 (ESI MS) 또는 대기압 이온화 (API MS) 질량 분광계에 의해 특성화하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 500, 400 또는 300 MHz 브루커(Bruker) 기기에서 얻었다. ¹³C NMR 스펙트럼은 100 또는 125 MHz에서 기록하였다. 장 세기는 용매 피크에 대해 δ (백만분율, ppm)의 단위로 나타내었고, 피크 다중도는 하기와 같이 나타내었다: s, 단일선; d, 이중선; dd, 이중선의 이중선; dm, 다중선의 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; br s, 넓은 단일선; m, 다중선.

[0298] 실시예 1

[0299] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피롤리딘-2-카르복사미드

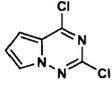


[0300] 1A. 피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2,4(1H,3H)-디온



[0303] 에틸 클로로포르메이트 (4.9 mL, 51 mmol)를, 실온에서 N₂ 하에 무수 디옥산 (48 mL) 중의 1-아미노-1H-피롤-2-카르복사미드 (5.85 gm, 46.7 mmol, 문헌 [Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, 31, 781]) 및 무수 피리딘 (4.2 mL, 51 mmol)의 교반 혼합물에 적가하였다. 이를 환류에서 1시간 동안 가열하고, 이어서 용매를 제거하였다. 잔류물을 155°C에서 17시간 동안 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이를 메탄올로 분쇄 (trituration)하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 저온 메탄올로 세척하여, 생성물 4.43 gm (수율 63%)을 수득하였다. MS: 152 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 0.36분 (YMC 엑스테라(Xterra) S7 3.0 x 50 mm 컬럼, 2분 구배, 5 mL/분).

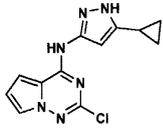
[0304] 1B. 2,4-디클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진



[0305]

[0306] 가압 용기 내의 톨루엔 중의 화합물 1A (4.7 gm, 31.1 mmol), 인 옥시클로라이드 (8.81 mL, 3 당량), 및 디이소프로필에틸아민 (10.8 mL, 2 당량)의 혼합물을 125°C에서 24시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 포화 NaHCO₃ 수용액 내에 교반하며 부었다. 10분 후, 수성상을 분리하고, DCM (3 x 200 mL)으로 세척하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM으로 용출)에 의해 생성물 4.25 gm (수율 81%)을 고체로서 수득하였다. MS: 187.9 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.63분 (YMC 엑스테라 S5, 4.6 x 50 mm 컬럼, 2분 구배, 5 mL/분).

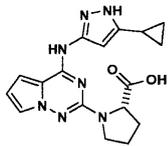
[0307] 1C. 2-클로로-N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[0308]

[0309] 이소프로필 알콜 (5 mL) 중의 화합물 1B (977 mg, 5.2 mmol), 5-시클로프로필-1H-피라졸-3-아민 (640 mg, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (1.54 mL, 1.7 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하였다 (1.18 gm, 수율 83%). MS: 275 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.56분.

[0310] 1D. (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0311]

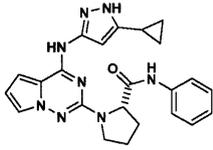
[0312] 1,4-디옥산 (10 mL) 중의 화합물 1C (1.38 gm, 5.0 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.87 mL, 5.0 mmol) 및 S-프롤린 (2.88 gm, 25 mmol, NaOH의 수용액 (5 mL, 5.0 N, 25 mmol) 중에 용해됨)의 혼합물을 마이크로파 반응기 (퍼스날 케미스트리(Personal Chemistry)의 스미스 신세사이저(Smith Synthesizer)) 내에서 150°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 유기상을 분리하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트로 세척하고, 이어서 1.0 N 수성 HCl 용액에 의해 산성화시켜 침전물을 수득하였다. 이를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 오산화인 상에서 진공 하에 건조시켜, 생성물 1.66 gm (수율 94%)을 수득하였다. MS: 354 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간 1.52분.

[0313] 1E.

[0314] (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) (52 mg, 0.10 mmol)를 무수 디메틸폼아미드 (0.15 mL) 중의 디이소프로필에틸아민 (0.47 mL, 0.27 mmol), 화합물 1D (35 mg, 0.10 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (21 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 생성물을 조 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메닉스 스트라타(Strata)-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 1, 23 mg (수율 53%)을 수득하였다. MS: 437 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.43분.

[0315] 실시예 2

[0316] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-페닐피롤리딘-2-카르복사미드



[0317]

[0318]

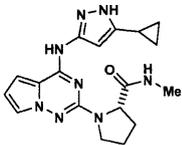
다이소프로필에틸아민 (0.118 mL, 0.675 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (0.30 mL) 중의 화합물 1D (100 mg, 0.25 mmol), 아닐린 (47 mg, 0.50 mmol) 및 PyBOP (130 mg, 0.25 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 생성물을 조 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 2, 45 mg (수율 42%)을 수득하였다. MS: 429 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.57분.

[0319]

실시예 3

[0320]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드



[0321]

[0322]

화합물 1C (45 mg, 0.164 mmol) 및 (S)-N-메틸피롤리딘-2-카르복사미드 (135 mg, 1.06 mmol)의 혼합물을 130 °C에서 3시간 동안 밀봉 튜브 내에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 이를 메탄올 중에 용해시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 3 (34 mg, 수율 57%)을 수득하였다. MS: 367 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.35분 (페노메넥스-루나(Luna) S10 3.0 x 50 mm 컬럼, 2분 구배, 4 mL/분).

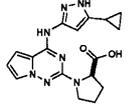
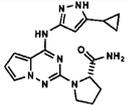
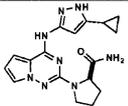
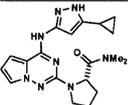
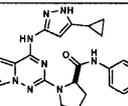
[0323]

실시예 4 내지 37

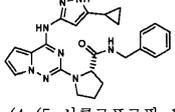
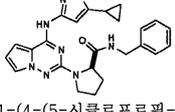
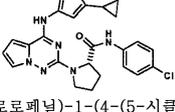
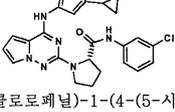
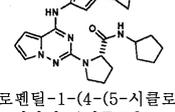
[0324]

하기 표 1에, 실시예 1 내지 3에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 4 내지 37을 기재하였다.

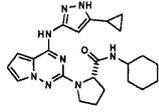
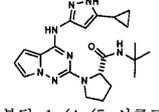
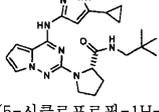
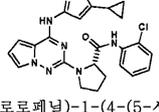
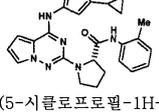
표 1

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
4	 <p>(R)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산</p>	1.45	354
5	 <p>((S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.34	353
6	 <p>(R)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.31	353
7	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N,N-디메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.39	381
8	 <p>(R)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-페닐피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.60	429

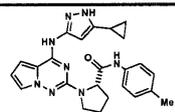
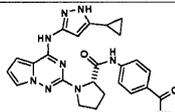
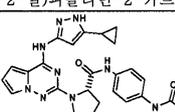
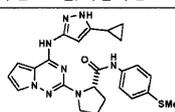
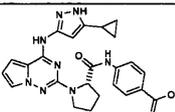
[0325]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
9	 <p>(S)-N-벤질-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.53	443
10	 <p>(R)-N-벤질-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.53	443
11	 <p>(S)-N-(4-클로로페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.73	463
12	 <p>(S)-N-(3-클로로페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.76	463
13	 <p>(S)-N-시클로펜틸-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.63	421

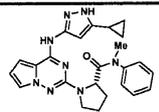
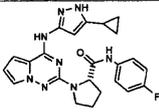
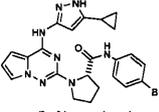
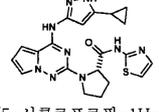
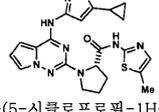
[0326]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
14	 <p>(S)-N-시클로헥실-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.70	435
15	 <p>(S)-N-tert-부틸-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.62	409
16	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-네오펜틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.67	423
17	 <p>(S)-N-(2-클로로페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.81	463
18	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-o-톨릴피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.64	443

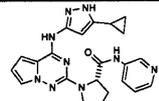
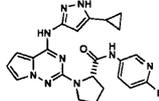
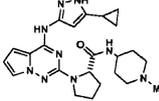
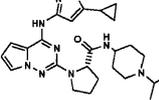
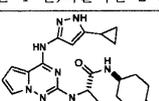
[0327]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
19	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-p-톨릴피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.69	443
20	 <p>(S)-N-(4-카르바모일페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.43	472
21	 <p>(S)-N-(4-아세트아미도페닐)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.47	486
22	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-메틸티오)페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.74	475
23	 <p>((S)-에틸 4-(1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복스아미도)벤조에이트</p>	1.75	501

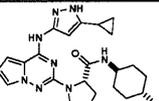
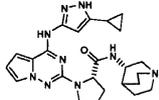
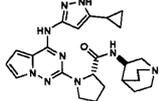
[0328]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
24	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-메틸-N-페닐피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.67	443
25	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-플루오로페닐)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.62	447
26	 <p>(S)-N-(4-브로모페닐)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.98	508
27	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.53	436
29	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(5-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.59	450

[0329]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
30	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.48	430
31	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.49	448
32	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.29	450
33	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1-이소프로필피페리딘-4-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.31	478
34	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((1,4-시스)-4-히드록시시클로헥실)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.38	451

[0330]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
35	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((1,4-트랜스)-4-히드록시시클로헥실)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.42	451
36	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((S)-퀴누클리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.46	462
37	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-퀴누클리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.47	462

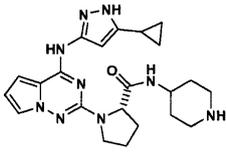
[0331]

[0332]

실시예 38

[0333]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피페리딘-4-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0334]

[0335]

PyBOP (52 mg, 0.10 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (0.15 mL) 중의 디이소프로필에틸아민 (0.047 mL, 0.27 mmol), 화합물 1D (35 mg, 0.10 mmol) 및 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 생성물을 조 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 (S)-tert-부틸 4-(1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. MS: 536 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.72분. 이를 0°C에서 1.5시간 동안 디클로로메탄 (1 mL)과 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)의 혼합물로 처리하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 생성물 9.7 mg (수율 22%)을 수득하였다. MS: 436 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.27분.

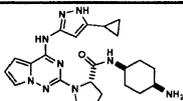
[0336]

실시예 39 내지 60

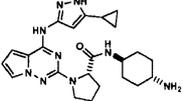
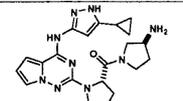
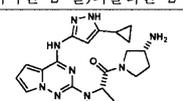
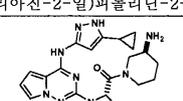
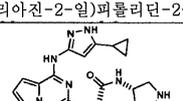
[0337]

하기 표 2에, 실시예 38에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 39 내지 60을 기재하였다.

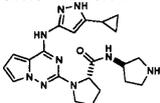
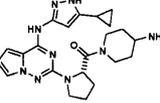
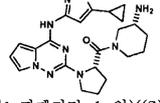
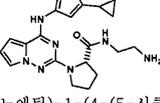
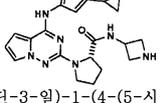
표 2

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
39	 <p>(S)-N-((1,4-시스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.42	450

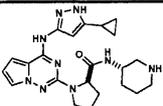
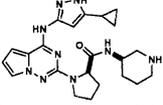
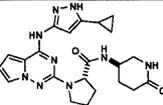
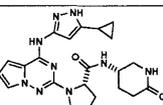
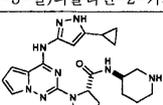
[0338]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
40	 <p>(S)-N-((1,4-트렌스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.32	450
41	 <p>(S)-3-아미노피롤리딘-1-일)((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-일)메탄온</p>	1.21	422
42	 <p>(R)-3-아미노피롤리딘-1-일)((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-일)메탄온</p>	1.18	422
43	 <p>(S)-3-아미노피롤리딘-1-일)((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-일)메탄온</p>	1.24	436
44	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((S)-피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.26	422

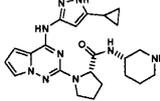
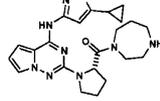
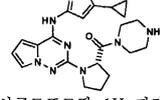
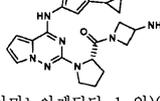
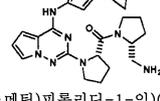
[0339]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
45	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.26	422
46	 <p>(S)-(4-아미노피페리딘-1-일)(1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-일)메탄온</p>	1.15	436
47	 <p>(R)-3-아미노피페리딘-1-일((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-일)메탄온</p>	1.26	436
48	 <p>(S)-N-(2-아미노에틸)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.24	396
49	 <p>(S)-N-(아제티딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.24	408

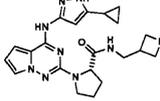
[0340]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
50	 <p>(R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((S)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.29	436
51	 <p>(R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.45	436
52	 <p>((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-6-옥소피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.33	450
53	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((S)-6-옥소피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.36	450
54	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.29	436

[0341]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
55	 (S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((S)피페리딘-3-일)피페리딘-2-카르복사미드	1.33	436
56	 (S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피페리딘-2-일)(1,4-디아제판-1-일)메탄온	1.35	436
57	 (S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피페리딘-2-일)(피페리딘-1-일)메탄온	1.33	422
58	 (S)-(3-아미노아세트아미드-1-일)(1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)메탄온	1.30	408
59	 (R)-2-(아미노메틸)피페리딘-1-일)-((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피페리딘-2-일)메탄온	1.55	436

[0342]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H)
60	 (S)-N-(아세트아미드-3-일메틸)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피페리딘-2-카르복사미드	1.27	422

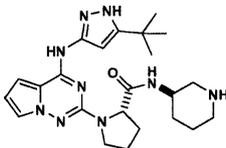
[0343]

[0344]

실시예 61

[0345]

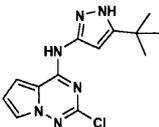
(S)-1-(4-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)piperidin-2-carboxamide



[0346]

[0347]

61A. N-(5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-chloropyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amine



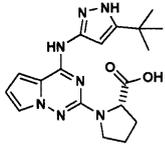
[0348]

[0349]

화합물 1C에 대해 기재된 바와 같이, 5-tert-butyl-1H-pyrazol-3-amine 및 화합물 1B로부터 상기 화합물을 제조하

었다. MS: 291 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.61분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 30 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0350] 61B. (S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0351]

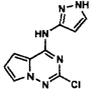
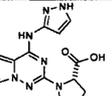
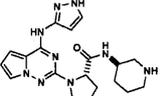
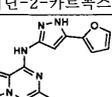
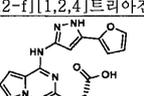
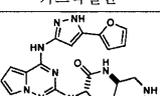
[0352] 화합물 1D에 대해 기재된 바와 같이, (S)-프롤린 및 화합물 61A로부터 상기 화합물을 제조하였다. MS: 370 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.34분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 30 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0353] 0°C에서 PyBOP (371 mg, 0.10 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 화합물 61B (0.25 gm, 0.68 mmol), (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.27 gm, 1.35 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.32 mL, 1.8 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 조 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 함유하는 HPLC 분획으로부터 용매를 제거하고, 잔류물을 실온에서 1시간 동안 메탄올 중 5.0 N HCl 용액으로 처리하였다. 제조용 HPLC 후, 탈보호된 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 메탄올로 플러싱(flushing)하였다. 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시킨 후, 용매를 제거하여, 화합물 61 (175 mg, 수율 57%)을 수득하였다. MS: 452 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.35분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0354] 실시예 62 내지 67

[0355] 하기 표 3에, 상기 실시예 61에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 62 내지 67을 기재하였다.

표 3

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
62	 2-클로로-N-(1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4] 트리아진-4-아민	2.47 ^a	235
63	 (S)-1-(4-(1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f] [1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산	1.64 ^a	314
64	 (S)-1-(4-(1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2- f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3- 일)피롤리딘-2-카르복스아미드	1.30 ^a	396
65	 2-클로로-N-(5-(푸란-2-일)-1H-피라졸-3- 일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민	2.92 ^a	301
66	 (2S)-1-(4-(5-(푸란-2-일)-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2- 카르복실산	2.28 ^a	380
67	 (S)-1-(4-(5-(푸란-2-일)-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R) 피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드	1.84 ^a	462

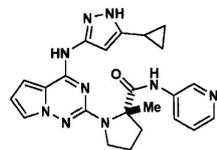
[0356]

[0357] ^a 페노메닉스-루나 S10 4.6 x 30 mm 컬럼; 3분 구배 @ 4 mL/분

[0358] 실시예 68

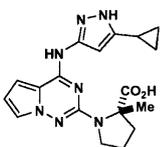
[0359] ((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

[0360]



[0361] 68A. (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산

[0362]



[0363] 바이알 내의 1(S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (94 mg, 0.732 mmol) 및 테트라부틸암모늄 히드록시드 (0.73 mL, 4 당량, MeOH 중 1.0 M)의 용액을 고진공 하에 배치하여 MeOH를 제거하였다. 화합물 1C (50 mg, 0.183 mmol) 및 탄산칼륨 (25 mg, 1 당량)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 160℃에서 2.5일 동안 가열하였다. 냉각

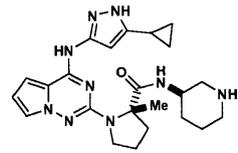
시킨 후, 반응물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 물로 세척하고, 합한 수성상의 pH를 aq. 6.0 N HCl에 의해 3으로 조정하였다. 이로부터 침전물을 수득하였고, 이를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 산 68A 34 mg (수율 51%)을 고체로서 수득하였다. MS: 368 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.50분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0364] 실온에서 디이소프로필에틸아민 (1.2 mL, 6.8 mmol)을 무수 NMP (6 mL) 중의 화합물 68A (500 mg, 1.36 mmol), 3-아미노-피리딘 (640 mg, 6.8 mmol) 및 HATU (776 mg, 2.04 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 45 °C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 HATU 776 mg 및 디이소프로필에틸아민 1.2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 48시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (82 mg, 수율 14%)을 수득하였다. MS: 444 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 8.64 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.20 (dd, 1H, J = 1.2, 4.9 Hz), 7.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 4.9, 8.4 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (dt, 1H, J = 10.7, 7.0 Hz), 2.48 (dt, 1H, J = 11.5, 6.8 Hz), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.74 (m, 1H), 0.69 (m, 1H).

[0365] 실시예 69

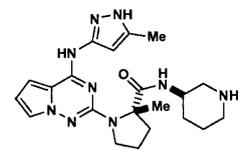
[0367] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0368] 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.040 mL, 0.26 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (2 mL) 중의 화합물 68A (70 mg, 0.19 mmol), (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (38 mg, 0.19 mmol) 및 HATU (79 mg, 0.21 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 20시간 후, 이를 에틸 아세테이트와 헥산의 1:1 혼합물로 희석하고, 물로 세척하고 (3회), 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 제거한 후, 방사 크로마토그래피 (50% 헥산, 또한 이어서 75% 헥산을 함유하는 헥산의 혼합물로 용출되는 실리카 겔 플레이트)에 의해 (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 오일로서 수득하였다 (41 mg, 수율 48%). MS: 550 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.72분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분). 이를 실온에서 0.5시간 동안 트리플루오로아세트산과 디클로로메탄의 1:1 혼합물 (4 mL)로 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 화합물 69의 유리 염기를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 화합물 69 (18 mg, 수율 54%)를 수득하였다. MS: 452 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.35분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

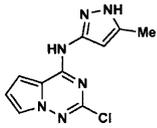
[0370] 실시예 70

[0371] (S)-2-메틸-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0372]

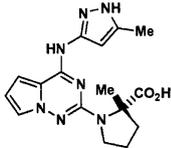
[0373] 70A. 2-클로로-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[0374]

[0375] 화합물 1C에 대해 기재된 바와 같이 화합물 1B 및 5-메틸-1H-피라졸-3-아민으로부터 상기 화합물을 제조하였다. MS: 249 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.04분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0376] 70B. (S)-2-메틸-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



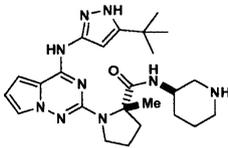
[0377]

[0378] 화합물 68A에 대해 기재된 절차에 따라 화합물 70A 및 1(S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터 상기 화합물을 제조하였다. MS: 341 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.00분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 30 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0379] 화합물 69에 대해 기재된 절차에 따라 화합물 70B 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트로부터 화합물 70을 제조하였다. MS: 425 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.68분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

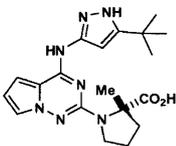
[0380] 실시예 71

[0381] (S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0382]

[0383] 71A. (S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0384]

[0385] 화합물 68A에 대해 기재된 절차에 따라 화합물 61A 및 1(S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터 화합물 71A를 제조하였다.

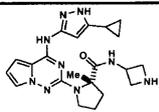
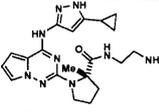
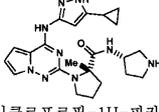
[0386] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-D4) δ 1.38 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H).

[0387] 화합물 69에 대해 기재된 절차에 따라 화합물 71A 및 (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트로부터 화합물 71을 제조하였다. MS: 466 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.33분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

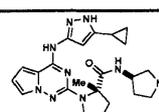
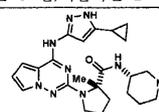
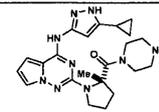
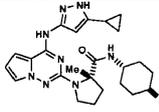
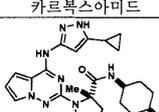
[0388] 실시예 72 내지 87

[0389] 실시예 72 내지 87을 표 4에 나타내었고, 이는 상기 실시예 68 내지 71에 기재된 절차를 이용하여 제조하였다.

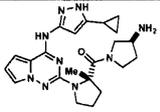
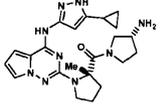
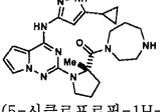
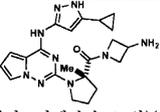
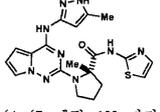
표 4

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
72	 <p>(S)-N-(아세트딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.99 ^a	422
73	 <p>(S)-N-(2-아미노에틸)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.00 ^a	410
74	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.04 ^a	436

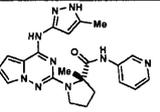
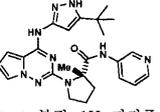
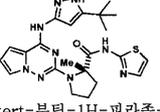
[0390]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
75	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(R)피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.01 ^a	436
76	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(S)피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.01 ^a	450
77	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄온</p>	2.31 ^a	436
78	 <p>(S)-N-((1,4-트랜스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.71	464
79	 <p>(S)-N-((1,4-시스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.71	464

[0391]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
80	 ((S)-3-아미노피롤리딘-1-일)((S)-1-(4-(5- 시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f] [1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄온	2.31 ^a	436
81	 ((R)-3-아미노피롤리딘-1-일)((S)-1-(4-(5- 시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f] [1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄온	2.29 ^a	436
82	 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3- 일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2- 메틸피롤리딘-2-일)(1,4-디아제판-1-일)메탄온	2.05 ^a	450
83	 (S)-3-아미노아제티딘-1-일)(1-(4-(5- 시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f] [1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-일)메탄온	1.99 ^a	422
84	 (S)-2-메틸-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2- 일)피롤리딘-2-카르복스아미드	2.39 ^a	424

[0392]

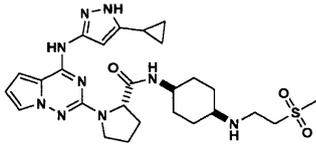
실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
85	 (S)-2-메틸-1-(4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피리딘-3- 일)피롤리딘-2-카르복스아미드	1.82 ^a	418
86	 (S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N- (피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드	2.25 ^a	460
87	 (S)-1-(4-(5-tert-부틸-1H-피라졸-3-일아미노) 피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N- (티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드	2.74 ^a	466

[0393]

[0394] ^a 페노메넥스-루나 S10 4.6 x 30 mm 컬럼; 3분 구배 @ 4 mL/분

[0395] 실시예 88

[0396] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((1s,4R)-4-(2-(메틸
술포닐)에틸아미노)시클로헥실)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0397]

[0398]

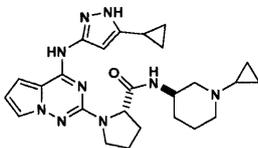
메탄올 (10 mL) 중의 (S)-N-((1,4-시스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드 39 (9.6 mg, 0.021 mmol), 메틸비닐술포 (6.0 mg, 0.057 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 88을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 88 (4.5 mg, 수율 38%)을 수득하였다. MS: 556 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.28분.

[0399]

실시예 89

[0400]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0401]

[0402]

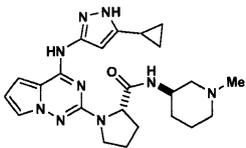
메탄올 (3.0 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (88 mg, 0.20 mmol), (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란 (0.140 mL, 0.80 mmol) 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.50 mL, 테트라히드로푸란 중 1.0 N, 0.50 mmol) 및 아세트산 (0.36 mL, 메탄올 중 10%, 0.60 mmol)의 혼합물을 55°C에서 밤새 가열하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 분획으로부터 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 89를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 89 (60 mg, 수율 62%)를 수득하였다. MS: 476 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.29분.

[0403]

실시예 90

[0404]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-메틸피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0405]

[0406]

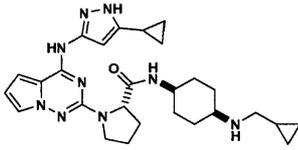
메탄올 (0.5 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (20 mg, 0.046 mmol), 포름알데히드 (0.016 mL, 물 중 37 중량% 용액), 아세트산 (0.070 mL, 메탄올 중 10% 용액, 0.14 mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 (0.15 mL, 테트라히드로푸란 중 1.0 N, 0.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하고, 목적 분획으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 90을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 90 (17 mg, 수율 84%)을 수득하였다. MS: 450 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.25분.

[0407]

실시예 91

[0408]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((1s,4R)-4-(시클로프로필메틸아미노)시클로헥실)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0409]

[0410]

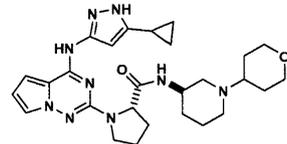
메탄올 (0.3 mL) 중의 (S)-N-((1,4-시스)-4-아미노시클로헥실)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드 39 (9.0 mg, 0.020 mmol), 시클로프로판 카르복스알데히드 (0.005 mL, 0.067 mmol), 아세트산 (0.024 mL, 메탄올 중 10% 용액, 0.040 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.040 mL, 테트라히드로푸란 중 1.0 N, 0.040 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 단리하고, 목적 분획으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 91을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 91 (6.2 mg, 수율 49%)을 수득하였다. MS: 504 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.33분.

[0411]

실시예 92

[0412]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0413]

[0414]

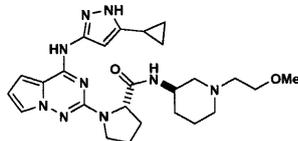
메탄올 (1.5 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (65.0 mg, 0.15 mmol), 테트라히드로-4H-피란-4-온 (0.030 mL, 0.30 mmol), 아세트산 (0.18 mL, 메탄올 중 10% 용액, 0.30 mmol) 및 나트륨 시아노보로히드라이드 (0.38 mL, 테트라히드로푸란 중 1.0 N, 0.38 mmol)의 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 단리하고, 목적 분획으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 92를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 92 (51 mg, 수율 66%)를 수득하였다. MS: 520 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.55분.

[0415]

실시예 93

[0416]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2-메톡시에틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0417]

[0418]

메탄올 (1.0 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (44.0 mg, 0.10 mmol), 2-브로모에틸 메틸 에테르 (0.028 mL, 0.29 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.30 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 가열하였다. 생성물을 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 단리하고, 목적 분획으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 93을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 93 (28 mg, 수율 57%)을 수득하였다. MS: 494 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간 1.42분.

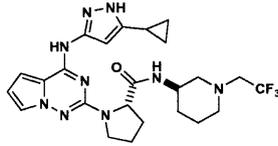
[0419]

실시예 94

[0420]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2,2,2-트리

플루오로에틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0421]

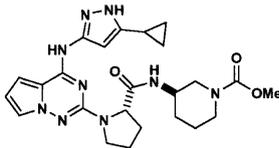
[0422] 건조 질소 분위기 하에 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (22.0 mg, 0.051 mmol), (2,2,2-트리플루오로에틸)-페닐요오도늄 트리플레이트 (22 mg, 0.051 mmol, 문헌 [Tetrahedron Letters, 1994, volume 35, page 8015]) 및 2,4,6-콜리딘 (0.018 mL, 0.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하며 유지시켰다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 분획으로부터 용매를 제거한 후, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메닉스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 94를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 94 (5 mg, 수율 18%)를 수득하였다. MS: 518 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.50분.

[0423]

실시예 95

[0424]

(R)-메틸 3-((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트



[0425]

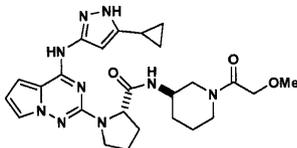
[0426] 메탄올 (1.0 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (44.0 mg, 0.10 mmol), 메틸칼로로포르메이트 (0.014 mL, 0.15 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.035 mL, 0.20 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하며 유지시켰다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 분획으로부터 용매를 제거한 후, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메닉스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 화합물 95를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 95 (34 mg, 수율 68%)를 수득하였다. MS: 494 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.62분.

[0427]

실시예 96

[0428]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2-메톡시아세틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

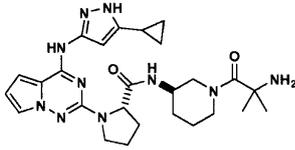


[0429]

[0430] 메탄올 (1.0 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (31.0 mg, 0.07 mmol) 및 트리에틸아민 (0.020 mL, 0.14 mmol)의 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 2-메톡시아세틸 클로라이드 (0.070 mL, 무수 염화메틸렌 중 10% 용액, 0.08 mmol)를 교반하며 적가하였다. 1시간 후, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 분획으로부터 용매를 제거한 후, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메닉스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 플러싱하고, 화합물 96의 유리 염기를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 96 (34 mg, 수율 68%)을 수득하였다. MS: 508 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.74분.

[0431] 실시예 97

[0432] (S)-N-((R)-1-(2-아미노-2-메틸프로파노일)피페리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0433]

[0434] PyBOP (44 mg, 0.084 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (0.30 mL) 중의 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 54 (31.0 mg, 0.07 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.033 mL, 0.19 mmol) 및 2-tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로판산 (17 mg, 0.084 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하며 유지시키고, 생성물을 조반용 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 tert-부틸 1-((R)-3-((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복스아미도)피페리딘-1-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일 카르바메이트를 수득하였고, 이를 디클로로메탄 (1 mL)와 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)의 혼합물로 0°C에서 1.5시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 HPLC 분획을 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체 카트리지에 적용하였다. 이를 메탄올로 세척하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 생성물 97 (18 mg, 수율 48%)을 수득하였다. MS: 493 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.46분.

[0435] 실시예 98 내지 100

[0436] 하기 표 5에, 상기 실시예 88 내지 97에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 98 내지 100을 기재하였다.

표 5

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
98	<p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(4-에틸피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.24	527

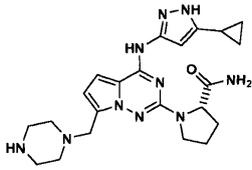
[0437]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
99	<p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(2-(디메틸아미노)아세틸)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.42	521
100	<p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(메틸술포닐)피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.68	514

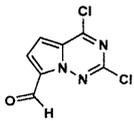
[0438]

[0439] 실시예 101

[0440] ((S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(피페라진-1-일메틸)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



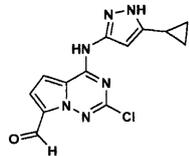
[0441]
[0442] 101A. 2,4-디클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-카르브알데히드



[0443]
[0444] 무수 디메틸포름아미드 (1.03 mL, 13.3 mmol)를 바이알 내의 인 옥시클로라이드 (2.47 mL, 26.6 mmol)의 빙냉 용액에 첨가하고, 균질해질 때까지 혼합물을 교반하였다. 이를 실온으로 가온시키고, 2,4-디클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진 1B (500 mg, 2.66 mmol)를 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, 95°C에서 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 서서히 포화 NaHCO₃ 수용액 (75 mL)과 디클로로메탄 (25 mL)의 빙냉 교반 혼합물에 부었다. 수성상을 분리하고, 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄) 용매를 제거하였다. 방사 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM:헥산 = 1:1, 그 후 3:1의 혼합물로 용출)에 의해 생성물을 고체로서 수득하였다 (371 mg, 수율 65%).

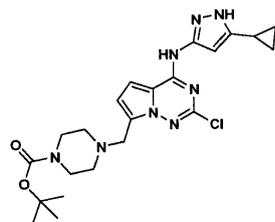
[0445] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (d, 1H, J = 5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 5 Hz), 10.49 (s, 1H).

[0446] 101B. 2-클로로-4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-카르브알데히드



[0447]
[0448] 이소프로필 알콜 (1.7 mL) 중의 화합물 101A (371 mg, 1.72 mmol), 5-시클로프로필-1H-피라졸-3-아민 (139 mg, 1 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (0.51 mL, 1.7 당량)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄:메탄올 = 9:1의 혼합물로 희석하고, 물로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매 제거 후, 방사 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 7.5%의 메탄올을 함유하는 디클로로메탄의 혼합물로 단계적 구배 용출)에 의해 생성물을 고체로서 수득하였다 (279 mg, 수율 54%). MS: 303 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.61분 (페노메넥스-루나 S10 3.0 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0449] 101C. tert-부틸 4-((2-클로로-4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[0450]
[0451] 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (88 mg, 0.42 mmol)를 무수 디클로로에탄 중의 화합물 101B (97 mg, 0.32 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.32 mmol) 및 아세트산 (0.024 mL, 0.42 mmol)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 0.5시간 후, 반응물을 수산화나트륨 수용액 (3 mL, 1.0 M)으로 쉐킷시켰다. 수성상을

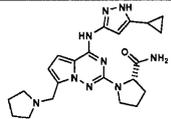
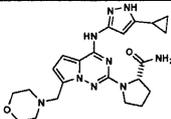
염화메틸렌으로 추출하고, 합한 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 제거하였다. 방사 실리카 겔 크로마토그래피 (0 내지 7.5%의 메탄올을 함유하는 디클로로메탄의 혼합물로 단계적 구배 용출)에 의해 생성물 (105 mg, 수율 70%)을 수득하였다. MS: 473 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.27분 (페노메빅스-루나 S10 3.0 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0452] tert-부틸 4-((2-클로로-4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 101C (65 mg, 0.14 mmol) 및 (S)-피롤리딘-2-카르복스아미드 (400 mg, 3.5 mmol)의 혼합물을 120°C 12시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물의 제조용 HPLC에 의해 (S)-tert-부틸 4-((2-(2-카르바모일피롤리딘-1-일)-4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-7-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 수득하였고, 이를 0.5시간 동안 디클로로메탄:트리플루오로아세트산 = 1:1 (2 mL)의 혼합물로 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 페노메빅스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체에 적용하였다. 이를 메탄올, 그 후 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켜, 용매 제거 후 생성물 101 (24 mg, 39%)을 수득하였다. MS: 451 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.64분 (페노메빅스-루나 S10 3.0 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

[0453] 실시예 102 및 103

[0454] 하기 표 6에, 상기 실시예 101에 기재된 절차를 이용하여 제조된 실시예 102 및 103을 기재하였다.

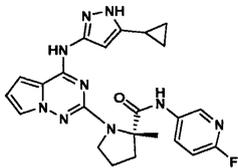
표 6

실시예	화합물	HPLC 체류 시간 (분)	(M+H) ⁺
102	 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(피롤리딘-1-일메틸)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-피롤리딘-2-카르복스아미드	1.18	436
103	 (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)-7-(모르폴리노메틸)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-피롤리딘-2-카르복스아미드	1.14	452

[0455]

[0456] 실시예 104

[0457] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드



[0458]

[0459] 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.3 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 화합물 68A (40 mg, 0.11 mmol), 5-아미노-2-플루오로피리딘 (37 mg, 0.33 mmol) 및 HATU (50 mg, 0.132 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (9 mg, 수율 18%)을 수득하였다. MS: 462 (M+H)⁺.

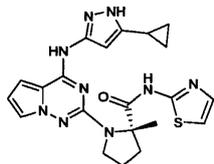
¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 8.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.90 (br, 1H), 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 4.3, 1.2 Hz), 6.50 (dd, 1H, J = 4.3, 2.4 Hz), 6.20 (br s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.47 (dt, 1H, J = 12.5, 6.3 Hz), 2.20-2.03 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

[0460]

실시예 105

[0462]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0463]

[0464]

실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.095 mL, 0.55 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 화합물 68A (40 mg, 0.11 mmol), 2-아미노티아졸 (50 mg, 0.5 mmol) 및 HATU (63 mg, 0.165 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 40시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC로 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (26.2 mg, 수율 53%)을 수득하였다. MS: 450 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 7.37 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.75 (dt, 1H, J = 10.4, 7.2 Hz), 2.38 (dt, 1H, J = 12.5, 6.8 Hz), 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (tt, 1H, J = 5.2, 8.4 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.0-0.8 (m, 4H).

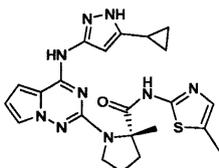
[0465]

[0466]

실시예 106

[0467]

(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0468]

[0469]

실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.6 mL, 3.4 mmol)을 무수 NMP (3 mL) 중의 화합물 68A (250 mg, 0.68 mmol), 2-아미노-5-메틸티아졸 (388 mg, 3.4 mmol) 및 HATU (387 mg, 1.02 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 HATU 387 mg 및 디이소프로필에틸아민 0.6 mL를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 42시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (130.7 mg, 수율 41%)을 수득하였다. MS: 464 (M+H)⁺.

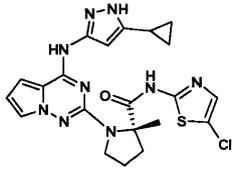
¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 7.42 (dd, 1H, J = 1.8, 2.5 Hz), 6.99 (q, 1H, J = 1.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.13 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (ddd, 1H, J = 10.2, 7.3, 7.2 Hz), 2.40 (m, 1H), 2.37 (d, 3H, J = 1Hz) 2.19-2.02 (m, 3H), 1.91 (tt, 1H, J = 8.4, 5.2 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.02-0.82 (m, 4H).

[0470]

[0471]

실시예 107

[0472] (S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드



[0473]

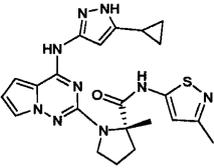
[0474] 실온에서 디이소프로필에틸아민 (1.2 mL, 6.8 mmol)을 무수 NMP (3 mL) 중의 화합물 68A (500 mg, 1.36 mmol), 2-아미노-5-클로로티아졸 (915 mg, 6.8 mmol) 및 HATU (774 mg, 2.04 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 18시간 동안 가열하였다. 추가의 HATU 774 mg 및 디이소프로필에틸아민 1.2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 42시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 단리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (104 mg, 수율 16%)을 수득하였다. MS: 484 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 7.22 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.14 (br, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.38 (dt, 1H, J = 11.9, 7.3 Hz), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.92 (tt, 1H, J = 5.2, 8.5 Hz), 1.75 (s, 3H), 1.05-0.81 (m, 4H).

[0475]

[0476] 실시예 108

[0477] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0478]

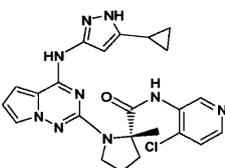
[0479] 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.095 mL, 0.55 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중의 화합물 68A (40 mg, 0.11 mmol), 5-아미노-3-메틸이소티아졸 HCl (50 mg, 0.33 mmol) 및 HATU (63 mg, 0.165 mmol)의 교반 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 40시간 동안 가열하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 단리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (2.8 mg, 수율 5.5%)을 수득하였다. MS: 464 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 7.39 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 1.5, 4.3 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 6.08 (br, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.02-0.90 (m, 3H), 0.85 (m, 1H).

[0480]

[0481] 실시예 109

[0482] (S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드



[0483]

[0484] 109A.

[0485] 산 68A (8.0 g, 21.8 mmol)을 NMP 100 mL 중에 용해시키고, 용액을 0°C로 냉각시켰다. 에틸 디소프로필아민 (26.7 mL, 153 mmol, 7 당량)을 첨가한 후, 피발로일 클로라이드 (26.7 mL, 87.1 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 용액을 주변 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 용기를 빙수조 중에 침적시키고, sat. aq. NaHCO₃ 용액 200 mL를 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 주변 온도에서 1.5시간 동안 교반하고, 이어서 분리 깔대기 (물 및 에틸 아세테이트로 로딩됨)로 옮겼다. 층을 분리하고, 유기층을 포화 aq. NaHCO₃ 용액, 이어서 0.5 M aq. 시트르산 용액, 이어서 NaHCO₃, 이어서 염수로 세척하였다. MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜, 조 생성물 11.86 g을 오일로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다. 다수 이성질체를 디에틸 에테르로부터의 결정화에 의해 분석용으로 순수하게 단리할 수 있었다.

[0486] 109B.

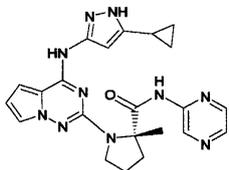
[0487] 실온에서 MeMgBr (에테르 중 3 M, 0.3 mL, 0.9 mmol)을 THF (1 mL) 중의 4-클로로피리딘-3-아민 (142 mg, 1.1 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. THF 0.5 mL 중의 피발로에이트 109A (47 mg, 0.11 mmol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, MeOH 중 7 M NH₃ 1.5 mL를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 단리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (23 mg, 수율 44%)을 수득하였다. MS: 478 (M+H)⁺.

¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz, δ) 8.91 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J ~ 1.8 Hz), 6.86 (dd, 1H, J = 1.2, 4.2 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.17 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.54 (ddd, 1H, J = 12.1, 6.4, 6.2 Hz), 2.21-2.07 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.87(m, 2H), 0.73 (m, 1H), 0.67 (m, 1H).

[0488]

[0489] 실시예 110

[0490] (S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



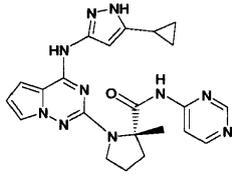
[0491]

[0492] 아미노피라진 (317 mg, 3.3 mmol, 4.75 당량)을 THF 10 mL 중에 용해시키고, 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 에테르 중의 MeMgBr 용액 (1.0 mL, 3 M, 3.0 mmol, 4.3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 5분 동안 교반하였다. THF 10 mL 중의 피발로에이트 중간체 109A (결정화된 다수 이성질체, 305 mg, 0.70 mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 3.5시간 동안 교반하고, 이어서 -20°C에서 밤새 교반하였다. 포화 aq. NH₄Cl 용액 (7 mL) 및 aq. NH₄OH 용액 7 mL를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 분리 깔대기 (물 150 mL 및 에틸 아세테이트 150 mL로 로딩됨)에 붓고, 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피 (구배 용출: 헥산-(EtOAc + 1% Et₃N) 3:1 내지 0:1 (2.88 L, 24 분획))에 의해, 그 후 Prep HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지로 여과하고, 생성물을 MeOH 중의 NH₃으로 용출시켰다. 휘발성 물질을 증발시키고, 아세톤/물로부터 재결정화시켜, 결정 183.8 mg (수율 59%)을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz, δ) 9.37 (d, 1H, J = 1 Hz), 8.24 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H, J = 1.7, 2.5 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 4.5, 1.7 Hz), 6.49 (dd, 1H, J = 4.5, 2.5 Hz), 6.15 (br, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.48 (ddd, 1H, J = 12.2, 6.0, 5.7 Hz), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

[0493]

[0494] 실시예 111



[0495]

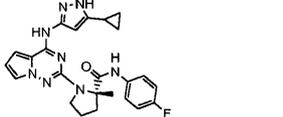
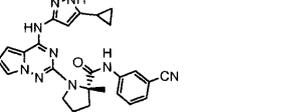
[0496] 실온에서 MeMgBr (에테르 중 3 M, 0.3 mL, 0.9 mmol)을 THF (1 mL) 중의 피리미딘-4-아민 (105 mg, 1.1 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. THF 0.5 mL 중의 화합물 109A (47 mg, 0.11 mmol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, MeOH 중 7 M NH₃ 1.5 mL를 첨가하고, 20분 동안 교반하였다. 조 혼합물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플러싱하였다. 유리 염기 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 생성물 (4.3 mg, 수율 8.8%)을 수득하였다. MS: 445 (M+H)⁺.

[0497]

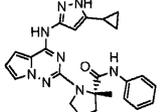
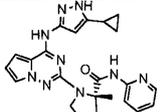
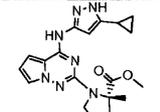
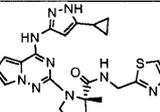
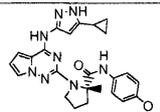
[0498] 실시예 112 내지 163

[0499] 하기 표 7에, 상기 실시예 104에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 112 내지 115; 117 내지 128; 131 및 132를 기재하였다. 실시예 116은 상기 실시예에서 존재하는 부산물이었다. 상기 실시예 109에 기재된 절차를 이용하여 실시예 129, 130, 133 내지 155를 제조하였다. 실시예 156 내지 162를 또한 표에 나타내었다.

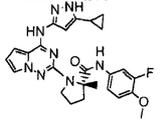
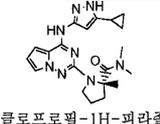
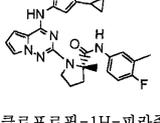
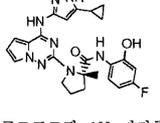
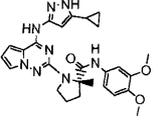
표 7

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
112	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-플루오로페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.303(a) 6.453(d)	461
113	 <p>(S)-N-(3-시아노페닐)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.293(a) 6.346(d)	468

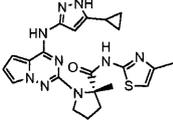
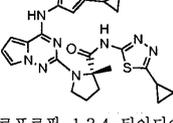
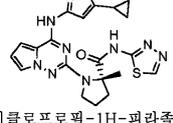
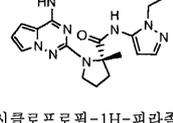
[0500]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
114	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-페닐피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.277(a) 6.395(d)	443
115	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.203(a) 5.793(d)	444
116	 <p>(S)-메틸-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트</p>	1.248(a) 6.38(d)	382
117	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(티아졸-2-일메틸)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.195(j) 6.73(h) 8.36(i)	464
118	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-메톡시페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.29(a) 6.27(b)	473

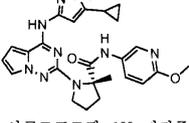
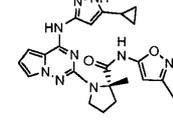
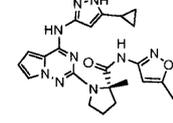
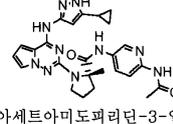
[0501]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
119	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.322(a) 6.42(b)	491
120	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N,N,2-트리메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	2.177(e)	395
121	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-플루오로-3-메틸페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.407(a) 6.915(b)	475
122	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-플루오로-2-히드록시페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.302(a) 6.421(b)	477
123	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.58(c) 6.281(d)	503

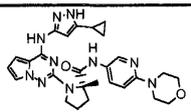
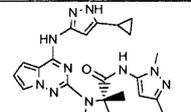
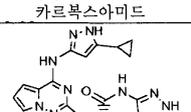
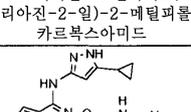
[0502]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
124	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(4-메틸티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.675(c) 6.576(d)	464
125	 <p>(S)-N-(5-(시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.728(c) 6.836(d)	491
126	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(1,3,4-티아디아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.57(c) 6.14(d)	451
127	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.127(a) 5.905(d)	461

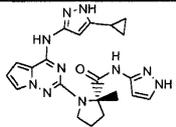
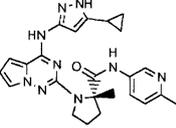
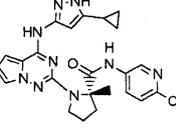
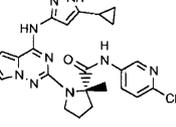
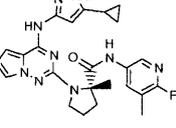
[0503]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
128	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-메톡시피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.220(a) 6.063(d)	474
129	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(3-메틸이소사졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.308(j) 7.99(h) 9.32(i)	448
130	 <p>(S)-1-(4-(5-(시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸이소사졸-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.34(j) 7.93(h) 9.40(i)	448
131	 <p>(S)-N-(6-아세트아미도피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.528(f)	501

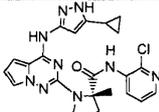
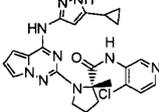
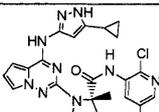
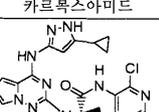
[0504]

실시예	화합물	HPLC 채류 시간	(M+H) ⁺
132	 <p>(S)-1-(4-(5-(3-클로로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(6-모르폴리노피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.157(a) 5.443(b)	529
133	 <p>(S)-N-(3-(3-클로로프로필-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-1-(4-(5-(3-클로로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.21(a) 6.146(b)	487
134	 <p>(S)-N-(5-(3-클로로프로필-1H-피라졸-3-일)-1-(4-(5-(3-클로로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.165(a) 5.97(b)	473
135	 <p>(S)-1-(4-(5-(3-클로로프로필-1H-피라졸-3-일)아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.088(a) 5.613(b)	447

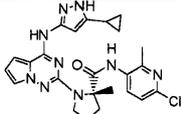
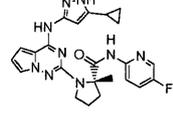
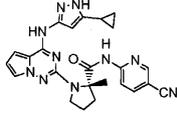
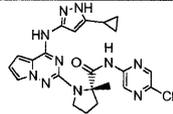
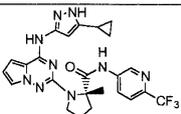
[0505]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
136	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(1H-피라졸-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.053(a) 5.563(b)	433
137	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(6-메틸피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.167(a) 5.573(b)	458
138	 <p>(S)-N-(6-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.302(a) 6.35(b)	478
139	 <p>(S)-N-(6-시아노피리딘-3-일)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.295(a) 6.325(b)	469
140	 <p>(S)-1-(4-(5-(1-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.29(a) 6.375(b)	476

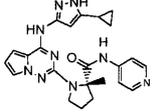
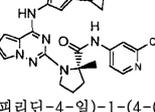
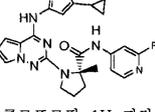
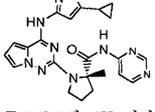
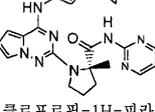
[0506]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
141	 <p>(S)-N-(2-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.338(a) 6.45(d)	478
142	 <p>(S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.267(a) 6.036(d)	478
143	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(2,5-디클로로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.568(a) 7.631(d)	512
144	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(2,6-디클로로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.51(a) 7.106(d)	512

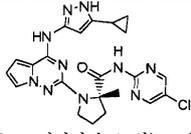
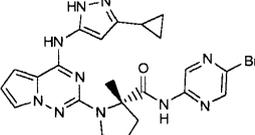
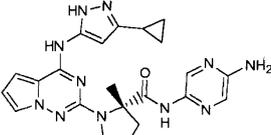
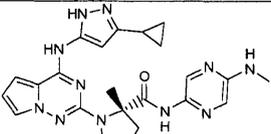
[0507]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
145	 <p>(S)-N-(6-클로로-2-메틸피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.308(a) 6.183(d)	492
146	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(5-플루오로피리딘-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.343(a) 6.513(d)	462
147	 <p>(S)-N-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.368(a) 6.601(d)	469
148	 <p>(S)-N-(5-클로로피리딘-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.395(a) 6.943(d)	479
149	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.425(a) 6.711(d)	512

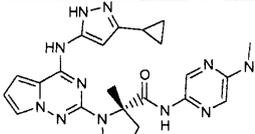
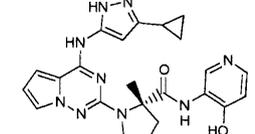
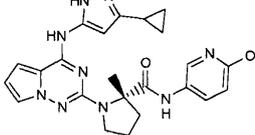
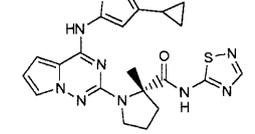
[0508]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
150	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피리딘-4-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.21(a) 5.79(b)	444
151	 <p>(S)-N-(2-클로로피리딘-4-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.35(a) 6.786(b)	478
152	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(2-플루오로피리딘-4-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.31(a) 6.556(b)	462
153	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피리미딘-4-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.178(a) 6.101(b)	445
154	 <p>(S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(피리딘-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.11(a) 5.53(b)	445

[0509]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
155	 <p>(S)-N-(5-클로로피리미딘-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	1.227(a) 6.12(b)	479
156	 <p>(S)-N-(5-브로모피라진-2-일)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	3.39(k)	523
157	 <p>(S)-N-(5-아미노피라진-2-일)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	2.77(k)	460
158	 <p>(S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸-N-(5-(메틸아미노)피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드</p>	2.80(k)	474

[0510]

실시예	화합물	HPLC 체류 시간	(M+H) ⁺
159	 <p>(S)-1-(4-(3-(시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(5-(디메틸아미노)피리딘-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	3.02(k)	488
160	 <p>(S)-1-(4-(3-(시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(4-히드록시피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.71(l)	460
161	 <p>(S)-1-(4-(3-(시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-히드록시피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.72(k)	460
162	 <p>(S)-1-(4-(3-(시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드</p>	2.79(m)	451

[0511]

[0512]

실시예 104 내지 162에 대한 HPLC 조건:

[0513]

a: 페노메닉스 C18 4.6 x 30 mm 컬럼, 2분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄.

[0514]

b: 페노메닉스 C18 4.6 x 50 mm 컬럼, 10분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 10% CH₃OH - 90% H₂O - 0.1 % TFA; 용매 B: 90% CH₃OH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[0515]

c: 페노메닉스 C18 4.6 x 30 mm 컬럼, 2분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 10% CH₃OH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃OH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[0516]

d: 엑스테라 MS C18 4.6 x 50 mm 컬럼, 10분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 10% CH₃OH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃OH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[0517]

e: 페노메닉스 C18 4.6 x 30 mm 컬럼, 3분 구배, 0 내지 100% B, 4 mL/분. 용매 A: 10% CH₃OH - 90% H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃OH - 10% H₂O - 0.1 % TFA.

[0518]

f: 페노메닉스 C18 4.6 x 30 mm 컬럼, 3분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄.

[0519]

g: 페노메닉스 C18 3.0 x 50 mm 컬럼, 10 μm, 2분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 10% CH₃OH - 90 % H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃OH - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[0520]

h: 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18 4.6 x 150 mm 컬럼, 3.5 μm, 10분 구배, 10 내지 90% B, 1 mL/분.

용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃CN - 10% H₂O - 0.1% TFA.

[0521] i: 워터스 선파이어 C18 4.6 x 150 mm 컬럼, 3.5 μm, 10분 구배, 10 내지 90% B, 1 mL/분. 용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 90% CH₃CN - 10% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄.

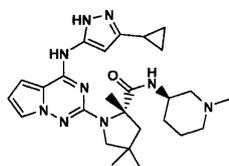
[0522] j: 페노메덱스 C18 4.6 x 50 mm 컬럼, 2분 구배, 0 내지 100% B, 5 mL/분. 용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 95% CH₃CN - 5% H₂O - 10 mM 아세트산암모늄.

[0523] k: 컬럼 페노메덱스-루나 4.6 x 50 mm S10, 4분 구배, 0 내지 100% B, 4 mL/분, 용매 A: 10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA.

[0524] l: 컬럼 페노메덱스-루나 3.0 x 50 mm S10, 2분 구배, 0 내지 100% B, 4 mL/분, 용매 A: 10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA; 용매 B: 90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA.

[0525] 실시예 163

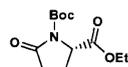
[0526] (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4,4-디메틸-N-((R)-1-메틸피롤리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0527]

[0528] 163A. (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[0529]

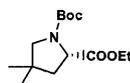


[0530] 0°C에서 아세트니트릴 (150 mL) 중의 (S)-에틸 5-옥소피롤리딘-2-카르복실레이트 (20 g, 0.127 mol) 및 디-tert-부틸-디카르보네이트 (30.5 g, 0.14 mol)의 용액에 4-(디메틸아미노)피롤리딘 (1.55 g, 0.013 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물 163A (32.5 g, 100%)를 오일로서 수득하였다.

[0531]

[0532] 163B. (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

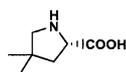
[0533]



[0534] 문헌 [J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331]에 기재된 절차에 따라 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트로부터 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트를 제조하였다.

[0535] 163C. (S)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실산

[0536]



[0537] MeOH/H₂O/THF (20/15/10 mL) 중의 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (1.0 g, 3.7 mmol) 용액에 수산화리튬 일수화물 (0.78 g, 18.5 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 인산에 의해 pH 3으로 산성화시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 조 생성물 (0.82 g, 91%)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 4.21 (m, 1H), 3.24 – 3.29 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 및 1.04 (s, 3H).

[0538]

[0539]

상기로부터의 조 물질을 염화메틸렌 (30 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 건조물로 농축시킨 후, 잔류물을 MCX 카트리지로 통과시키고, 카트리지를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 화합물 163C를 고체로서 수득하였다 (450 mg, 93%).

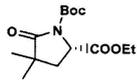
[0540]

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.24 – 2.30 (m, 1H), 1.95 – 2.00 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 및 1.16 (s, 3H).

[0541]

163D. (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[0542]



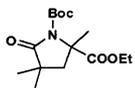
[0543]

문헌 [J. Org. Chem., 59, 1994, 4327-4331]에 기재된 절차에 따라 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트로부터 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (163D)를 제조하였다.

[0544]

163E. 1-tert-부틸 2-에틸 2,4,4-트리메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[0545]



[0546]

질소 하에 -78°C에서 교반된 무수 THF (60 mL) 중의 (S)-1-tert-부틸 2-에틸 4,4-디메틸-5-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (163D) (10 g, 0.035 mol) 용액에 THF 중 1 M 리튬 헥사메틸디실라지드 용액 (38.5 mL, 0.038 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, THF (5 mL) 중의 요오도메탄 (5.4 g, 0.038 mol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 추가의 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 켄칭시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (10 내지 20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 화합물 163E (8.2 g, 72%)를 수득하였다.

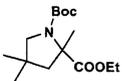
[0547]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.17 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.12 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.84 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.68 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25 (3H, s), 및 1.22 (3H, s). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 179.00, 173.41, 149.65, 83.51, 62.61, 61.61, 45.62, 40.96, 27.95 (3C), 27.51, 26.75, 25.06, 및 14.06.

[0548]

163F. 1-tert-부틸 2-에틸 2,4,4-트리메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트

[0549]



[0550]

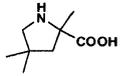
질소 하에 -78°C에서, THF 중 1.0 M 리튬 트리에틸보로하이드라이드 용액 (36 mL, 0.036 mol)을 THF (60 mL) 중의 1-tert-부틸 2-에틸 2,4,4-트리메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (163E) (9 g, 0.031 mol) 용액에 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (20 mL)로 켄칭시키고, 0°C로 가온시켰다. H₂O₂ 용액 (30%, 8 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 진공에서 유기 용매를 제거하고, 수성층을 CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조물로 증발시켰다. 조 생성물을 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0551]

CH₂Cl₂ (50 mL) 중의 상기로부터의 조 생성물 및 트리에틸실란 (3.65 g, 0.032 mol)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, 붕소 트리플루오라이드 에테르에이트 (4.54 g, 0.032 mol)를 질소 하에 적가하였다. 30분 후, 트리에틸실란 3.65 g 및 붕소 트리플루오라이드 에테르에이트 4.54 g을 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안

교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭시키고, CH₂Cl₂ (3 x 100 mL)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여, 1-tert-부틸 2-에틸 2,4,4-트리메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (163F) (5.65 g, 62%)를 수득하였다.

[0552] 163G. 2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0553]

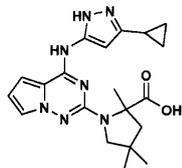
[0554] MeOH (15 mL) 중의 1-tert-부틸 2-에틸 2,4,4-트리메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (5 g, 0.018 mol) 용액에 물 (10 mL) 중의 NaOH (2.1 g, 0.053 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45°C에서 밤새 가열하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 인산에 의해 pH 3으로 산성화시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 고체를 수득하였고, 이를 분리하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[0555] 상기로부터의 조 산을 염화메틸렌 (40 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MCX 카트리지로 통과시키고, 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 화합물 163G (2.17 g, 79%)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.14 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.01 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.37 (1H, d, J = 13.6 Hz), 1.75 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.55 (3H, s), 1.15 (3H, s), 및 1.10 (3H, s). ¹³C NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ 177.56, 71.68, 57.92, 51.50, 40.15, 27.41, 26.86, 및 24.63.

[0556]

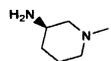
[0557] 163H. 1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0558]

[0559] 2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복실산 히드록로라이드 염 163G (500 mg, 2.58 mmol)를 NMP (3 mL) 중에 용해시켰다. 화합물 1C (160 mg, 0.57 mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드 (565 mg, 5.03 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 200°C에서 20시간 동안 마이크로파 내에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 생성물을 prep. HPLC에 의해 정제하여, 화합물 163H (146 mg, 65%)를 수득하였다. MS: 396 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 3.57분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 4분 구배, 4 mL/분).

[0560] 163I. (R)-1-메틸피페리딘-3-아민



[0561]

[0562] 0°C에서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (4.51 g, 0.075 mol)를 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (10 g, 0.05 mol), 포름알데히드 (7.5 mL)의 30% 수용액 및 메탄올 (75 mL)의 혼합물에 일부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물 중에 용해시켰다. 추출 후, 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 진공에서 농축시켜 N-메틸 화합물을 오일로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 직접 사용하였다. 메탄올 (60 mL) 중의 앞서 얻어진 조 물질의 용액을 디옥산 중 4 N HCl (10 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 에테르로 분쇄하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 빙냉 메탄올로 세척하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다 (4.01 g, 72%).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 3.54 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.23 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.67 – 1.87 (3H, m), 1.56 – 1.61 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.15 – 1.42 (1H, m).

[0563]

[0564]

실온에서 디이소프로필에틸아민 (509 mg, 3.95 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (3 mL) 중의 (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복실산 (163H) (300 mg, 0.79 mmol), (R)-1-메틸피페리딘-3-아민 (221 mg, 1.58 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (130 mg, 0.95 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 히드록로라이드 (455 mg, 2.37 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 MCX 카트리지에 적용하고, 이어서 메탄올로 플라싱하였다. 생성물의 유리 염기를 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시키고, 용매를 제거하여, 화합물 163 (150 mg, 수율 40%)을 수득하였다. MS: 478 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.62분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

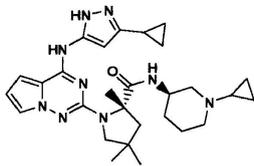
[0565]

실시예 164

[0566]

(S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복사미드

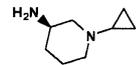
[0567]



[0568]

164A.

[0569]



[0570]

실시예 163I에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 (R)-1-시클로프로필피페리딘-3-아민을 제조하였다.

[0571]

화합물 163에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 이용하여 (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)-4,4-디메틸피롤리딘-2-카르복사미드를 제조하였다. MS: 478 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.62분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).

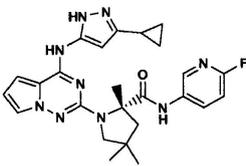
[0572]

실시예 165

[0573]

(S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복사미드

[0574]



[0575]

화합물 104에 대해 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복사미드를 제조하였다. 라세미체 혼합물을 SFC 키랄셀(chiralcel) OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm, 5 μm, 10분 동안)에 의해 분리하였다. t_r = 6.77분인 분획을 수집하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.17 (1H, s), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 6.91 – 6.94 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.49 – 6.51 (1H, m), 6.03 (1H, s), 3.48 – 3.55 (2H, m), 2.48 (1H, d, J = 13.3 Hz), 1.99 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.71 (3h, s), 1.64 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.16 (3H, s), 0.78 – 0.82 (2H, m), 0.78 (1H, m) 및 0.57 (1H, m).

[0576]

- [0577] HPLC 체류 시간 = 20.22분 (워터스 엑스테라 컬럼 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 30분 동안). MS: 490 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 3.29분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분).
- [0578] 실시예 166 내지 225, 240 내지 240A, 244 내지 246 및 251 내지 317에 대한 분석용 HPLC 조건:
- [0579] LC/MS 분석:
- [0580] 모든 LC/MS 데이터는 (달리 언급되지 않는 한), 페노메넥스-루나 4.6 x 50 mm 10 μ m 컬럼을 사용하여, 4 mL/분의 유속 및 3분 동안 100% A (10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA)로부터 100% B (90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA)로의 선형 구배로, 마이크로-매스(Micro-Mass) 양이온 질량 분광계와 조합된 시마쯔 HPLC 상에서 얻었다. UV 검출은 220 또는 254 nm에서 수행하였다. 이러한 LC/MS 데이터로부터 얻은 ret. t.를 "LC/MS ret. t. = x분"으로 기록하였다.
- [0581] 제조용 역상 (RP) HPLC:
- [0582] 이는 워터스 아틀란티스(Waters Atlantis) 30 x 100 mm 5 μ m 컬럼 또는 페노메넥스-루나 30 x 100 mm 10 μ m 컬럼을 사용하여, 35 또는 36 mL/분의 유속을 이용하여 기재된 시간 (전형적으로 10 내지 13분) 동안 기재된 비율의 용매 A (10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA) 및 용매 B (90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA)를 사용한 선형 구배 용출에 의해 수행하였다. 전형적 예는 12분 동안 15% B (85% A)로부터 90% B (10% A)로의 선형 구배를 갖는다. UV 검출은 254 nm에서 수행하였다.
- [0583] 제조용 HPLC 정제 (상기한 방법 이용)로부터 적절한 분획을 1 그램 (20 cc) 또는 6 그램 (35 cc)의 워터스 오아시스(Oasis)[®] MCX 추출 카트리지로 통과시킴으로써 여러 최종 생성물을 이들의 유리 염기로서 분리하였다. HPLC 메탄올로 용출시켜 카트리지 상의 생성물을 농축시키고, TFA를 제거하였다. 이어서, 메탄올 중 2.0 M NH₃ (알드리치(Aldrich))로 용출시킨 후, 증발시켜, 최종 생성물의 유리 염기를 수득하였다.
- [0584] 제조용 및 분석용 정상상 실리카 겔 크로마토그래피:
- [0585] 제조용 실리카 겔 크로마토그래피는, 상업적으로 입수가 가능한 바이오티지(Biotage) 예비충전 카트리지 (플래쉬 (FLASH) 25[™], 플래쉬 40[™], 플래쉬 65i[™] 카트리지)를 사용하여, 적절한 카트리지에 대하여 바이오티지 매뉴얼에서 권고된 조건 (유속, 샘플 로딩, 컬럼 부피 크기, 수집 분획 크기 등)을 이용하여, 바이오티지 호리즌[™] HPFC[™] 시스템 상에서 (달리 지정되지 않는 한) 수행하였다. 용출 용매 및 구배 조건을 변화시키고, 이들은 하기에 언급된 적용예에 기재하였다. 분획에 대해, VWR 사이언티픽(VWR Scientific)으로부터 구입한 박층 크로마토그래피용 머크(Merck) KGaA 실리카 겔 60 F₂₅₄ 예비코팅된 플레이트 (2.5 x 7.5 cm, 250 μ m 두께)를 사용하여 실리카 겔 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 순도를 분석하였다. 화합물을 UV 또는 적절한 염색 (즉, I₂) 기술에 의해 이들 TLC 플레이트 상에서 가시화시켰다.
- [0586] 하기 실시예에서, 분석용 역상 HPLC ret. t.는 하기 방법 중 하나 이상에 의해 시마쯔 HPLC 시스템 상에서 얻었다 (달리 언급되지 않는 한).
- [0587] 방법 A: 워터스 엑스-테라 HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 1 mL/분의 유속, 15분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nm에서 수행하였다.
- [0588] 방법 B: 페노메넥스 제미니(Gemini) HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/분의 유속, 15분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nm에서 수행하였다.
- [0589] 방법 C: 워터스 X-브릿지(Bridge) HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/분의 유속, 20분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nm에서 수행하였다.
- [0590] 방법 D: 페노메넥스 루나 HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 5 μ m, 1.5 mL/분의 유속, 15분 동안 100% A (90:10 HPLC 물:메탄올, 0.1% TFA) / 0% B (90:10 HPLC 메탄올: 물, 0.1% TFA)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출

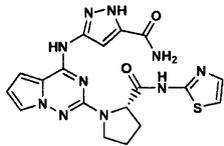
은 254 nM에서 수행하였다.

[0591] 방법 E: 워터스 X-테라 HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 1 mL/분의 유속, 20분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄HCO₃, pH 7.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄HCO₃, pH 7.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nM에서 수행하였다. 분석용 HPLC 데이터 (방법 A 내지 E)로부터 얻은 ret. t.를 "분"으로 기록하였다.

[0592] 방법 F: 워터스 아틀란티스 C18 HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 3 μ m, 1 mL/분의 유속, 30분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nM에서 수행하였다.

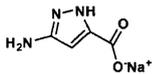
[0593] 실시예 166

[0594] (S)-3-(2-(2-(티아졸-2-일카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드



[0595]

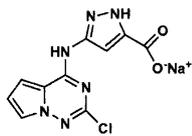
[0596] 166A. 3-아미노-1H-피라졸-5-카르복실산, 나트륨 염



[0597]

[0598] 메탄올 (300 mL) 중의 3-니트로-1H-피라졸-5-카르복실산 (6 g, 38.2 mmol)의 교반 용액에 펄만(Pearlman) 촉매 750 mg 및 대구사(DeGussa) 촉매 750 mg을 첨가하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 이어서 수소로 피징하고, 1 atm의 수소 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 LC/MS로 모니터링하고, 완료시 질소로 충분히 플라싱하고, 1.0 M NaOH 38.2 mL를 첨가하였다. 촉매를 셀라이트층을 통해 여과하고, 진공에서 용매를 제거하여, 표제 화합물을 정량적 수율로 수득하였다. MS: 255 (2M+H)⁺; LC/MS ret. t. = 0.18분 (페노메텍스-루나 4.6 x 50 mm 10 μ m 컬럼, 5 mL/분의 유속 및 3분 동안 100% A (10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA)로부터 40% B (90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA)로의 선형 구배).

[0599] 166B. 3-(2-클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복실산, 나트륨 염



[0600]

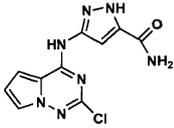
[0601] 이소프로필 알콜 (120 mL) 중의 1B로부터의 화합물 (2.4 g, 12.7 mmol)의 교반 용액에 HPLC 물 (60 mL) 중에 용해된 화합물 166A (2.04 g, 13.7 mmol)의 용액을 첨가한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (4.4 mL, 25.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 -20°C에서 30분 동안 냉각시키고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 이어서 18시간 동안 진공에서 건조시켜, 표제 화합물 (2.0 g, 53%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 279,281

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.11 min; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.62 (br s, 1H), 11.12 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H); 7.39 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H).

[0602]

[0603] 166C. 3-(2-클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드



[0604]

[0605] 무수 DMF (70 mL) 중의 166B로부터의 물질 (9.5 g, 31.56 mmol)의 교반 용액에 염화암모늄 (17 g, 315.6 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (4.3 g, 31.56 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 질소로 플라싱하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (12.1 g, 63.12 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (110 mL, 631 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플라싱하고, 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS에서, 출발 물질과 목적 생성물의 혼합물이 나타났다. 추가의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (3 g, 15.65 mmol), 염화암모늄 (4.25 g, 79.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (28 mL, 158 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC/MS에서, 반응이 완료된 것으로 나타났다. 불용성 물질을 여과하고, DMF 150 mL로 세척하고, 진공에서 용매를 제거하여 오일을 수득하였다. HPLC 등급의 물 (475 mL)을 첨가하고, 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 소량의 물로 세척하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물 (7.75 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

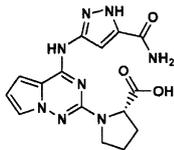
MS: 278,280 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.88 min; ¹H NMR

(d6-DMSO): δ 13.32 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (s, 1H),

7.43-7.13 (m, 2H), 6.72 (s, 1H).

[0606]

[0607] 166D. (S)-1-(4-(5-카르바모일-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0608]

[0609] 무수 NMP (15 mL) 중의 166C로부터의 물질 (550 mg, 1.98 mmol)의 교반 용액에 나트륨 여 형성을 위해 5 M NaOH (9 mL, 45 mmol)로 미리 처리한 (S)-피롤리딘-2-카르복실산 (7.4 g, 64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (345 μL, 1.98 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플라싱하고, 24시간 동안 가압 용기 내에서 100°C로 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 5% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을 스피드 백(Speed Vac) 상에서 농축시켜, 표제 화합물 485 mg (69%)을 고체로서 수득하였다. MS: 357 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.98분.

[0610]

무수 N,N-디메틸포름아미드 (1.1 mL) 중의 166D로부터의 물질 (28 mg, 0.078 mmol)의 교반 용액에 2-아미노티아졸 (23.5 mg, 0.234 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (4 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소로 플라싱하고, 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (89 mg, 0.172 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (824 μL, 0.473 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 1시간 동안 50°C로 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 0% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 166 (그의 유리 염기로서 수득됨)으로 진행시켜 거울상이성질체의 혼합물로서 고체 9.6 mg을 수득하였다. MS: 439 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.07분; HPLC (방법 D) ret. t. = 13.2분.

[0611]

실시예 167 내지 178

[0612]

하기 표 8에, 실시예 166E에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 167 내지 178을 기재하였다. 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드는 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트와 상호교환가능하게 사용되었고; 1-히드록시벤조트리아졸 수화물은 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸과 상호교환가능하게 사용되었으며; DMF는 NMP와 상호교환가능하게 사용되었고; N-메틸모르폴린은

N,N-디이소프로필에틸아민과 상호교환가능하게 사용됨을 인지한다.

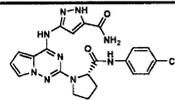
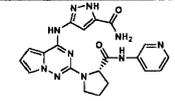
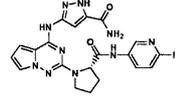
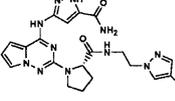
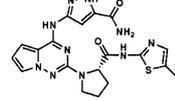
[0613] 주: 실시예 167 내지 178에서, 화합물은 TFA 염 및 거울상이성질체의 혼합물이며, 이들은 제조용 크로마토그래피 분획의 진공 증발에 의해 획득되었다.

[0614] (#) HPLC 방법

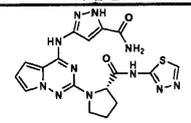
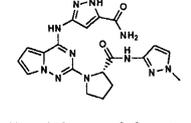
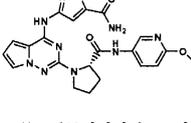
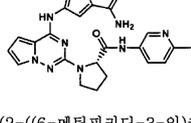
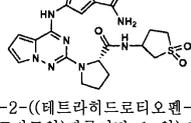
[0615] (*) HPLC 체류 시간

[0616] (&) LC/MS (M+H)⁺

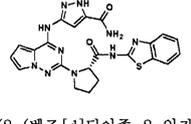
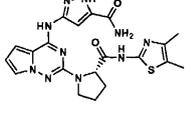
표 8

실시예	화합물	#	*	&
167	 <p>(S)-3-(2-(2-((4-클로로페닐)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	D	15.2	466, 468
168	 <p>(S)-3-(2-(2-(피리딘-3-일카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	D	12.4	433
169	 <p>(S)-3-(2-(2-((6-플루오로피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	D	13.8	451
170	 <p>(S)-3-(2-(2-((2-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)에틸)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	D	14.5	484,486
171	 <p>(S)-3-(2-(2-((5-메틸리아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	D	15.0	453

[0617]

실시예	화합물	#	*	&
172	 <p>(S)-3-(2-(2-((1,3,4-티아디아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	A	7.7	440
173	 <p>(S)-3-(2-(2-((1-메틸-1H-피라졸-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	A	7.9	436
174	 <p>(S)-3-(2-(2-((6-메톡시피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	A	9.1	463
175	 <p>(S)-3-(2-(2-((6-메틸피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	A	8.34	447
176	 <p>3-(2-((S)-2-((테트라히드로피리딘-3-일)-1,1-디옥시드)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	A	7.7	474

[0618]

실시예	화합물	#	*	&
177	 <p>(S)-3-(2-(2-(벤조[d]티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	B	10.6	489
178	 <p>(S)-3-(2-(2-((4,5-디메틸티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복스아미드</p>	B	9.8	467

[0619]

[0620]

(#) HPLC 방법

[0621]

(*) HPLC 체류 시간

[0622]

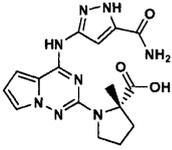
(&) LC/MS (M+H)⁺

[0623]

실시예 179

[0624]

(S)-1-(4-(5-카르바모일-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스산



[0625]

[0626]

질소 하에 화염 건조된 100 mL의 가압 용기에 (S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (7.4 g, 57.4 mmol), 칼륨 tert-부톡시드 (6.24 g, 55.6 mmol) 및 무수 1-메틸-2-피롤리딘 13.6 mL를 첨가하였다. 생성된 핑크색 현탁액을 질소로 플러싱하고, 자기교반하고, 거의 모든 고체가 용해될 때까지 음과파쇄하였다. 이어서, 166C로부터의 화합물 (1.4 g, 4.97 mmol)을 첨가한 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (866 μ l, 4.97 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 질소로 플러싱하고, 이어서 72시간 동안 155°C로 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (10분 동안 15% 용매 B 내지 90% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을 농축시켜 표제 화합물 1.2 g (66%)을 고체로서 수득하였다. MS: 371 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.25분; HPLC (방법 A) ret. t. = 6.2분.

[0627]

실시예 180 내지 190

[0628]

하기 표 9에, 실시예 166E에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 180 내지 190을 기재하였다.

[0629]

주: 하기 실시예에서, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 및 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸은 상호교환가능하게 사용되었고; DMF는 NMP와 상호교환가능하게 사용되었으며; N-메틸모르폴린은 N,N-디이소프로필에틸아민과 상호교환가능하게 사용되었다.

[0630]

(#) HPLC 방법

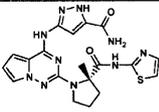
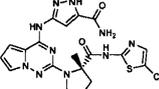
[0631]

(*) HPLC 체류 시간

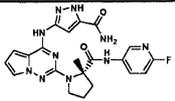
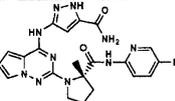
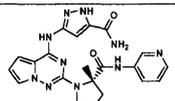
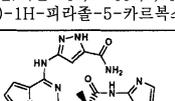
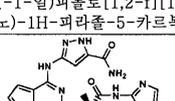
[0632]

(&) LC/MS (M+H)⁺

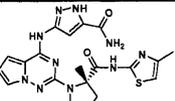
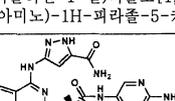
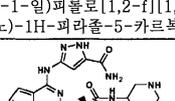
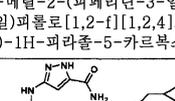
표 9

실시예	화합물	#	*	&
180	 <p>(S)-3-(2-(2-(2-메틸-2-(티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	9.25	453
181	 <p>(S)-3-(2-(2-(5-클로로티아졸-2-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	10.88	487

[0633]

실시예	화합물	#	*	&
182	 <p>(S)-3-(2-(2-((6-플루오로피리딘-3-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	9.45	465
183	 <p>(S)-3-(2-(2-((5-플루오로피리딘-2-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	10.0	465
184	 <p>(S)-3-(2-(2-메틸-2-(피리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	8.42	447
185	 <p>(S)-3-(2-(2-((5-브로모티아졸-2-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	11.15	531,533
186	 <p>(S)-3-(2-(2-메틸-2-((5-메틸티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	10.22	467

[0634]

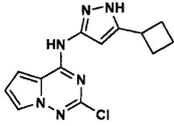
실시예	화합물	#	*	&
187	 <p>(S)-3-(2-(2-메틸-2-((4-메틸티아졸-2-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	10.41	467
188	 <p>(S)-3-(2-(2-((6-아미노피리딘-3-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	8.57	462
189	 <p>3-(2-((S)-2-메틸-2-(피페리딘-3-일)카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	7.75	453
190	 <p>3-(2-((S)-2-((1-(시클로프로필메틸)피페리딘-3-일)카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드</p>	A	9.14	507

[0635]

[0636]

실시예 191

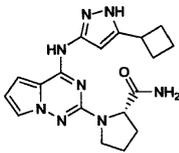
[0637] 191A. 2-클로로-N-(5-시클로부틸-1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[0638]

[0639] 5-시클로부틸-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660] 참조) (89 mg, 0.65 mmol)을 이소프로필 알콜 (2 내지 3 mL) 중에 용해시키고, 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (174 μ l, 1.0 mmol)을 첨가한 후, 1B로부터의 화합물 (85 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하고, 고체 침전물을 여과에 의해 수집하고, 수 mL의 저온 이소프로필 알콜로 세척하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물 106 mg (81.5%)을 고체로서 수득하였다. MS: 289, 291 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.02분; HPLC (방법 D) ret. t. = 15.35분.

[0640] 191B. (S)-1-(4-(5-시클로부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

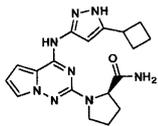


[0641]

[0642] 질소 하에 건조 20 mL 바이알에 191A로부터의 물질 (45 mg, 0.156 mmol) 및 (S)-피롤리딘-2-카르복스아미드 (89 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 72시간 동안 95°C로 가열 (순수 상태(neat))하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 5% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여, 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물의 유리 염기 36 mg을 고체로서 수득하였다. MS: 367 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.58분; HPLC (방법 D) ret. t. = 12.43분.

[0643] 실시예 192

[0644] (R)-1-(4-(5-시클로부틸-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

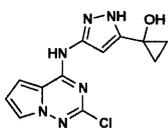


[0645]

[0646] 질소 하에 건조 20 mL 바이알에 191A로부터의 물질 (45 mg, 0.156 mmol) 및 (R)-피롤리딘-2-카르복스아미드 (89 mg, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 72시간 동안 가열 (순수 상태)하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 5% 용매 B 내지 100% 용매 B)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물의 유리 염기 50 mg을 고체로서 수득하였다. MS: 367 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.59분; HPLC (방법 D) ret. t. = 12.61분.

[0647] 실시예 193

[0648] 193A. 1-(3-(2-클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-일)시클로프로판올

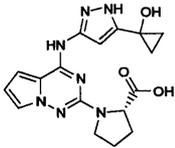


[0649]

[0650] 이소프로필 알콜 (15 mL) 중의 1-(3-아미노-1H-피라졸-5-일)시클로프로판올 (관련 절차에 대해 문헌 [J. Med.

Chem., 2001, 44(26), 4628-4660] 참조) (288 mg, 2.07 mmol)을 191A에 기재된 방법을 이용하여 1B로부터의 물질 (300.1 mg, 1.60 mmol)과 반응시켰다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌 중에 용해시키고, 플래쉬 25+M 카트리지를 갖는 바이오티지 기기 (일반적 상세사항에 대해서는 상기 참조)를 사용하여 12 컬럼 부피 상에서 100% 디클로로메탄으로부터 10 내지 12% 메탄올 중 2 M 암모니아 : 88 내지 90% 염화메틸렌의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 증발시켜 표제 화합물 148.5 mg (32%)을 고체로서 수득하였다. MS: 291, 293 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.41분.

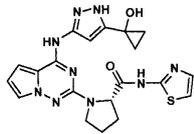
[0651] 193B. (S)-1-(4-(5-(1-히드록시시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0652]

[0653] 무수 NMP (3.5 mL) 중의 193A로부터의 물질 (190 mg, 0.65 mmol)의 교반 용액에 5 M NaOH (1.1 mL, 5.5 mmol) 중의 (S)-피롤리딘-2-카르복실산 (647 mg, 5.62 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, N-메틸모르폴린 (142 μL, 1.29 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플라싱하였다. 이어서, 바이알을 밀봉하고, 24시간 동안 100°C로 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (12분 동안 10% 용매 B 내지 100% 용매 B)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 농축시켜, 표제 화합물 65.2 mg (27%)을 수득하였다. MS: 370 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.66분.

[0654] 193C. (S)-1-(4-(5-(1-히드록시시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드

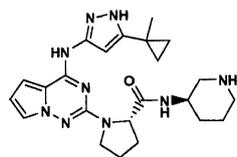


[0655]

[0656] 무수 NMP (1 mL) 중의 193B로부터의 물질 (36.5 mg, 0.099 mmol)의 교반 용액에 2-아미노티아졸 (29.7 mg, 0.297 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (6.7 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 용액을 질소로 플라싱하고, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (38 mg, 0.198 mmol) 및 N-메틸모르폴린 (824 μL, 0.469 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 생성물을 제조용 HPLC (12분 동안 10% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 22.9 mg을 그의 TFA 염 및 거울상이성질체의 혼합물로서 수득하였다. MS: 452 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.01분; HPLC (방법 A) ret. t. = 11.87분.

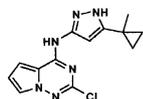
[0657] 실시예 194

[0658] (S)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0659]

[0660] 194A. 2-클로로-N-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민

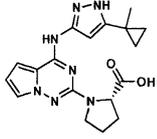


[0661]

[0662] 5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-아민 (관련 절차에 대해 문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660]

참조) (1.31 g, 9.56 mmol)을 191A에 기재된 절차를 이용하여 1B로부터의 화합물 (1.5 g, 7.98 mmol)로 처리하여 표제 화합물 (2.31 g, 100%)을 고체로서 수득하였다. MS: 289, 291 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.64분.

[0663] 194B. (S)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0664] 무수 NMP (17 mL) 중의 194A로부터의 물질 (870 mg, 3.0 mmol)의 교반 용액에 5 M NaOH (6.9 mL, 34.5 mmol) 중의 (S)-피롤리딘-2-카르복실산 (4.2 g, 36.4 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 18시간 동안 135°C로 가열하였다. 조 반응 혼합물을 물 (225 mL) 및 디클로로메탄 (150 mL)에 부었다. 유기층을 제거하고, 수성층을 수성 1.0 N HCl (40 mL, 40 mmol)로 처리하고, 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하고, 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.34 g)을 고체로서 수득하였다. MS: 368 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.37분.

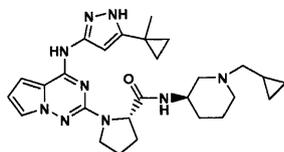
[0666] 194B로부터의 화합물 (573 mg, 1.56 mmol), (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (407 mg, 2.03 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (158 mg, 1.17 mmol)을 함유하는 바이알을 THF (11 mL) 및 N-메틸모르폴린 (893 μL, 8.12 mmol), 그 후 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (538 mg, 2.81 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 생성된 고체를 디클로로메탄 (15 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC (10분 동안 10% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 (194) (510 mg, 73%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 450 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.01

분 ; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.8 분 ; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.40-7.32 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.53-6.31 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.52-2.34 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44-1.26 (m, 2H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 2H).

[0667] 실시예 195

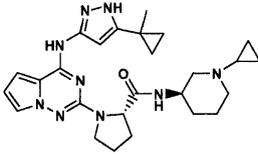
[0669] (S)-N-((R)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0670] 메탄올 (2.5 mL) 중의 194C로부터의 물질 (60 mg, 0.134 mmol)의 용액에 빙상 아세트산 (6 μL) 및 시클로프로판카르브알데히드 (47 μL, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 나트륨 시아노보로히드라이드 (THF 중 1.0 M, 536 μL, 0.536 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 방치시켰다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 64 mg (96%)을 수득하였다. MS: 504 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.08분; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.2분.

[0672] 실시예 196

[0673] (S)-N-(R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0674]

[0675] 메탄올 (2.5 mL) 중의 194C로부터의 화합물 (60 mg, 0.134 mmol)의 용액에 빙상 아세트산 (6 μ l) 및 (1-에톡시시클로프로필옥시)트리메틸실란 (148 μ l, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (THF 중 1.0 M, 536 μ l, 0.536 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 48°C에서 밤새 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적인 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 48.1 mg (73%)을 고체로서 수득하였다. MS: 490 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.06분; HPLC (방법 A) ret. t. = 13.0분.

[0675]

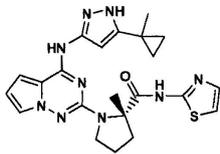
500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.38 (brs, 1H), 6.88-

6.80 (m, 1H), 6.56-6.40 (m, 2H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.78-1.83 (m, 8H), 1.62-1.21 (m, 8H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.85-0.69 (m, 2H), 0.45-0.30 (m, 2H), 0.28-0.11 (m, 2H).

[0676]

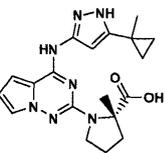
[0677] 실시예 197

[0678] (S)-2-메틸-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0679]

[0680] 197A. (S)-2-메틸-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0681]

[0682] 무수 NMP (17 mL) 중의 194A로부터의 물질 (400 mg, 1.38 mmol)의 용액에 5 M NaOH (3.22 mL, 16.11 mmol) 중의 (S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (2.15 g, 16.6 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 50시간 동안 155°C로 가열하였다. 반응물을 물 (85 mL)에 붓고, 디클로로메탄 (65 mL)으로 추출하였다. 유기층을 폐기하고, 수성층을 1 N HCl에 의해 2 내지 3의 최종 pH로 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 증발시켜 조 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. MS: 382 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.45분.

[0682]

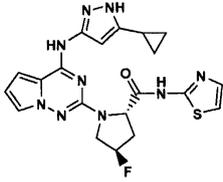
[0683] 197A로부터의 화합물 (66 mg), 2-아미노티아졸 (173 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (26 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (1 mL), N-메틸모르폴린 (101 μ l) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (40 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 55°C에서 9시간 동안 가열하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 95% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적인 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 48.1 mg (73%)을 고체로서 수득하였다. MS: 490 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.06분; HPLC (방법 A) ret. t. = 13.0분.

[0683]

염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 (197) 6.0 mg을 고체로서 수득하였다. MS: 464 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.62분; HPLC (방법 A) ret. t. = 13.7분.

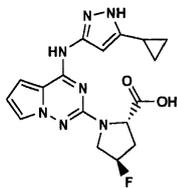
[0684] 실시예 198

[0685] (2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0686]

[0687] 198A. (2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산



[0688]

[0689] 48 mL의 가압 용기 내의 1C로부터의 물질 (1.77 g, 6.43 mmol) 및 (2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (1.989 g, 14.9 mmol)의 혼합물을 NMP (20 mL), 그 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.43 mL, 8.20 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (2.88 mL, 14.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 115°C에서 45시간 동안, 135°C에서 24시간 동안, 최종적으로 117°C에서 15시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 물 (300 mL) 및 디클로로메탄 (200 mL)에 부었다. 유기층을 제거하고, 수층을 추가의 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 수층을 수성 1.0 N HCl (18 내지 20 mL)로 처리하여 pH가 2 내지 3이 되도록 하고, 에틸 아세테이트 (2 x 400 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하고, 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.97 g)을 고체로서 수득하였고, 이는 HPLC에 의한 순도가 70%였으며, 이를 하기 반응에 그대로 사용하였다. MS: 372 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.83분; HPLC (방법 A) ret. t. = 6.8분.

300 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H),

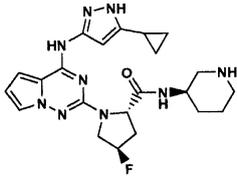
6.91-6.81 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (d, 1H, J = 53.4 Hz), 4.73 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 4.14-3.70 (m, 2H), 2.87-2.64 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.06-0.92 (m, 2H), 0.88-0.72 (m, 2H).

[0690]

[0691] 198A로부터의 화합물 (415 mg), 2-아미노티아졸 (780 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (146 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (8 mL), N-메틸모르폴린 (640 μl) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (365 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 48°C에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 20% 용매 B 내지 86% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 2개의 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 (198) 181.5 mg (36%)을 고체로서 수득하였다. MS: 454 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.6분; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.5분.

[0692] 실시예 199

[0693] (2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0694]

[0695]

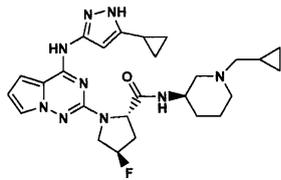
198A로부터의 화합물 (147 mg), (R)-tert-부틸 3-아미노피페리딘-1-카르복실레이트 (105 mg) 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (40 mg)을 함유하는 바이알을 THF (3 mL) 및 N-메틸모르폴린 (225 μ l), 그 후 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (130 mg)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1.5 내지 2 시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 증발시켰다. 생성된 고체를 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC (12분 동안 20% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적인 방법을 이용하여 3개의 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 33 mg을 고체로서 수득하였다. MS: 454 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.94분; HPLC (방법 A) ret. t. = 15.3분.

[0696]

실시예 200

[0697]

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-(시클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드



[0698]

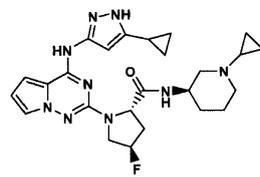
실시예 195에 기재된 방법을 이용하였다. 화합물 199 (13 mg, 0.029 mmol)로 출발한 후, 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 90% 용매 B 사용)를 수행하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적인 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 그의 유리 염기로 진행시켜 순수한 표제 화합물 10.5 mg (72%)을 고체로서 수득하였다. MS: 508 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.3분; HPLC (방법 A) ret. t. = 16.5분.

[0700]

실시예 201

[0701]

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복스아미드



[0702]

[0703]

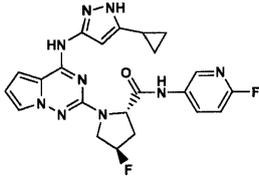
실시예 196에 기재된 방법을 이용하였다. 실시예 199 (13 mg, 0.029 mmol)로 출발한 후, 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 90% 용매 B 사용)를 수행하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적인 방법을 이용하여 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 그의 유리 염기로 진행시켜 순수한 표제 화합물 9.8 mg (69%)을 수득하였다. MS: 494 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.96분; HPLC (방법 A) ret. t. = 15.34분.

[0704]

실시예 202

[0705]

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0706]

[0707]

198A로부터의 화합물 (777 mg), 2-플루오로-5-아미노피리딘 (2.35 g) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (256 mg)을 NMP (10 mL), N-메틸모르폴린 (2.1 mL), 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (777 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 14% 용매 B 내지 82% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 2개의 6 그램 (35 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 374.4 mg (38.4%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 466 (M+H)⁺, LC/MS ret. t =

1.85 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 11.16 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (brs, 1H), 5.40 (d, 1H, J = 53.7 Hz), 4.77 (t, 1H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.77-0.61 (m, 2H).

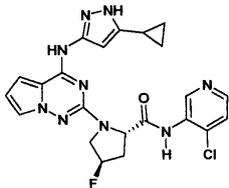
[0708]

[0709]

실시예 203

[0710]

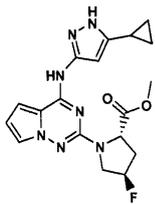
(2S,4R)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복사미드



[0711]

[0712]

203A. (2S,4R)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트



[0713]

[0714]

메탄올 40 mL 중의 화합물 198A (2.21 g, 4.7 mmol) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸 (1.08 g, 8 mmol), N-메틸모르폴린 (1.76 mL, 16 mmol) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (1.53 g, 8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 교반하였다. 총 4시간 후, 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을, 40-M 카트리지 (95% 디클로로메탄 + 5% 에틸 아세테이트로 상태조절됨)를 사용하고, 디클로로메탄 중 5% 에틸 아세테이트로부터 100% 에틸 아세테이트로 구배 용출시켜, 호리즌 바이오티지 시스템 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 표제 화합물 997.8 mg이 단리되었다. LCMS m/e = 385, [M+H]⁺, ret. t. = 1.45분.

[0715]

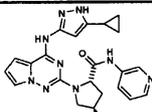
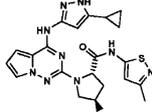
3-아미노-4-클로로-피리딘 (142 mg, 1.1 mmol)을 THF 5 mL 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 염화이소프로필마그네슘 용액 (THF 중 2 M, 0.5 mL, 1.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 화합물 203A의 용액 (37 mg, 0.095 mmol, THF 5 mL 중)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안, 이어서 주변 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용기를 아세톤/건조 빙조 중에 잠시 침적시키고, 트리플루오로아세트산 1

mL와 메탄올 5 mL의 혼합물을 첨가하여 반응물을 케칭시켰다. 휘발성 물질을 증발시킨 후, 생성물을 prep HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스 MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 18.0 mg을 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS m/e = 482 ([M+H]⁺), ret. t. = 1.20분 (페노메닉스 10 μ, 4.6 x 50 mm 컬럼, 2분 동안 물 중 5% CH₃CN로부터 95% CH₃CN + 5% 물로 구배, 10 mM NH₄OAc로 완충). 분석용 HPLC ret. t. = 4.95분 (워터스 선파이어 C18 4.6 x 150 mm 컬럼, 3.5 μm, 5분 구배, 10 내지 90% B, 유속 1 mL/분, 용매 A: 5% CH₃CN - 95% H₂O - 0.1% TFA; 용매 B: 90% CH₃CN - 10% H₂O - 0.1 % TFA).

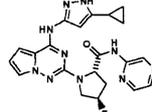
[0716] 실시예 204 내지 206

[0717] 하기 표 10에, 화합물 203A로부터 출발하고 적절한 헤테로아릴아민을 사용하여 실시예 203에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 204 내지 206을 기재하였다. LCMS (a) 및 분석용 HPLC (b) 조건은 실시예 203에 기재된 바와 같다.

표 10

실시예	화합물	체류 시간	LCMS [M+H] ⁺
204	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.14(a) 5.03(b)	448
205	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.24(a) 5.34(b)	468

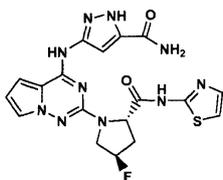
[0718]

실시예	화합물	체류 시간	LCMS [M+H] ⁺
206	 <p>(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드</p>	1.13(a) 4.35(b)	449

[0719]

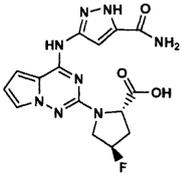
[0720] 실시예 207

[0721] 3-(2-((2S,4R)-4-플루오로-2-(티아졸-2-일카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드



[0722]

[0723] 207A. (2S,4R)-1-(4-(5-카르바모일-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산



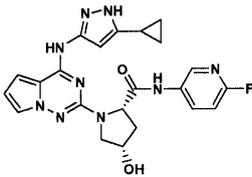
[0724]

[0725] 화합물 166C로부터의 물질 (91.1 mg, 0.328 mmol)과 (2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (253 mg, 1.90 mmol)의 혼합물을 NMP (2 mL), 그 후 5 M NaOH (304 μ l, 1.52 mmol)로 처리하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 112°C에서 5일 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (가능한 TFA 염) 74.4 mg을 수득하였다. MS: 375 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.45분.

[0726] 207A로부터의 화합물 (74.4 mg), 2-아미노티아졸 (144 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (44 mg)을 함유하는 바이알을 DMF (2 mL), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (188 mg), 이어서 N-메틸모르폴린 (250 μ l)으로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (12분 동안 5% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하여 순수한 표제 화합물 207을 수득하였다. MS: 457 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.41분; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.49분.

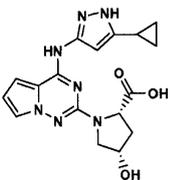
[0727] 실시예 208

[0728] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피롤리딘-3-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드



[0729]

[0730] 208A. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



[0731]

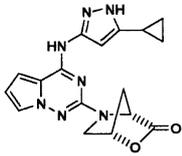
[0732] 350 mL의 가압 용기 내에 1C로부터의 물질 (7.06 g, 25.7 mmol)과 (2S,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (24.3 g, 185 mmol)의 혼합물을 NMP (100 mL)로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (36.8 mL, 184 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.0 mL, 28.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 133°C에서 24시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 물 (500 mL) 및 디클로로메탄 (350 mL)에 부었다. 유기층을 추가의 물 (1 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 수층을 수성 1.0 N HCl (194 mL)로 서서히 처리하여 pH가 2 내지 3이 되도록 하여 침전물을 수득하였고, 이를 여과하고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하고, 30°C에서 고진공 하에 24시간 동안 건조시켜 90% 순도의 표제 화합물 4.20 g을 고체로서 수득하였다. 이어서, 물 여액을 2% 메탄올과 혼합된 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 (75 mL)로 세척하고, 여과하여 침전 생성물을 제거하고, 이를 진공에서 건조시켜 추가의 95% 순도의 표제 화합물 1.98 g을 수득하였다. 최종적으로, 합한 유기층을 서서히 증발시켜 총 부피가 약 50 내지 75 mL가 되도록 하고, 여과하여, 95% 초과 순도의 표제 화합물 2.36 g을 고체로서 수득하였다. 표제 화합물의 총합 중량은 8.54 g (90%)이었다.

MS: 370 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.94 min; 500 MHz ¹H NMR (d₆-DMSO)
 δ 12.17 (brs, 2H), 10.19 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47-6.31 (m, 2H), 4.96
 (brs, 1H), 4.51 (brs, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.72 (brs, 1H), 3.50-3.08 (m, 1H), 2.57-
 2.38 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.83-0.69 (m,
 2H).

[0733]

[0734]

208B. (1S, 4R)-5-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-옥사-5-아
 자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온



[0735]

[0736]

208A로부터의 화합물 (4.20 g, 11.4 mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (500 mg)의 혼합물을 THF (400 mL) 및 N-메틸모르폴린 (3.80 mL)으로 순차적으로 처리하고, 이어서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보
 디이미드 히드록로라이드 (3.20 g)를 마지막으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 질소 하에 1시간 동안 환류로 가열하였다. 휘발성 물질을 증발시키고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (800 mL) 및 물 (600 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 농축시켜 표제 화합물 1.89 g을 고체로서 수득하였고, 이는 LC/MS에 의한 순도가 89%였으며, 이를 추가로 정제하지 않고 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다.

[0737]

[0738]

MS: 352 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.11 min. 300 MHz ¹H NMR
 (CD₃OD) δ 7.48-7.38 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 1H), 6.68-6.42 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H),
 4.91-4.84 (m, 1H), 3.79 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 3.54 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.46-2.16 (m,
 2H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H); IR (KBr) 1789 cm⁻¹.

질소 하에 THF (2 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (382 mg, 3.41 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그
 네슘 (THF 중 2.0 M; 1.62 mL, 3.24 mmol)으로 서서히 선회시키며 처리하였다. 10 내지 15분 후, 화합물 208B
 를 첨가하고 (0.357 mmol), 혼합물을 질소 하에 급속히 선회시켰다. 실온에서 40분 후, 메탄올 (8 mL) 중 TFA
 의 용액 (260 μl, 3.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (12분 동안 15% 용매 B 내지 81% 용매
 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 위
 터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표
 제 화합물 208 106.1 mg (두 단계에서 64%)을 고체로서 수득하였다.

[0739]

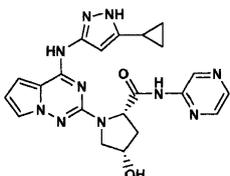
[0740]

MS: 464
 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.57 min.; HPLC (방법 A) ret. t = 11.35 min; 300 MHz
¹H NMR (CD₃OD) δ 8.32 (brs, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.00 (dd, 1H, J =
 2.9, 8.8 Hz), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.81-4.68 (m, 1H),
 4.63-4.49 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 2.71-2.44 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 1.95-
 1.73 (m, 1H), 1.02-0.84 (m, 2H), 0.80-0.58 (m, 2H).

실시예 209

[0741]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피
 라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0742]

[0743]

208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 2-아미노피라진으로 대체하여, 208B로부터의 화
 합물 (0.326 mmol)을 고체로서의 순수한 표제 화합물 102 mg (두 단계에서 70%)으로 전환시켰다. 제조용 HPLC
 정제에서는, 12분 동안 15% 용매 B 내지 83% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS: 447 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.1 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 9.97 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.41 (brs, 1H), 6.94-6.77 (m, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 1H), 3.91-3.60 (m, 2H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.92-1.67 (m, 1H), 1.02-0.85 (m, 2H), 0.82-0.61 (m, 2H).

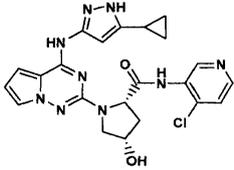
[0744]

[0745]

실시예 210

[0746]

(2S,4S)-N-(4-클로로피리딘-3-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드



[0747]

[0748]

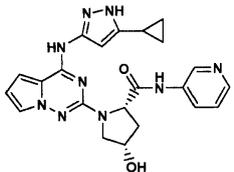
208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 3-아미노-4-클로로피리딘으로 대체하여, 208B로부터의 화합물 (0.236 mmol)을 고체로서의 순수한 표제 화합물 69 mg (두 단계에서 61%)으로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는, 12분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B를 사용하여 구배시켰다. MS: 480, 482 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.07분.

[0749]

실시예 211

[0750]

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0751]

[0752]

208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 3-아미노피리딘으로 대체하여, 실시예 208B (0.241 mmol)를 고체로서의 순수한 표제 화합물 61 mg (두 단계에서 57%)으로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는, 11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS: 446 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.84 분 ; HPLC (방법 A) ret. t. = 8.61 분 ; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.30-8.12 (m, 1H), 7.98, (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.77-4.65 (m, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.65-2.43 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.77-0.53 (m, 2H).

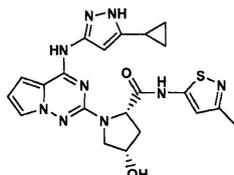
[0753]

[0754]

실시예 212

[0755]

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(3-메틸이소티아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0756]

[0757]

208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 5-아미노-3-메틸-이소티아졸 히드로클로라이드로 대체하여 (HCl 염의 중화를 위한 계산치에 대해 2배 양의 염화이소프로필마그네슘을 첨가함), 208B로부터의 화합물 (0.241 mmol)을 고체로서의 순수한 표제 화합물 62.8 mg (두 단계에서 56%)로 전환시켰다. 제조용 HPLC

정제에서는, 11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS: 466 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.07 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.48 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.39 (s, 1H), 6.92-6.77 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.48 (brs, 1H), 6.18 (brs, 1H), 4.97-4.68 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.81-3.64 (m, 2H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.80-0.62 (m, 2H).

[0758]

[0759]

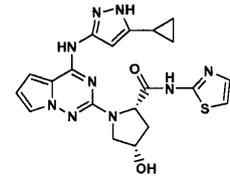
[0760]

실시예 213

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

[0761]

[0762]



208A로부터의 화합물 (228 mg, 0.617 mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (75 mg)의 혼합물을 THF (8 mL), N-메틸모르폴린 (205 μl)으로 순차적으로 처리하고, 이어서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (EDCI) (196 mg)을 최종적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안, 이어서 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 반응물 "A"라고 칭한다. 별도의 바이알 내에서, 질소 하에 THF (3 mL) 중의 2-아미노티아졸 (370 mg, 3.69 mmol)의 저온 용액을 제조하였다. 이어서, 이 용액을 브롬화에틸마그네슘 (THF 중 1.0 M; 3.1 mL, 3.1 mmol)로 서서히 선회시키며 처리하였다. 5분 후, 이 용액을 상기 반응물 "A" 바이알에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 급속히 선회시켰다. 25분 후, NMP (3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, -20°C로 냉각시키고, TFA (290 μl, 3.8 mmol)로 켄칭시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 제조용 HPLC (12분 동안 14% 용매 B 내지 83% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 2개의 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 140.8 mg (두 단계에서 51%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 452 (M+H)⁺, LC/MS ret. t =

2.16 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 11.06 min; 300 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.40-7.36 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 3.35 Hz), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.92-4.73 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.84-3.68 (m, 2H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.33 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.82 (brs, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 2H).

[0763]

[0764]

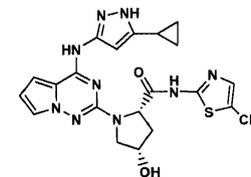
[0765]

실시예 214

(2S,4S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드

[0766]

[0767]



208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 2-아미노-5-클로로티아졸 히드록로라이드로 대체하여 (HCl 염의 중화를 위한 계산치에 대해 2배 양의 염화이소프로필마그네슘을 첨가함), 208B로부터의 화합물 (4.52 mmol)을 고체로서의 순수한 표제 화합물 108 mg (두 단계에서 40%)로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는, 12분 동안 17% 용매 B 내지 89% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS: 488, 486

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.53 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.3 min; 500 MHz
¹H NMR (CD₃OD) δ 7.39 (brs, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.48 (brs, 1H),
 6.23 (brs, 1H), 4.80 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.58-2.48
 (m, 1H), 2.31 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.84 (brs, 1H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.79-0.70 (m,
 2H).

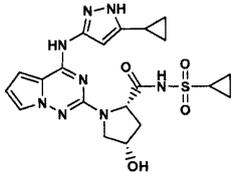
[0768]

[0769]

실시예 215

[0770]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(시클로프로필술폰포닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복스아미드



[0771]

[0772]

208C에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 시클로프로필술폰아미드로 대체하여, 208B로부터의 화합물 (0.127 mmol)을 고체로서의 표제 화합물 43.3 mg (두 단계에서 72%)로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는, 11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS: 473 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.96 min.; HPLC (방법 E) ret. t. =

9.06 min; 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.41-7.30 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H),
 6.51-6.38 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.80-3.64
 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H),
 1.12-0.88 (m, 4H), 0.84-0.65 (m, 4H).

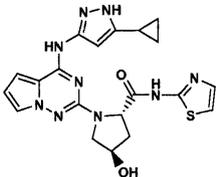
[0773]

[0774]

실시예 216

[0775]

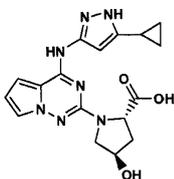
(2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0776]

[0777]

216A. (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산



[0778]

[0779]

48 mL의 가압 용기 내의 1C로부터의 물질 (1.114 g, 4.05 mmol)과 (2S, 4R)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (6.46 g, 49.3 mmol)의 혼합물을 NMP (23 mL)로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (9.4 mL, 47 mmol)를 첨가하고, 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 23시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물 물 (300 mL) 및 디클로로메탄 (200 mL)에 부었다. 유기층을 제거하고, 수층을 수성 1.0 N HCl (50 mL)로 처리하여 pH가 2 내지 3이 되도록 하여 침전물을 수득하였다. 에틸 아세테이트 (350 mL)를 첨가하여 침전물을 용해시켰다. 유기층을 물 (2 x 30 mL) 및 염수 (75 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.51 g, 100%)을 고체로서 수득하였다 (HPLC에 의한 순도 81%). 이 물질을 하기하는 바와 같이 그대로 사용하였다. MS: 370 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.27분; HPLC (방법 A) ret. t. = 5.33분.

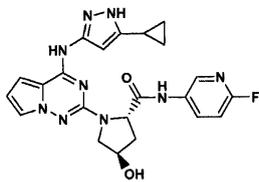
[0780] 216A로부터의 화합물 (227 mg), 2-아미노티아졸 (480 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (107 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (3.5 mL), N-메틸모르폴린 (615 μ l) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (240 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안, 이어서 50°C 에서 60시간 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC (12분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 216 61.0 mg (22%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 452 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.8 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 8.84 min; 300 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.41 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.84-6.80 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.83-0.69 (m, 2H).

[0781]

[0782] 실시예 217

[0783] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복사미드



[0784]

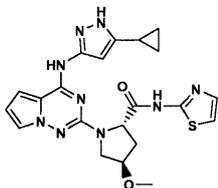
[0785] 216A로부터의 화합물 (103 mg), 2-플루오로-5-아미노피리딘 (237 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (38 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (2.5 mL), N-메틸모르폴린 (330 μ l) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (130 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안, 또한 48°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC (12분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하여 표제 화합물 32.3 mg (25%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 464 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.25 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.62 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 6.35 (brs, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 2H), 0.76-0.61 (m, 2H).

[0786]

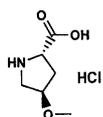
[0787] 실시예 218

[0788] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0789]

[0790] 218A. (2S, 4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 히드로클로라이드



[0791]

[0792] 문헌 [J. Med. Chem. 1988, 31, 875]에서 CBZ 유사체에 대해 공개된 것과 유사한 절차를 이용하되, 단 환류를 16시간 동안 수행하여, (2S, 4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (25.6 g, 111 mmol)의 교반 용액을 질소 하에 수소화나트륨 (9.3 g, 388 mmol) 및 요오드화메틸 (31.5 g, 222 mmol)로 처리하였다. 이어서, 상기 알킬화 반응의 조 추출 생성물, (2S, 4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산을 디클로로메탄 (200 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 디옥산 중 4 N HCl (100 mL)로 처

리하고, 이어서 실온에서 밤새 교반하였다. 추가로 -20℃에서 3시간 동안 냉각시킨 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 에테르로 세척하고, 진공에서 건조시켜, 순수한 (2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산의 모노 HCl 염 18.5 g (92%)을 수득하였다.

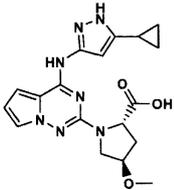
MS: 146

(M+H)⁺; ¹H NMR (d6-DMSO) δ 14.02 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.10 (brs, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H); [α]_D²² -29.7 (CH₃OH).

[0793]

[0794]

218B. (2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산



[0795]

[0796]

150 mL의 가압 용기 내의 1C로부터의 화합물 (2.0 g, 7.3 mmol)과 (2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산의 HCl 염, 화합물 218A (8.07 g, 44.4 mmol)의 혼합물을 NMP (50 mL), 그 후 5 M NaOH (17.4 mL, 87 mmol)로 처리하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (1.53 mL, 8.8 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 135℃에서 26시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (500 mL) 및 디클로로메탄 (500 mL)에 부었다. 유기층을 제거하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄 (1 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄층을 물 (150 mL)로 추출하고, 이어서 합한 수성층을 1.0 N HCl (47 mL)에 의해 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (600 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (1 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 추출물을 진공에서 농축시켜 부피가 약 25 mL가 되도록 하고, 이어서 급속히 교반되는 에틸 에테르 (220 mL)에 서서히 첨가하여 침전물을 수득하였다. 여과하고, 진공에서 건조시켜 표제 화합물 (54%) 1.50 g을 고체로서 수득하였고, 이는 HPLC에 의한 순도가 95% 초과였다. MS: 384 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.14분.

[0797]

218B로부터의 화합물 (30 mg, 0.078 mmol), 2-아미노티아졸 (78 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (11.6 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (2 mL), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (18 mg), 이어서 N-메틸모르폴린 (51 μl)으로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 218 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 12 mg (33%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 466 (M+H)⁺, LC/MS

ret. t = 2.23 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.04 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.39 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.34 (brs, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 6.83-6.78 (m, 1H), 6.47-6.43 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H).

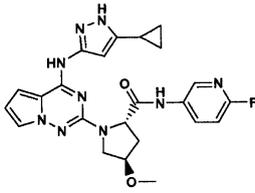
[0798]

[0799]

실시예 219

[0800]

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복스아미드



[0801]

[0802]

218B로부터의 화합물 (34 mg, 0.089 mmol), 2-플루오로-5-아미노피리딘 (99 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (13 mg)을 함유하는 바이알을 NMP (1.5 mL), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (20 mg), 이어서 N-메틸모르폴린 (58 μ l)으로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (12분 동안 17% 용매 B 내지 77% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 26 mg (61%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 478 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.21 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 9.85 min;
500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.24(brs, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.85, 2.75 Hz), 6.85-6.81 (m, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H).

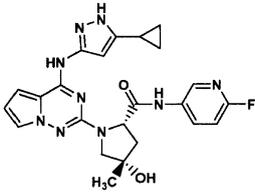
[0803]

[0804]

실시예 220

[0805]

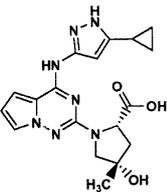
(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-4-메틸피롤리딘-2-카르복사미드



[0806]

[0807]

220A. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0808]

[0809]

38 mL의 가압 용기 내의 1C로부터의 물질 (300 mg, 1.09 mmol)과 3.38 mmol의 (2S,4S)-4-히드록시-4-메틸피롤리딘-2-카르복실산의 TFA 염 [상응하는 CBZ 유사체 및 브롬화페닐마그네슘에 대해 문헌 [J. Med. Chem. 1988, 31, 1148]에 공개된 것과 유사한 절차를 이용하여 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-옥소피롤리딘-2-카르복실산 및 브롬화메틸마그네슘 (디에틸 에테르 중 3 M)으로부터 제조됨. N-boc기를 디클로로메탄 중의 TFA에 의해 제거한 후, 농축시키고, 진공에서 건조시켜 일정한 중량을 형성시킴]의 혼합물을, NMP (8 mL), 그 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.14 mL, 6.54 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (1.28 mL, 6.4 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 24시간 동안 가열하고, 추가의 5 M NaOH를 첨가하고 (0.8 mL), 이어서 혼합물을 135°C에서 36시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을 부분적으로 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 85 mL)로 추출하여, 표제 화합물 236 mg (56%)을 고체로서 수득하였다.

MS:

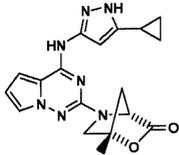
384 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.1 min; 400 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.54-7.48 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.11 (brs, 1H), 4.69 (dd, 1H, J = 9.1, 3.0 Hz), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 2H).

[0810]

[0811]

220B. (1S,4R)-5-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-1-메틸-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온

[0812]



[0813]

220A로부터의 화합물 (36.7 mg, 0.096 mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (14 mg)의 혼합물을 NMP (1.5 mL), N-메틸모르폴린 (58 μl)으로 순차적으로 처리하고, 이어서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (22 mg)를 최종적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 15.2 mg (43%)을 고체로서 수득하였다. MS: 366 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.19분.

[0814]

208C에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 화합물 220B (16.3 mg, 0.045 mmol)를 순수한 표제 화합물로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는 11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B로 구성된 구배를 사용하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 220 11.8 mg (55%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 478 (M+H)⁺, LC/MS

ret. t = 2.23 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.93 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.75-0.59 (m, 2H).

[0815]

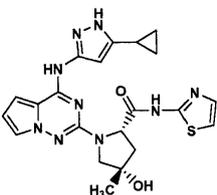
[0816]

실시예 221

[0817]

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-4-메틸-N-(티아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

[0818]



[0819]

220A로부터의 화합물 (30 mg, 0.078 mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (11.6 mg)의 혼합물을 THF (1.1 mL), N-메틸모르폴린 (43 μl)으로 순차적으로 처리하고, 이어서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (18 mg)를 최종적으로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 반응물 "A"라고 칭한다. 별도의 바이알에서, 질소 하에 THF (1 mL) 중의 2-아미노티아졸 (196 mg, 1.96 mmol)의 저온 용액을 제조하였다. 이어서, 이 용액을 브롬화에틸마그네슘 (THF 중 1.0 M; 1.57 mL, 1.57 mmol)로 선회시키며 서서히 처리하였다. 10분 후, 이 용액을 상기 반응물 "A" 바이알에 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 급속히 선회시켰다. 30분 후, 메탄올 (5 mL) 중의 TFA (121 μl) 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상

기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 14.8 mg (두 단계에서 41%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 466 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.22 min; HPLC (방법 A)

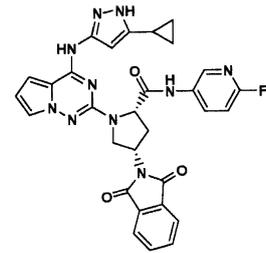
ret. t. = 15.15 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ7.41-7.37 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.45 (brs, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).

[0820]

[0821]

[0822]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0823]

[0824]

무수 THF (3.4 mL) 중의 실시예 217로부터의 화합물 (79.6 mg, 0.172 mmol), 프탈이미드 (68.1 mg) 및 트리페닐포스핀 (145.7 mg)의 자기 교반 현탁액에 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (106 μl)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 물로 쉐킷시키고, 이어서 제조용 HPLC (15분 동안 20% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 본 실시예의 생성물을 함유하는 분획의 3/4를 실시예 223에 기재된 바와 같이 진행시켰다. 생성물을 함유하는 목적 분획의 1/4을 진공에서 증발시켜 순수한 표제 화합물 (TFA 염으로서) 2.5 mg을 고체로서 수득하였다.

MS: 593 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.59 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.34 (brs, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 2H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

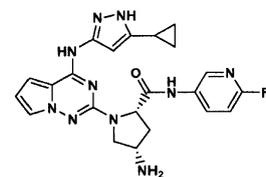
[0825]

[0826]

실시예 223

[0827]

(2S, 4S)-4-아미노-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[0828]

[0829]

실시예 222의 생성물을 함유하는 분획의 3/4를 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지에 적용하여 메탄올 중 2 M 암모니아 용출제 약 15 mL 중의 용액을 수득하였다. 이 용액을 히드라진 수화물 (300 μl)로 처리하고, 실온에서 14시간 동안 교반하고, 제조용 HPLC (12분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 3.8 mg을 고체로서 수득하였다.

MS: 463

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.88 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 9.76 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.05 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, 8.9, 3.1 Hz), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

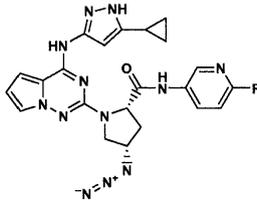
[0830]

실시예 224

[0831]

[0832]

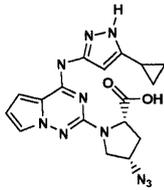
(2S, 4S)-4-아지도-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0833]

[0834]

224A. (2S, 4S)-4-아지도-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0835]

[0836]

(2S, 4S)-Boc-4-아지도프롤린 (1.0 g, 3.90 mmol)의 용액을 염화메틸렌 (20 mL) 중에 용해시키고, TFA (약 5 mL)로 처리하였다. 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 진공 하에 48 mL의 가압 용기 내로 증발시키고, 이어서 고진공 하에 밤새 건조시켜 시럽을 수득하였다. 여기에 화합물 1C (300 mg, 1.09 mmol), NMP (4.5 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.5 mL, 8.6 mmol) 및 5 M NaOH (2.2 mL, 11 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 3시간 동안 130°C로 가열하고, 이어서 108°C에서 117시간 동안 가열하였다. 생성물을 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하고, 생성물을 함유하는 목적 분획을 부분적으로 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 진공에서 증발시킴에 따라, 표제 화합물 217 mg (50%)을 수득하였고, 이는 HPLC에 의한 순도가 70%였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 395 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.25분; HPLC (방법 A) ret. t. = 9.88분.

[0837]

실시예 219에 기재된 절차를 이용하여, 화합물 224A (75 mg) 및 2-플루오로-5-아미노피리딘 (191 mg)을 제조용 HPLC (12분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의한 정제에 따라 표제 화합물 224로 전환시켰다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨) 9.9 mg (11%)을 고체로서 수득하였고, 이는 분석용 HPLC에 의한 순도가 91%였다.

MS: 489 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.41 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 14.31 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.29 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H).

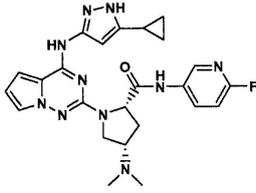
[0838]

[0839]

실시예 225

[0840]

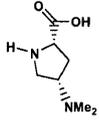
(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(디메틸아미노)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0841]

[0842] 225A. (2S,4S)-4-(디메틸아미노)피롤리딘-2-카르복실산

[0843]

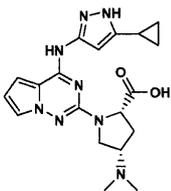


[0844]

질소 하에 (S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-옥소피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (Boc-Pro(4-케토)-OMe; 2.42 g, 9.95 mmol)의 교반 용액에 디메틸아민 (THF 중 2.0 M; 13 mL, 26 mmol) 및 빙상 아세트산 (950 mg, 16 mmol)을 첨가하였다. 이 용액에 나트륨 시아노보로하이드라이드 (THF 중 1.0 M; 21 mL, 21 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 디메틸아민 (THF 중 2.0 M; 10 mL, 20 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 조 고체를 에틸 아세테이트 (250 mL), 포화 수성 중탄산나트륨 (100 mL) 및 물 (50 mL)로 연화(digestion)시켰다. 에틸 아세테이트층을 물 (30 mL) 및 염수 (125 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 시럽 2.49 g을 수득하였다. 이 물질을 디옥산 (65 mL) 및 물 (30 mL) 중에 용해시키고, 수성 2 M 수산화나트륨 (9.5 mL, 19 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 진공에서 건조물로 증발시키고, 이어서 고진공에서 30분 동안 건조시켰다. 생성된 물질을 염화메틸렌 (60 mL)으로 처리하고, 서서히 TFA를 첨가하였다 (약 30 mL). 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 방치시키고, 진공에서 농축시키고, 고진공에서 추가로 건조시켜, 조 표제 화합물의 점성 시럽 11.2 g을 수득하였다. 시럽을 메탄올 (30 mL) 중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 mL)으로 처리하고, 48 mL의 가압 용기 내로 증발시키고, 고진공에서 2시간 동안 건조시키고, 이어서 직접 사용하였다. MS: 159 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 0.23분 (페노메넥스-루나 4.6 x 50 mm 10 μm 컬럼, 유속 4 mL/분 및 4분 동안 100% A (10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA)로부터 10% B (90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA)로의 선형 구배).

[0845]

225B. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(디메틸아미노)피롤리딘-2-카르복실산



[0846]

[0847]

48 mL의 가압 용기 내의 225A로부터의 조 물질 (2S,4S)-4-(디메틸아미노)피롤리딘-2-카르복실산; 최대 9.95 mmol) 전량을 NMP (15 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.0 mL, 11.5 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (8.0 mL, 40 mmol), 그 후 1C로부터의 물질 (414 mg, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 120°C에서 44시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 수 mL로 처리하고, 셀라이트로 여과하고, 이어서 일부 메탄올을 사용하여 수펠코(Supelco) 10 g DSC-18 카트리지로 여과하여 카트리지로부터 물질을 세척하였다. 용액을 부분적으로 증발시키고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (순도 90% 초과) 238.7 mg (39.9%)을 고체로서 수득하였다.

MS 397 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 1.58 HPLC (방법 A) ret. t = 10.00 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.45-7.41(m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 6H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H).

[0848]

[0849]

225B로부터의 화합물 (30 mg, 0.076 mmol), 2-플루오로-5-아미노피리딘 (90 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (16 mg)을 NMP (2 mL), N-메틸모르폴린 (120 μl) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (55 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 82% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 표제 화합물 225 9.4 mg (C-2 프롤린 에피머의 거의 동일한 혼합물)을 고체로서 수득하였다. 이들 에피머의 분리는 제조용 실리카 겔 크로마토그래피 (예비 농축 대역을 갖는 0.5 mm의 와트만(Whatman) 플레이트 사용)에 의해 달성하였다. 플레이트를 에틸 아세테이트 : 0.5% 트리에틸아민을 함유하는 메탄올 (92:8)로 전개시켰다. 가장 빠른 용출 밴드가 표제 화합물이었고, 이는 절단 실리카 겔을 에틸 아세테이트/메탄올로 용출시킴으로써 수득하였고, 이를 진공에서 증발시켜 순수한 표제 화합물 5.8 mg을 고체로서 수득하였다.

MS: 491 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.78 min; HPLC (방법 A)

ret. t = 11.50 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (brs, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.23 (brs, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

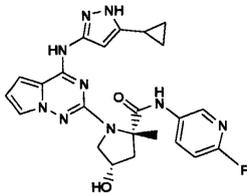
[0850]

[0851]

실시예 226

[0852]

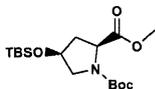
(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드



[0853]

[0854]

226A. (2S, 4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘- 1,2-디카르복실레이트



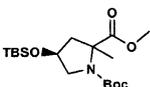
[0855]

[0856]

DMF (50 mL) 중의 (2S,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-히드록시피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (10 g, 40.7 mmol), 이미다졸 (5.54 g, 81.4 mmol) 및 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (6.6 g, 45 mmol)의 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, H₂O 및 sat. NH₄Cl로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 오일 생성물 14 g을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

[0857]

226B. (4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트



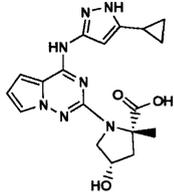
[0858]

[0859]

-78℃에서 LDA (헵탄/THF/에틸벤젠 중 2 M, 48.5 mL, 97 mmol)를 THF 100 mL와 혼합하고, 5분 동안 교반하였다. -78℃에서 THF 80 mL 중의 (2S,4S)-1-tert-부틸 2-메틸 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1,2-디카르복실레이트 (14 g, 38.92 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다.

이어서, 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반하였다. MeI (4.85 mL, 77.8 mmol)를 서서히 첨가하고, 혼합물을 -78℃로부터 실온으로 밤새 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 5% HCl로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. C-2에서의 부분입체이성질체 혼합물로써의 조 생성물 18.5 g을 수득하였다.

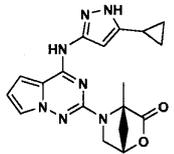
[0860] 226C. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0861]

[0862] 25 mL의 마이크로파 튜브 내의 화합물 1C (500 mg, 1.8 mmol) 및 화합물 226B (2250 mg, 6 mmol) 및 KOH (320 mg, 5.7 mmol)의 혼합물을 NMP (4 mL)로 처리하고, 180℃에서 10분 동안 가열하였다. 이어서, 이 혼합물을 밀봉하고, 마이크로파 반응기 내에서 195℃에서 20시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 aq. NaHCO₃ 및 디클로로메탄에 부었다. 유기층을 추가의 물로 2회 추출하였다. 합한 수층을 수성 1.0 N HCl로 서서히 처리하여 pH가 2 내지 3이 되도록 하였다. 이 수성층을 6 g HLB 카트리지에 적용하고, 물로 세척하고, MeOH로 세척하고, 이어서 농축시켰다. 고체를 MeOH 중에 용해시키고, prep-HPLC에 의해 정제하여, 표제 화합물 100 mg을 수득하였다. MS: 384 (M+H)⁺.

[0863] 226D. (1S,4S)-5-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메틸-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온



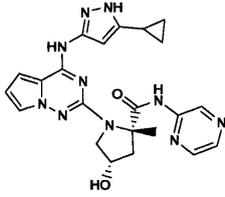
[0864]

[0865] 화합물 226C (92 mg, 0.24 mmol), HOBT (49 mg, 0.36 mmol), N-메틸모르폴린 (0.1 mL) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (67 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 THF 10 mL 중에 현탁시키고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다. MS: 366 (M+H)⁺.

[0866] THF (1 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (81 mg, 0.73 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 0.35 mL, 0.7 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 5분 후, THF 3 mL 중의 조 화합물 226D [(1S,4R)-5-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메틸-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온] (0.13 mmol 미만)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 급속히 교반하였다. 혼합물을 N₂ 스트림 하에 건조물로 블로잉(blowing)하고, MeOH 중에 재용해시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 10.8 mg을 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 5.56분, 조건 "d" (표 7에서 정의된 바와 같음), LCMS 체류 시간 = 1.06분, 조건 "a" (표 7에서 정의된 바와 같음), MS: 478 (M+H)⁺.

[0867] 실시예 227

[0868] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-2-메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0869]

[0870] THF (1 mL) 중의 피라진-2-아민 (69 mg, 0.73 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 0.35 mL, 0.7 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 5분 후, THF 3 mL 중의 조 화합물 226D [(1S,4S)-5-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메틸-2-옥사-5-아자바이시클로 [2.2.1]헵탄-3-온) (0.13 mmol 미만)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 급속히 교반하였다. 혼합물을 N₂ 스트림 하에 건조물로 블로잉하고, MeOH 중에 재용해시키고, 제조용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 5.4 mg을 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 5.37분, 조건 "d" (표 7에서 정의된 바와 같음), LCMS 체류 시간 = 1.02분, 조건 "a" (표 7에서 정의된 바와 같음), MS: 461 (M+H)⁺.

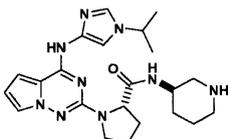
[0871] 실시예 228 내지 240에 대한 HPLC 조건:

[0872] 본원에서 달리 지정되지 않는 한, 분석용 역상 HPLC 체류 시간은 페노메닉스 S10 컬럼 4.6 x 50 mm을 사용하여 4 mL/분의 유속으로, 또한 100% 용매 A (10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA) 및 0% 용매 B로 출발하여 100% 용매 B (90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA) 및 0% 용매 A로 종료하는 3분의 선형 구배 용출에 의해 얻었다. UV 검출은 220 nm에서 수행하였다.

[0873] 제조용 역상 (RP) HPLC는, 하기 컬럼: 시마쯔 S5 ODS-VP 20 x 100 mm (유속 = 9 mL/분), 또는 YMC S10 ODS 50 x 500 mm (유속 = 50 mL/분), 또는 YMC S10 ODS 30 x 500 mm (유속 = 20 mL/분) 중 하나에서 0.1% 트리플루오로아세트산으로 완충된 H₂O/MeOH 혼합물을 사용하여 선형 구배 용출하고 220 nm에서 검출하여 수행하였다.

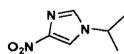
[0874] 실시예 228

[0875] (S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일) 피롤리딘-2-카르복스아미드



[0876]

[0877] 228A. 1-이소프로필-4-니트로-1H-이미다졸



[0878]

[0879] 무수 아세트니트릴 (10 mL) 중의 4-니트로-1H-이미다졸 (1.0 gm, 8.8 mmol), 2-브로모프로판 (1.1 gm, 8.8 mmol), 탄산칼륨 (1.8 gm, 13 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.10 gm, 0.27 mmol)의 혼합물을 환류에서 7시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 여과하고, 여액으로부터 용매를 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (실리카 겔 컬럼, 0 내지 50% 에틸 아세테이트를 함유하는 디클로로메탄의 혼합물로 구배 용출)하여 생성물을 고체로서 수득하였다 (0.52 gm, 수율 39%).

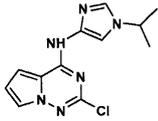
HPLC 체류

시간 = 1.12 min; MS (M+H)⁺ = 155, ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)δ 1.56 (d, J=6.71

Hz, 6 H) 4.53 - 4.61 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H).

[0880]

[0881] 228B. 2-클로로-N-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[0882]

[0883] 수소 (기구) 하에 이소프로판올 (25 mL) 중의 1-이소프로필-4-니트로-1H-이미다졸 (5.0 gm, 34 mmol) 및 10% 탄소 상 팔라듐 (5.0 gm)의 혼합물을 15시간 동안 격렬하게 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여액을 실온에서 1시간 동안 화합물 1B (5.0 gm, 26 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (9.1 mL, 52 mmol)으로 처리하였다. 생성물 228B를 여과에 의해 수집하고, 소량의 저온 이소프로판올로 세척하고, 건조시켰다 (5.0 gm, 수율 74%). HPLC 체류 시간 = 2.11분; MS (M+H)⁺ = 279.

[0884] 1,4-디옥산 (3 mL) 중의 화합물 228B (0.25 gm, 0.91 mmol), S-프롤린 (0.523 gm, 4.6 mmol) 디이소프로필에틸아민 (0.15 mL, 0.91 mmol) 및 NaOH의 수용액 (0.91 mL, 5.0 N, 4.6 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 150°C에서 4.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 세척하였다. 수성상을 염산에 의해 산성화시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 제거하여, (S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산의 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다. MS: 356 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 1.98분 (페노메넥스-루나 S10 3.0 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분). 이것의 일부 (103 mg, 0.29 mmol)를 취하여, 0°C에서 무수 디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중의 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.116 gm, 0.58 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.29 mmol)으로 처리하였다. PyBOP (158 mg, 0.3 mmol)를 교반하며 첨가하고, 1시간 후, 반응물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복시아미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 함유하는 HPLC 분획으로부터 용매를 제거하고, 잔류물을 실온에서 1시간 동안 메탄올 중 5.0 N HCl 용액으로 처리하였다. 이를 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 메탄올로 플러싱하고, 이어서 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 228 (100 mg, 수율 96%)을 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 1.60분; MS (M+H)⁺ = 438.

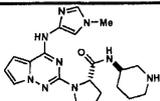
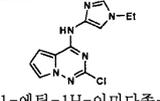
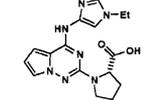
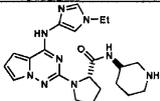
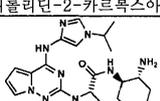
[0885] 실시예 229 내지 235

[0886] 하기 표 11에, 상기 실시예 228에 기재된 절차를 이용하여 제조한 실시예 229 내지 235를 기재하였다.

표 11

실시예	화합물	HPLC 체류시간 (분)	(M+H) ⁺
229	<p>2-클로로-N-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민</p>	1.85	249
230	<p>(S)-1-(4-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산</p>	1.60	328

[0887]

실시예	화합물	HPLC 체류시간 (분)	(M+H) ⁺
231	 <p>(S)-1-(4-(1-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3- 일)피롤리딘-2-카르복사아미드</p>	1.67	410
232	 <p>2-클로로-N-(1-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민</p>	1.75	263
233	 <p>(S)-1-(4-(1-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산</p>	1.88	342
234	 <p>(S)-1-(4-(1-(1-에틸-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로 [1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3- 일)피롤리딘-2-카르복사아미드</p>	1.61	424
235	 <p>(S)-N-((1R,2R)-2-아미노시클로헥실)-1-(4-(1- 이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f] [1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사아미드</p>	1.65	452

[0888]

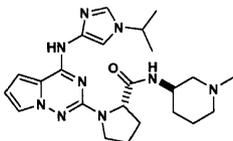
[0889]

실시예 236

[0890]

(S)-1-(4-(1-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)amino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-1-methylpiperidin-3-yl)pyrrolidin-2-carboxamide

[0891]



[0892]

화합물 228 (0.06 gm, 0.14 mmol), 포름알데히드 (물 중 37 중량%) (48 μ l, 1.1 mmol), 테트라히드로푸란 중 1 M 나트륨 시아노보로하이드라이드 용액 (0.35 mL, 0.35 mmol) 및 메탄올 (1.5 mL) 중 아세트산 (0.007 mL, 0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μ m 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 메탄올로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 236 (45 mg, 수율 71%)을 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 2.03분; MS (M+H)⁺ = 452.

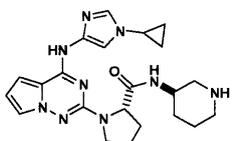
[0893]

실시예 237

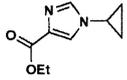
[0894]

(S)-1-(4-(1-(1-cyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)amino)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-2-yl)-N-((R)-piperidin-3-yl)pyrrolidin-2-carboxamide

[0895]



[0896] 237A. 에틸-1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르복실레이트



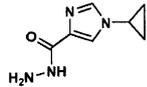
[0897]

[0898] 문헌 [Organic Letters, 2002, 4, 4133]에 기재된 절차를 이용하여 시클로프로필아민으로부터 상기 화합물을 제조하였다.

HPLC 체류 시간 = 1.02 min; MS (M+H)⁺ = 181; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.96 - 1.01 (m, 2 H) 1.02 - 1.07 (m, 2 H) 1.35 (t, J=7.02 Hz, 3 H) 3.37 (dt, J=7.02, 3.05 Hz, 1 H) 4.33 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.63 (d, J=1.22 Hz, 1 H).

[0899]

[0900] 237B. 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르보히드라지드



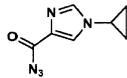
[0901]

[0902] 문헌 [Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물 237A를 화합물 237B로 전환시켰다.

HPLC 체류 시간 = 0.28 min; MS (M+H)⁺ = 167; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.02 - 1.10 (m, 4 H) 3.54 (ddd, J=7.40, 3.59, 3.36 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H).

[0903]

[0904] 237C. 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-카르보닐 아지드



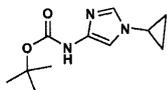
[0905]

[0906] 문헌 [Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물 237B를 화합물 237C로 전환시켰다.

HPLC 체류 시간 = 0.76 min; MS (M+H)⁺ = 178; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.05 - 1.12 (m, 4 H) 3.58 (ddd, J=10.91, 7.10, 3.97 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H)

[0907]

[0908] 237D. tert-부틸 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일카르바메이트



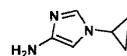
[0909]

[0910] 문헌 [Journal of Fluorine Chemistry, 2001, 107, 147]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 화합물 237C를 화합물 237D로 전환시켰다.

HPLC 체류 시간 = 1.23 min; MS (M+H)⁺ = 224; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.92 - 0.97 (m, 4 H) 1.46 - 1.53 (m, 9 H) 3.30 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H)

[0911]

[0912] 237E. 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-아민



[0913]

[0914] 메탄올 중 5.0 N HCl 용액 중의 화합물 237D (0.60 gm, 2.3 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하며 유지시켰다. 이를 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체에 적용하고, 메탄올로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 237E (0.20 gm; 수율 59%)를 수

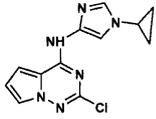
특하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (m, 4 H) 3.21 (s, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.16 (br s, 1 H).

[0915]

[0916]

237F. 2-클로로-N-(1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[0917]

[0918]

1C에 기재된 바와 같이 1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-아민 및 화합물 237E로부터 상기 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 2.15분; MS (M+H)⁺ = 277.

[0919]

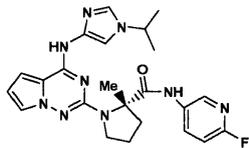
1,4-디옥산 (3 mL) 중의 화합물 237F (0.2 gm, 0.73 mmol), S-프롤린 (0.42 gm, 3.6 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.73 mmol) 및 NaOH의 수용액 (0.73 mL, 5.0 N, 3.7 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 150°C에서 10시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 물로 희석하고, 염화메틸렌으로 세척하였다. 수성상을 염산에 의해 산성화시키고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 제거하여, (S)-1-(4-(1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산의 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다. HPLC 체류 시간: 2.27분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3분 구배, 4 mL/분); MS: 354 (M+H)⁺. 이것의 일부 (110 mg, 0.3 mmol)를 취하여, 0°C에서 무수 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중의 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.12 gm, 0.6 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.052 mL, 0.3 mmol)으로 처리하였다. PyBOP (164 mg, 0.3 mmol)를 교반하며 첨가하고, 1시간 후, 반응물을 메탄올로 희석하고, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-(1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-5-카르복사미도)피페리딘-1-카르복실레이트를 함유하는 HPLC 분획으로부터 용매를 제거하고, 잔류물을 실온에서 1시간 동안 메탄올 중 5.0 N HCl 용액으로 처리하였다. 이어서, 이를 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 메탄올로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 237 (80 mg, 수율 68%)을 수득하였다. HPLC 체류 시간 = 2.12분; MS (M+H)⁺ = 436.

[0920]

실시예 238

[0921]

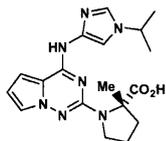
(S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드



[0922]

[0923]

238A. (S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0924]

[0925]

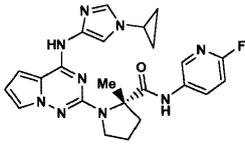
1-메틸-2-피롤리디논 (4 mL) 중의 화합물 228B (0.15 gm, 0.5 mmol), 1(S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (0.35 gm, 2.7 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드 (0.256 gm, 2.7 mmol) 및 K₂CO₃ (75 mg, 0.5 mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 190°C에서 20분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 생성물을 제조용 HPLC에 의해 분리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 제거하여 트리플루오로아세트산 염을 수득하였다.

HPLC 체류 시간 = 1.5분; MS (M+H)⁺ = 370.

[0926] 무수 디메틸포름아미드 (0.15 mL) 중의 실시예 238A로부터의 생성물 (0.1 gm, 0.27 mmol), 6-플루오로피리딘-3-아민 (0.3 gm, 2.7 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.060 mL, 0.35 mmol) 및 HATU (0.1 gm, 0.27 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 제조용 HPLC에 의해 단리하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 페노메넥스 스트라타-X-C 33 μm 양이온 혼합형 중합체의 카트리지에 적용하고, 메탄올로 플러싱하고, 생성물을 메탄올 중 2 N 암모니아 용액으로 용출시켰다. 용매를 제거하여 화합물 238 (75 mg, 수율 60%)을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 2.09분; MS (M+H)⁺ = 464.

[0927] 실시예 239

[0928] (S)-1-(4-(1-시클로프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드

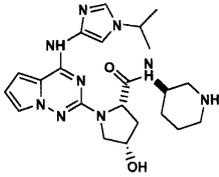


[0929]

[0930] 238에 기재된 절차에 따라 화합물 237F 및 (S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산으로부터 상기 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간= 2.02분; MS (M+H)⁺ = 462.

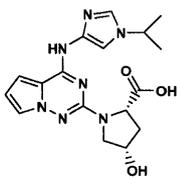
[0931] 실시예 240

[0932] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0933]

[0934] 240A. (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[0935]

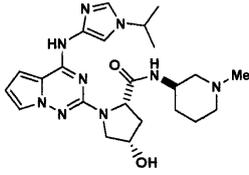
[0936] 15 mL의 가압 용기 내의 2-클로로-N-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민 228B (140 mg, 0.507 mmol) 및 (2S,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (바켄(Bachem), 997 mg, 7.61 mmol)의 혼합물을 NMP (4.5 mL)로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (1.48 mL, 7.4 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (140 μl, 0.811 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 15시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 45 μm 프릿으로 여과하고, 제조용 HPLC (10분 동안 10% 용매 B 내지 70% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 건조물로 증발시켜 표제 화합물 205 mg을 가능한 TFA 염으로서 수득하였다. MS: 372 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.52분.

[0937] 228에 기재된 절차에 따라 화합물 240A 및 (R)-tert-부틸 피페리딘-3-일카르바메이트 (0.2 gm, 1.0 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 1.47분; MS (M+H)⁺ = 454.

[0938] 실시예 241

[0939] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-

1-메틸피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

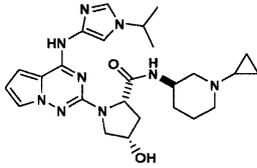


[0940]

[0941] 236에 기재된 절차에 따라 화합물 240 및 포름알데히드 (물 중 37 중량%)로부터 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 1.48분; MS (M+H)⁺ = 468.

[0942] 실시예 242

[0943] (2S,4S)-N-((R)-1-시클로프로필피페리딘-3-일)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

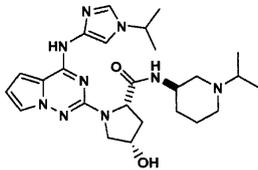


[0944]

[0945] 89에 기재된 바와 같이, 화합물 240 및 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란으로부터 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 1.82분; MS (M+H)⁺ = 492.

[0946] 실시예 243

[0947] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-((R)-1-이소프로필피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0948]

[0949] 92에 기재된 바와 같이, 240 및 아세톤으로부터 표제 화합물을 제조하였다. HPLC 체류 시간 = 1.83분; MS (M+H)⁺ = 494.

[0950] 실시예 244 내지 246에 대한 HPLC 조건:

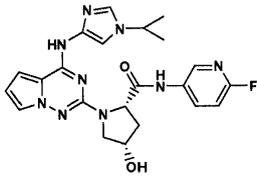
[0951] 하기 실시예에서, 분석용 역상 HPLC ret. t.는 하기 용매를 사용하여 시마쯔 HPLC 시스템 상에서 얻었다. UV 검출은 254 nM에서 수행하였다. 워터스 X-테라 HPLC 컬럼, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm, 1 mL/분의 유속, 15분 동안 95% A (95:5 물:CH₃CN, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8) / 5% B (90:10 CH₃CN:물, 10 mM NH₄OAc, pH 6.8)로부터 100% B로의 선형 구배. UV 검출은 254 nM에서 수행하였다.

[0952] 제조용 역상 (RP) HPLC는, 워터스 아틀란티스 30 x 100 mm의 5 μm 컬럼을 사용하여, 기재된 시간 (전형적으로 10 내지 13분) 동안 기재된 비율의 용매 A (10% 메탄올 - 90% 물 - 0.1% TFA) 및 용매 B (90% 메탄올 - 10% 물 - 0.1% TFA)를 사용한 선형 구배 용출에 의해 수행하였다. 전형적 예는 12분 동안 15% B (85% A)로부터 90% B (10% A)로의 선형 구배를 가졌다. UV 검출은 254 nM에서 수행하였다.

[0953] 제조용 HPLC 정제 (상기한 방법 이용)로부터 적절한 분획을 1 그램 (20 cc) 또는 6 그램 (35 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지로 통과시킴으로써 여러 최종 생성물을 이들의 유리 염기로서 분리하였다. HPLC 메탄올로 용출시켜 카트리지 상의 생성물을 농축시키고, TFA를 제거하였다. 이어서, 메탄올 중 2.0 M NH₃ (알드리치)로 용출시킨 후, 증발시켜, 최종 생성물의 유리 염기를 수득하였다.

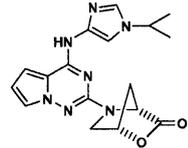
[0954] 실시예 244

[0955] (2S,4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0956]

[0957] 244A. (1S,4R)-5-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온



[0958]

[0959] 240A로부터의 화합물 (102 mg, 0.275 mmol) 및 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸 (19 mg)의 혼합물을 THF (4 mL), N-메틸모르폴린 (181 μ l) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (58 mg)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 휘발성 물질을 증발시키고, 조물질을 고진공 하에 건조시키고, 추가로 정제하지 않고 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 352 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.11분.

[0960] 질소 하에 THF (7 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (184 mg, 1.64 mmol)의 자기 교반 용액을 빙수조 내에서 냉각시키고, 이어서 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 800 μ l, 1.6 mmol)으로 서서히 처리하였다. 15분 후, 244A로부터의 물질 (0.137 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 급속히 교반하였다. 실온에서 30분 후, 반응 혼합물을 빙조에서 다시 냉각시키고, 메탄올 (3 mL) 중 TFA (123 μ l, 3 mmol)의 저온 용액을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 70% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 26 mg을 고체로서 수득하였다.

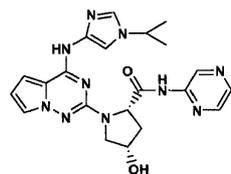
MS: 466 (M+H)⁺, LC/MS

ret. t = 1.67 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 13.39 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 1.45 - 1.37 (m, 6H).

[0961]

[0962] 실시예 245

[0963] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0964]

[0965] 244에 기재된 방법을 이용하되, 2-플루오로-5-아미노피리딘을 2-아미노피라진으로 대체하여, 244A로부터의 화합물 (0.137 mmol)을 고체로서의 순수한 표제 화합물 23.5 mg으로 전환시켰다. 제조용 HPLC 정제에서는, 11분 동안 10% 용매 B 내지 70% 용매 B를 사용하여 구배시켰다.

MS:

449 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.62 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 15.8 min; 500 MHz ¹H NMR (d₆-DMSO-) δ 10.37 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.33 (brs, 2H), 7.55 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.41 (brs, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 5.27 (brs, 1H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 6H).

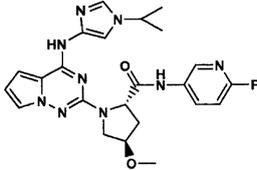
[0966]

실시예 246

[0967]

[0968]

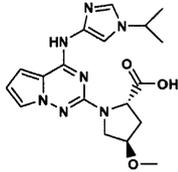
(2S, 4R)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드



[0969]

[0970]

246A. (2S, 4R)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산



[0971]

[0972]

15 mL의 가압 용기 내의 2-클로로-N-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민 228B (154 mg, 0.556 mmol)와 (2S, 4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산의 HCl 염 (218A) (984 mg, 5.42 mmol)의 혼합물을 NMP (5 mL)로 처리하였다. 이어서, 상기 교반 혼합물에 5 M NaOH (2.14 mL, 10.7 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (140 μL, 0.811 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소로 플러싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 22시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 건조물로 증발시켜 표제 화합물 187 mg을 가능한 TFA 염으로서 수득하였다. MS: 386 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.68분.

[0973]

219에 기재된 절차에 따라, 화합물 246A (0.221 mmol)을 고체로서의 표제 화합물의 유리 염기로 전환시켰다 (사용된 제조용 HPLC 조건은 11분 동안 15% B 내지 80% B임).

MS: 480 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 1.76 min; HPLC (방법 A) ret. t. = 12.94 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 8.9, 2.8 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.49 - 6.46 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J=6.7 Hz).

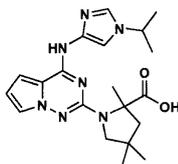
[0974]

[0975]

실시예 247

[0976]

1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복실산



[0977]

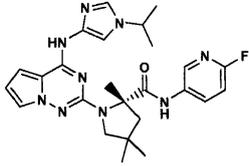
[0978]

화합물 228B 및 163G를 출발 물질로서 사용하고 실시예 163H에 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복실산을

제조하였다. MS: 398 (M+H)⁺; HPLC 체류 시간: 2.74분 (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 4분 구배, 4 mL/분).

[0979] 실시예 248

[0980] (S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복스아미드



[0981]

[0982] 실시예 165에 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 (S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸피롤리딘-2-카르복스아미드를 제조하였다. 라세미체 혼합물을 SFC 키랄셀 OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm, 5 μm, 25분 동안)에 의해 분리하였다. t = 14.51분인 분획을 수집하였다.

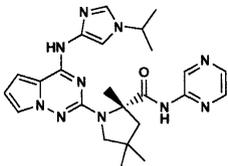
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ 8.15 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.15 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J = 2.8, 8.0 Hz), 6.84 (1H, br s), 6.48 (1H, dd, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.11 (1H, m), 3.64 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.46 (1H, d, J = 10.9 Hz), 2.42 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.04 (1H, d, J = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.23 (9H, m). MS: 492 (M+H)⁺ HPLC 체류 시간: 3.35min (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3 min 구배, 4 mL/min).

[0983]

[0984] 실시예 249

[0985] (S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[0986]

[0987] 실시예 248에 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 (S)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2,4,4-트리메틸-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드를 제조하였다. 라세미체 혼합물을 SFC 키랄셀 OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm, 5 μm, 20분 동안)에 의해 분리하였다. t = 8.52분인 분획을 수집하였다.

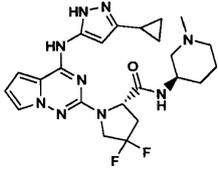
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.31 (1H, s), 8.23 (1H, m),

8.22 (1H, m), 7.36 - 7.39 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.81 (1H, br s), 6.46 (1H, dd, J = 2.5, 4.5 Hz), 4.23 (1H, h, J = 6.8 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.46 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.02 (1H, d, J = 13.4 Hz), 1.73 (3H, s), 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.22 (3H, s), 1.20 (3H, s). HPLC (페노메넥스-루나 4.6x150, 25 min 동안) 체류 시간 = 16.90 min. MS: 475 (M+H)⁺ HPLC 체류 시간 : 3.22 min (페노메넥스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3 min 구배, 4 mL/min).

[0988]

[0989] 실시예 250

[0990] (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4,4-디플루오로-N-((R)-1-메틸피페리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

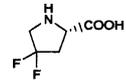


[0991]

[0992]

250A. (S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르복실산

[0993]



[0994]

메탄올 (30 mL) 중의 (S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (500 mg, 1.99 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 농축시켜 오일을 수득하였고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다 (480 mg, 100%).

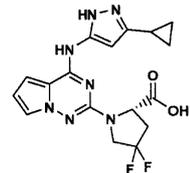
¹H NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 4.76 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.79 - 3.87 (2H, m), 2.91 - 3.03 (1H, m), 2.73 - 2.82 (1H, m).

[0995]

[0996]

250B. (S)-1-(4-(3-시클로프로필-1H-피라졸-5-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르복실산



[0997]

[0998]

화합물 1C (250 mg, 0.91 mmol), 디이소프로필에틸아민 (117 mg, 0.91 mmol), (S)-4,4-디플루오로피롤리딘-2-카르복실산 히드록로라이드 (920 mg, 4.55 mmol), 5 N NaOH 수용액 (0.85 mL, 4.32 mmol) 및 N-메틸피롤리디온 (3 mL)의 혼합물을 마이크로파 내에서 20시간 동안 160°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 생성물을 prep. HPLC에 의해 정제하여 화합물 250 (163 mg, 46%)을 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD, 400

MHz) δ 7.37 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.47 (1H, dd, J = 2.5, 4.5 Hz), 6.30 (1H, br s), 4.71 (1H, dd, J = 3.8, 10.1 Hz), 3.92 - 4.02 (3H, m), 2.79 - 2.91 (1H, m), 2.41 - 2.61 (3H, m), 2.16 (3H, s), 1.88 - 1.99 (3H, m), 1.39 - 1.58 (3H, m), 1.21 - 1.26 (1H, m), 0.94 - 0.98 (2H, m), 0.81 (2H, m). HPLC (페노메엑스-루나 4.6x150, 25 min 동안) 체류 시간 = 16.75 min. MS: 486 (M+H)⁺ HPLC 체류 시간 : 2.81 min (페노메엑스-루나 S10 4.6 x 50 mm 컬럼, 3 min 구배, 4 mL/min).

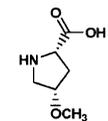
[0999]

[1000]

실시예 251

[1001]

(2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산



[1002]

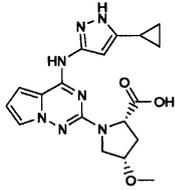
[1003]

문헌 [J. Med. Chem. 1988, 31, 875]에 공개된 것과 유사한 절차를 이용하되, 단 환류를 16시간 동안 수행하여, 질소 하에 무수 THF (870 mL) 중의 (2S,4S)-1-(벤질옥시카르보닐)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (35.9 g, 135.4 mmol)의 교반 용액을 수소화나트륨 (11.78 g, 491 mmol) 및 요오드화메틸 (38.5 g, 271 mmol)로 처리하였다. 이어서, 상기 알킬화 반응의 조 추출 생성물, (2S,4S)-1-(벤질옥시카르보닐)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산을 메탄올 (200 mL) 중에 용해시키고, 20% 탄소 상 수산화팔라듐 6.2 g으로 처리하고, 1 기압의 수소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 메탄올로 세척하고, 진공에서 증발시켰다. 생성된 고체를 디클로로메탄 (450 mL) 중에 현탁시키고, 여과하여, 순수한 표제 화합물 11.5 g (91%)을 수득하였다. MS:

146 (M+H)⁺; 500 MHz ¹H NMR (d6-DMSO) δ

[1004] 실시예 252

[1005] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산

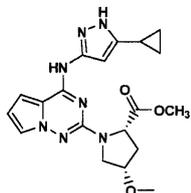


[1006]

[1007] 48 mL의 가압 용기 내의 고체 (2S,4S)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 (2.43 g, 16.7 mmol)에 NMP (18 mL), 그 후 5 M NaOH (3.2 mL, 16 mmol)를 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (3.0 mL, 17.2 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 실시예 1C로부터의 화합물 (2.05 g, 7.45 mmol)로 처리하였다. 용기를 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 21시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (400 mL)에 붓고, 1 N HCl (30 mL)에 의해 pH 2 내지 3으로 서서히 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (50 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물 1.8 g (63%)을 수득하였다 (HPLC에 의한 순도 89%). 이어서, 합한 수성층을 에틸 아세테이트 (700 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 추출물을 진공에서 농축시켜 추가의 표제 화합물 1.40 g을 고체로서 수득하였고, 이는 HPLC에 의한 순도가 92% 초과였다. MS: 384 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.14분.

[1008] 실시예 253

[1009] (2S,4S)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트

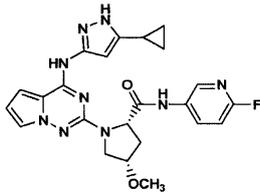


[1010]

[1011] 실시예 252로부터의 화합물 전량 (3.2 g)을 메탄올 (500 mL) 중에 용해시키고, 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (90 mg), N-메틸모르폴린 (800 μl), 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록클로라이드 (2.03 g, 10.6 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (450 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (2 x 275 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 염화메틸렌 중에 용해시키고, 플래쉬 40+M 카트리지를 갖는 바이오티지 기기 (일반적 상세사항에 대해서는 상기 참조)를 사용하여 100% 디클로로메탄 내지 10% 디클로로메탄 중 메탄올의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 증발시켜 표제 화합물 2.70 g (91%)을 고체로서 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 398 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.34분.

[1012] 실시예 254

[1013] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복스아미드



[1014]

[1015] 질소 하에 0°C에서 무수 THF (40 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (3.30 g, 29.4 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 13.8 mL, 27.6 mmol)로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후, 실시예 253의 화합물을 첨가하고 (1.06 g, 2.68 mmol), 혼합물을 실온에서 70분 동안 교반하였다. 메탄올 (20 mL) 중의 TFA (2.5 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 23% 용매 B 내지 80% 용매 B)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 10.41분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 6 그램 (35 cc) 및 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 254의 표제 화합물 566.2 mg (44.4%)을 고체로서 수득하였다. MS: 478 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.35분; HPLC (방법 A, 15분 구배보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.61분.

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.34 (brs, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.15 (brs, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.37 (s, 3H), 2.55 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H).

[1016]

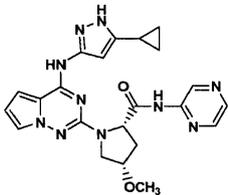
[1017] 제조용 HPLC 동안, 보다 초기에 용출되는 C-2 프롤린 고리 에피머가 보다 소량으로 유사하게 얻어질 수 있음을 인지한다.

[1018]

실시예 255

[1019]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1020]

[1021] 질소 하에 0°C에서 무수 TFA (125 mL) 중의 2-아미노피라진 (7.2 g, 75.8 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 36.0 mL, 72.0 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후, 실시예 253의 화합물을 첨가하고 (2.00 g, 5.04 mmol), 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 메탄올 (12 mL) 중의 TFA (5.8 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 10.61분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 1개의 6 그램 (35 cc) 및 2개의 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지 및 1개의 5 그램 (60 cc)의 페노메닉스 스트라타-XL-C 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 255의 표제 화합물 1.07 g (46%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 461 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.27 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 14.57 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.46 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.74 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17 (brs, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.0, 11.6 Hz), 3.33 (s, 3H), 2.57 (d, 1H, J = 14.0 Hz), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 1H).

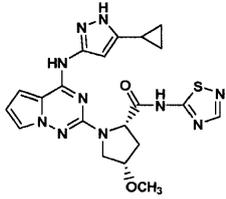
[1022]

[1023] 제조용 HPLC 동안, 보다 초기에 용출되는 C-2 프롤린 고리 에피머가 보다 소량으로 유사하게 얻어질 수 있음을

인지한다.

[1024] 실시예 256

[1025] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1026]

[1027] 질소 하에 0℃에서 무수 THF (20 mL) 중의 5-아미노-1,2,4-티아디아졸 (532 mg, 5.26 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 2.50 mL, 5.0 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후, 실시예 253의 화합물을 첨가하고 (235 mg, 0.591 mmol), 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 메탄올 (8 mL) 중의 TFA (455 μl)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 20% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 10.22분)을, 상기한 일반적인 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스® MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 256의 표제 화합물 112 mg (41%)을 고체로서 수득하였다.

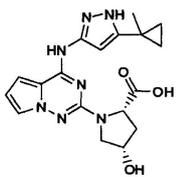
MS: 467 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.44 min.; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.01 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ.8.29 (s, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, J=4.3 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 2.4, 4.3 Hz), 6.16 (brs, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.16 (brs, 1H), 3.34 – 3.39 (m, 3H), 3.9 (d, 1H, J-12.2 Hz), 1.03 (dd, 1H, J = 3.7, 11.6 Hz), 2.58 – 2.46 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H).

[1028]

[1029] 제조용 HPLC 동안, 보다 초기에 용출되는 C-2 프롤린 고리 에피머가 보다 소량으로 유사하게 얻어질 수 있음을 인지한다.

[1030] 실시예 257

[1031] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산

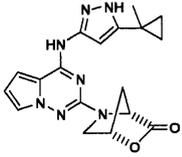


[1032]

[1033] 100 mL의 가압 용기 내의 고체 (2S,4S)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실산 (8.38 g, 63.9 mmol)에 NMP (35 mL), 그 후 5 M NaOH (12.8 mL, 64.0 mmol)를 첨가하였다. N,N-다이소프로필에틸아민 (1.31 mL, 7.52 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 실시예 194A로부터의 화합물 (1.88 g, 6.51 mmol)로 처리하였다. 용기를 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135℃에서 27시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 물 (250 mL)에 붓고, 수성 1.0 N HCl (75 mL)로 서서히 처리하여 pH가 2 내지 3이 되도록 하여 침전물을 수득하였고, 이를 여과하고, 디에틸 에테르 (3 x 15 mL)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜, 실시예 257의 표제 화합물 518 mg (21%)을 고체로서 수득하였다. 물 여액을 에틸 아세테이트 (5 x 300 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고, 물 (75 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 증발시켜, NMP에 의해 습윤화된 나머지 생성물을 함유하는 농후한 오일을 수득하였다. MS: 384 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.26분.

[1034] 실시예 258

[1035] (1S,4R)-5-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-옥사-5-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온

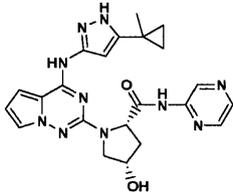


[1036]

[1037] 무수 THF (100 mL) 중의 실시예 257로부터의 화합물 (2.45 g, 6.4 mmol)의 혼합물을 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (222 mg), N-메틸모르폴린 (2.46 mL, 22.4 mmol) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (1.29 g, 6.72 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 질소 하에 1.5시간 동안 환류로 가열하고, 이어서 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 조 물질을 에틸 아세테이트 (600 mL) 중에 용해시켰다. 유기층을 물 (6 x 200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 진공에서 농축시켜 실시예 258의 표제 화합물 2.38 g을 고체로서 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 366 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.40분.

[1038] 실시예 259

[1039] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1040]

[1041] 질소 하에 0°C에서 무수 THF (40 mL) 중의 2-아미노피라진 (2.1 g, 22.1 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 10.5 mL, 21.0 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 20분 후, 실시예 258의 화합물을 첨가하고 (634 mg, 1.74 mmol), 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메탄올 (15 mL) 중의 TFA (1.7 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 20% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 10.1분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 5 그램 (60 cc)의 페노메닉스 스트라타-XL-C 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 259의 표제 화합물 238 mg (30%)을 고체로서 수득하였다.

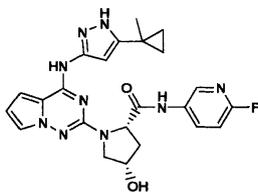
MS: 461 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.14 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 13.24 min; 500 MHz ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.07 (brs, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.41 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 8.41 - 8.36 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.26 (brs, 1H), 4.70 (dd, 1H, J = 1.8, 9.8 Hz), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

[1042]

[1043] 실시예 260

[1044] (2S,4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1045]

[1046] 질소 하에 0°C에서 무수 THF (12 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (695 mg, 6.2 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 3.02 mL, 6.04 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후,

실시에 258의 화합물을 첨가하고 (171 mg, 0.468 mmol), 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 메탄올 (10 mL) 중의 TFA (310 μ l)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 10.07분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 페노메닉스 스트라타-XL-C 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시에 260의 표제 화합물 147 mg (66%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 478 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.13 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 11.25 min. 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.8.28 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.86 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.74-0.67 (m, 2H).

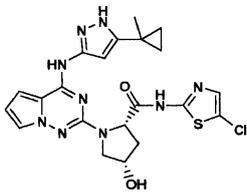
[1047]

[1048]

[1049]

실시에 261

(2S, 4S)-N-(5-클로로티아졸-2-일)-4-히드록시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1050]

[1051]

질소 하에 0°C에서 무수 THF (20 mL) 중의 2-아미노-5-클로로티아졸 히드록로라이드 (1.56 g, 9.1 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 9.0 mL, 18.0 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후, 실시에 258의 화합물을 첨가하고 (171 mg, 0.468 mmol), 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 메탄올 (5 mL) 중의 TFA (1.5 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (12분 동안 40% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.6분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 페노메닉스 스트라타-XL-C 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시에 261의 표제 화합물 138 mg (59%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 500, 502 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.57 min.; HPLC (방법 A, 15분

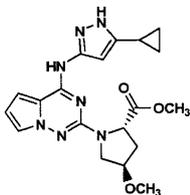
구배 보다 20분 구배를 사용함) ret. t. = 13.31 min. 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.53 (brs, 1H), 3.79-3.69 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.34 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

[1052]

[1053]

실시에 262

(2S, 4R)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실레이트



[1055]

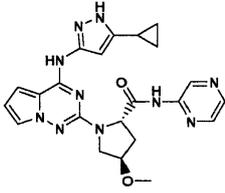
[1056]

실시에 218B로부터의 화합물 (4.36 mmol)을 메탄올 (350 mL) 중에 용해시키고, 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (250 mg) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (836 mg, 4.36 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 5.5시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (3 x 150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 실시에 262의 표제 화합물로서 수득된 고체를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS:

398 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.28분

[1057] 실시예 263

[1058] (2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1059]

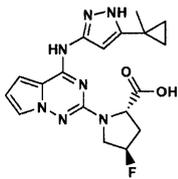
[1060] 질소 하에 0℃에서 무수 THF (200 mL) 중의 2-아미노피라진 (3.5 g, 36.3 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필 마그네슘 (THF 중 2.0 M; 18.0 mL, 36.0 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 20분 후, 실시예 262의 화합물을 첨가하고 (1.2 g, 3.02 mmol), 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 1.5시간 동안 40℃로 가온시켰다. 메탄올 (40 mL) 중의 TFA (3.1 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 16% 용매 B 내지 87% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.45분)을, 상기한 일반적인 방법에 따라 6 그램 (35 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 263의 표제 화합물 735 mg (53%)을 수득하였다.

MS: 461 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.17 min; HPLC (방법 A, 15분 구매 보다 20분 구배를 사용함) ret. t. = 15.84 min; 500 MHz ¹H NMR (d₆-DMS) δ
12.01 (brs, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.35 (brs, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.78 (brs, 1H), 0.88-0.74 (m, 2H), 0.67-0.60 (m, 2H).

[1061]

[1062] 실시예 264

[1063] (2S,4R)-4-플루오로-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산

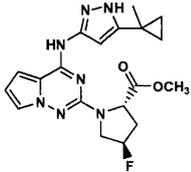


[1064]

[1065] 100 mL의 가압 용기 중의 고체 (2S,4R)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (3.15 g, 23.7 mmol)에 NMP (15 mL), 그 후 5 M NaOH (4.7 mL, 23.5 mmol)를 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (4.13 mL, 23.7 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 실시예 194A로부터의 화합물 (1.88 g, 6.51 mmol)로 처리하였다. 용기를 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135℃에서 72시간 동안 가열하였다. 조 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (300 mL) 및 디클로로메탄 (200 mL)에 부었다. 유기층을 제거하고, 수성층을 추가의 디클로로메탄 (1 x 50 mL)으로 추출하였다. 수성층을 1.0 N HCl (26.5 mL)에 의해 pH 2 내지 3으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (2 x 400 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하고, 물 (2 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, NMP에 의해 습윤화된 실시예 264의 표제 화합물을 함유하는 농후한 오일을 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 386 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.55분.

[1066] 실시예 265

[1067] (2S,4R)-메틸 4-플루오로-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트



[1068]

[1069]

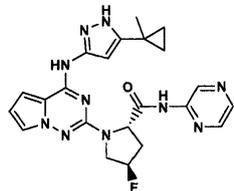
실시에 264로부터의 물질 (1.58 mmol)을 메탄올 (300 mL) 중에 용해시키고, 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (107 mg), 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (319 mg, 1.66 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (750 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (5 x 150 mL) 및 염수 (750 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 실시에 265의 표제 화합물 740 mg을 수득하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 하기에서 사용하였다. MS: 400 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.70분.

[1070]

실시에 266

[1071]

(2S,4R)-4-플루오로-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1072]

[1073]

질소 하에 0°C에서 무수 THF (20 mL) 중의 2-아미노피라진 (280 mg, 2.95 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필 마그네슘 (THF 중 2.0 M; 1.3 mL, 2.6 mmol)으로 교반하며 서서히 처리하였다. 20분 후, 실시에 265의 화합물 (0.227 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 55분 동안 교반하였다. 메탄올 (10 mL) 중의 TFA (215 μl)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 20% 용매 B 내지 95% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.27분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시에 266의 표제 화합물 61.3 mg (59%)을 수득하였다.

MS: 463 (M+H)⁺, LC/MS ret. t =

2.42 min; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.10 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.30 (brs, 1H), 8.38-8.26 (m, 2H), 7.36 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.52-6.36 (m, 2H), 5.43 (d, 1H, J = 52.2 Hz), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H).

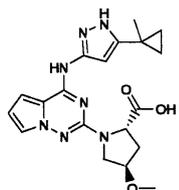
[1074]

[1075]

실시에 267

[1076]

(2S,4R)-4-메톡시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실산



[1077]

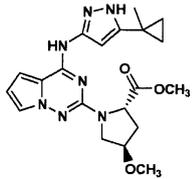
[1078]

150 mL의 가압 용기 내의 고체 (2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산의 HCl 염, 218A (7.85 g, 43.3 mmol)에 NMP (40 mL), 그 후 5 M NaOH (16.96 mL, 84.80 mmol)를 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.81 mL, 10.4 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 실시에 194A로부터의 화합물 (2.50 g, 8.65 mmol)로 처리하였다. 용기를 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 20시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 72시간 동안 교반하였다.

조 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (250 mL)에 붓고, 1.0 N HCl (46.5 mL)에 의해 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공에서 건조시켜, 실시예 267의 생성물 2.38 g (69.4%)을 수득하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (3 x 300 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트층을 합하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, NMP에 의해 습윤화된 실시예 267의 추가의 표제 화합물을 함유하는 농후한 오일을 수득하였다. 이 농후한 오일을 하기하는 바와 같이 실시예 268에서 직접 사용하였다. MS: 398 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.41분.

[1079] 실시예 268

[1080] (2S,4R)-메틸 4-메톡시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트

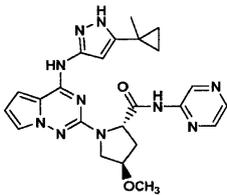


[1081]

[1082] 실시예 262에 기재된 바와 같은 절차를 이용하여, 실시예 267로부터의 농후한 오일을 실시예 268의 표제 화합물로 전환시키고, 이를 추가로 정제하지 않고 하기에서 사용하였다. MS: 412 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.74분.

[1083] 실시예 269

[1084] (2S,4R)-4-메톡시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1085]

[1086] 실시예 266에 기재된 바와 같은 절차를 이용하여, 실시예 268로부터의 화합물을 실시예 269의 표제 화합물로 61% 수율로 전환시켰다.

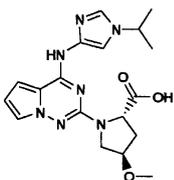
MS:

475 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.43 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 20분 구배를 사용함) ret. t. = 11.77 min.; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.32 (s, 1H), 8.32 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.78 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H).

[1087]

[1088] 실시예 270

[1089] (2S,4R)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산



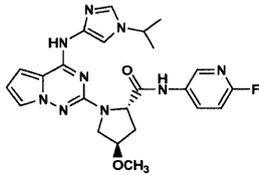
[1090]

[1091] 15 mL의 가압 용기 내의 실시예 228B로부터의 화합물 (154 mg, 0.556 mmol)과 (2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복실산 HCl 염, 218A (984 mg, 5.42 mmol)의 혼합물을 NMP (5 mL), 그 후 5 M NaOH (2.14 mL, 10.7 mmol)로

처리하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (140 μ l, 0.811 mmol)을 첨가하고, 교반 혼합물을 질소로 플라싱하고, 밀봉하고, 135°C에서 15시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 10% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 8.69분)을 건조물로 증발시켜 실시예 270의 표제 화합물 (가능한 TFA 염) 187 mg을 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 386 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.68분.

[1092] 실시예 271

[1093] (2S,4R)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복사미드



[1094]

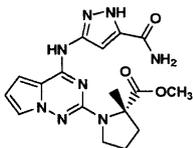
[1095] 실시예 270 (85 mg, 0.221 mmol)로부터의 화합물, 2-플루오로-5-아미노피리딘 (336 mg) 및 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (34 mg)을 NMP (4 mL), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (52 mg) 및 N-메틸모르폴린 (242 μ l)으로 순차적으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안, 45°C에서 45분 동안 교반하고, 이어서 제조용 HPLC (11분 동안 15% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 8.30분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 1 그램 (20 cc)의 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 (43%) 45.8 mg을 고체로서 수득하였다.

MS: 480 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.76 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 20분 구배를 사용함) ret. t. = 12.94 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.84 (brs, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 4.68 (t, 1H, J = 7.80 Hz), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.43 (d, 6H, J = 6.7 Hz).

[1096]

[1097] 실시예 272

[1098] (S)-메틸 1-(4-(5-카르바모일-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실레이트



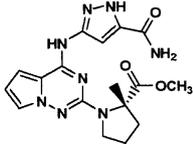
[1099]

[1100] 실시예 179 (8.1 mmol)로부터의 화합물을 메탄올 (300 mL) 중에 용해시키고, 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (540 mg) 및 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (1.73 g)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 진공에서 농축시키고, 에틸 아세테이트 (350 mL)와 물 (300 mL)로 분배하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 65M 카트리지를 갖는 바이오티지 기기 (일반적 상세사항에 대해서는 상기 참조)를 사용하여 100% 디클로로메탄으로부터 10% 디클로로메탄 중 메탄올로의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 증발시켜 순수한 표제 화합물 726 mg (23%)을 고체로서 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. 또한, 보다 덜 순수한 표제 화합물 386 mg을 수득하였다. MS: 385 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.41분.

[1101] 실시예 273

[1102] (S)-메틸 1-(4-(5-시아노-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복

실레이트



[1103]

[1104]

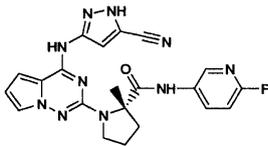
실시에 272로부터의 화합물 (256 mg, 0.665 mmol) 및 이미다졸 (146.5 mg, 2.154 mmol)을 무수 피리딘 (4 mL) 중에 용해시키고, -10°C로 냉각시키고, 이어서 인 옥시 클로라이드 (350 μ l, 3.82 mmol)를 1분 동안 첨가하였다. 반응물을 -20°C에서 밤새 저장하고, 15분 동안 실온으로 가온시키고, 아이스 10 g에 부었다. 이어서, 메탄올 (60 mL)을 첨가하고, 혼합물을 부분적으로 진공에서 농축시키고, 이어서 워터스 X-브릿지 Prep C18 30 x 100 mm, 5 μ m 컬럼을 사용하여, 35 mL/분의 유속으로 11분 동안 88% 용매 C (5% 아세트니트릴 - 95% 물 - 10 mmol 아세트산암모늄) 및 85% 용매 D (90% 아세트니트릴 - 10% 물 - 10 mmol 아세트산암모늄)의 비율을 사용한 선형 구배 용출로 제조용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.6분)을, 에틸 아세테이트 (700 mL)로 추출한 후 물 (40 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시킴으로써 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 198.7 mg (82%)을 고체로서 수득하였다. MS: 367 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.66분.

[1105]

실시에 274

[1106]

(S)-1-(4-(5-시아노-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복사미드



[1107]

[1108]

질소 하에 0°C에서 무수 THF (5 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (270 mg, 2.41 mmol)의 저온 용액을 염화 이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 1.08 mL, 2.0 mmol)로 교반하며 서서히 처리하였다. 10분 후, 실시에 273의 화합물을 첨가하고 (72 mg, 0.197 mmol), 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 메탄올 (5 mL) 중의 TFA (176 μ l)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 워터스 X-브릿지 Prep C18 30 x 100 mm, 5 μ m 컬럼을 사용하여, 35 mL/분의 유속으로 11분 동안 88% 용매 C (5% 아세트니트릴 - 95% 물 - 10 mmol 아세트산암모늄) 및 83% 용매 D (90% 아세트니트릴 - 10% 물 - 10 mmol 아세트산암모늄)의 비율을 사용하는 선형 구배 용출로 제조용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 8.9분)을, 에틸 아세테이트 (700 mL)로 추출한 후 물 (10 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시킴으로써 표제 화합물 (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 표제 화합물 60.1 mg (68%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 447 (M+H)⁺, LC/MS ret. t

= 2.47 min. HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 20분 구배를 사용함) ret. t.

= 14.85 min; IR (KBr) 2243 cm⁻¹; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.14-

8.06 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.54 (brs,

1H), 6.47 (brs, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.21-

2.08 (m, 3H), 1.67 (s, 3H).

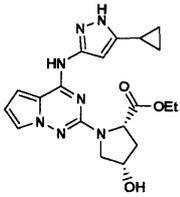
[1109]

[1110]

실시에 275

[1111]

(2S,4S)-에틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트

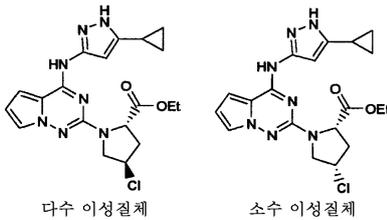


[1112]

[1113] 실시예 208B로부터의 화합물 (2.5 mmol)을 무수 에탄올 (100 mL) 및 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸 아민 (9 mL) 및 마그네슘 에톡사이드 (2.65 g, 23.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30 내지 45분 동안 환류시키고, 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)와 수성 시트르산 용액 (pH 2, 300 mL)으로 분배하였다. 에틸 아세테이트층을 물 (200 mL) 및 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 40+M 카트리지를 갖는 바이오티지 기기 (일반적 상세사항에 대해서는 상기 참조)를 사용하여 100% 디클로로메탄으로부터 100% 에틸 아세테이트로의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 증발시켜 표제 화합물 838 mg (85%)을 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 398 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.27분.

[1114]

[1115] 실시예 276
 ((2S, 4R)-에틸 4-클로로-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (다수 이성질체) 및 (2S, 4S)-에틸 4-클로로-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (소수 이성질체)

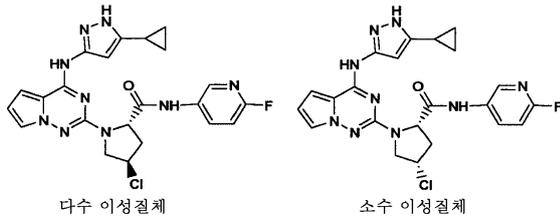


[1116]

[1117] 무수 피리딘 (7 mL) 중의 실시예 275로부터의 화합물 (525 mg, 1.32 mmol)을 질소 하에 0°C로 냉각시키고, 30분 동안 메탄술폰일 클로라이드 (0.75 mL, 9.70 mmol)로 서서히 처리하였다. 반응물을 밤새 실온으로 가온시키고, 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (165 mL), 물 (45 mL) 및 염수 (30 mL)로 분배하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 진공에서 증발시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 무수 디클로로메탄 (8 mL) 중에 용해시키고, 50 mL의 가압 용기로 옮기고, 질소로 플라싱하고, 테트라부틸암모늄 시아니드 (2.00 g, 7.46 mmol)로 처리하였다. 반응물을 50°C에서 1.5시간 동안 가열하고, 질소 스트림 하에 대부분의 용매를 제거하고, 이어서 무수 DMF (4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85°C에서 17시간 동안 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL), 물 (60 mL) 및 염수 (30 mL)로 분배하였다. 유기층을 물 (5 x 60 mL) 및 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 THF 중에 용해시키고, 진공에서 증발시키고, 고진공 하에 건조시켜, 조 표제 화합물의 대략 2.5:1 혼합물 약 1 g을 수득하였고, 이를 분리하지 않고 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 416, 418 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.72 (소수) 및 2.83 (다수)분.

[1118]

[1119] 실시예 277
 (2S, 4R)-4-클로로-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 (다수 이성질체) 및 (2S, 4S)-4-클로로-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드 (소수 이성질체)



[1120]

[1121]

질소 하에 0°C에서 무수 THF (45 mL) 중의 2-플루오로-5-아미노피리딘 (1.70 g, 15.1 mmol)의 저온 용액을 염화이소프로필마그네슘 (THF 중 2.0 M; 7.3 mL, 14.6 mmol)로 교반하며 서서히 처리하였다. 10 내지 15분 후, 이 용액을 실시예 276의 모든 조 물질 (이론치 1.32 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 75분 동안 교반하였다. 메탄올 (15 mL) 중의 TFA (1.40 mL)의 저온 용액을 첨가하고, 이어서 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 23% 용매 B 내지 90% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.34분, 소수 이성질체; ret. t. = 10.05분, 다수 이성질체)을, 상기한 일반적 방법에 따라 워터스 오아시스® MCX 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (이들의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 277의 표제 화합물 170.2 mg (26.8 %, 다수 이성질체) 및 96.5 mg (15.2%, 소수 이성질체)을 고체로서 수득하였다.

(다수 이성질체) MS: 482, 484

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.60 min.; HPLC (방법 E) ret. t. = 14.45 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.52-6.50 (m, 1H), 6.32 (brs, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H). (소수 이성질체); MS: 482, 484 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.50 min.; HPLC (방법 E) ret. t. = 13.55 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 2.8, 9.0 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.97 (d, 1H, J = 12.2 Hz), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.66 (d, 1H, J = 14.4 Hz), 1.83-1.76 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.62-0.56 (m, 1H).

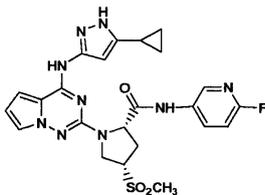
[1122]

[1123]

실시예 278

[1124]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(메틸술포닐)피롤리딘-2-카르복사미드



[1125]

[1126]

실시예 277로부터의 다수 생성물 (51.9 mg, 0.108 mmol) 및 메탄술포산 나트륨 염 (367 mg, 3.6 mmol)을 무수 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 0.5 내지 2.0 mL의 마이크로파 바이알 내에 넣고, 질소로 플라싱하고, 캡핑하였다. 반응물을 바이오티지 이니시에이터 마이크로웨이브(Biotage Initiator Microwave) 유닛 내에서 130 내지 140°C에서 3 내지 4시간 동안 가열하고, 이어서 실온에서 70시간 동안 방치시켰다. 반응 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 20% 용매 B 내지 92% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 8.07분)을 건조물로 증발시켜 표제 화합물 10.1 mg (18%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 526 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.03 min.;

HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 14.27 min; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (brs, 1H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.73-6.69 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.94-2.81 (m, 2H), 1.82-1.74 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

[1127]

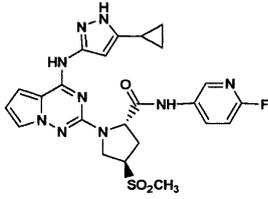
[1128]

실시예 279

[1129]

(2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리

딘-3-일)-4-(메틸술폰닐)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1130]

[1131]

실시에 277로부터의 소수 생성물 (63.0 mg, 0.131 mmol) 및 메탄술폰산 나트륨 염 (265 mg, 2.6 mmol)을 무수 DMF (1.3 mL) 중에 용해시키고, 실시에 278에 기재된 방법을 이용하여 고체로서의 표제 화합물 3.3 mg (5%)로 전환시켰다.

MS: 526 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.11 min.;

HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 14.87 min;

500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (brs, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H),

7.03-6.95 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 1H) 6.25 (brs, 1H), 5.00-4.94 (m,

1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-

2.63 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 0.95-0.86 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).

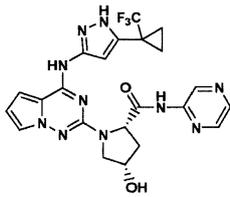
[1132]

[1133]

실시에 280

[1134]

(2S,4S)-4-히드록시-N-(피라진-2-일)-1-(4-(5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1135]

[1136]

5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628- 4660]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조됨)을 사용하고, 실시에 193A, 실시에 257, 258 및 259에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 515 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.41 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함

) ret. t. = 15.08 min; 500 MHz ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 12.74 (brs, 1H), 10.46

(brs, 1H), 9.97 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.44 (brs, 1H), 7.14 (brs, 1H),

6.81 (brs, 1H), 6.44 (brs, 1H), 5.22 (brs, 1H), 4.62 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 4.42-4.37 (m,

1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.13 (d, 1H, J = 13.1 Hz), 1.37-1.18 (m,

4H).

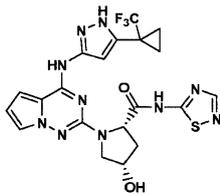
[1137]

[1138]

실시에 281

[1139]

(2S,4S)-4-히드록시-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)-1-(4-(5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1140]

[1141]

5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조됨)을 사용하고, 실시에 193A, 실시에 257, 258 및 256에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 521 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.54 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함)
ret. t. = 15.43 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42 (brs, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.63 (brs, 1H), 6.52 (brs, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 2.66-2.53 (m, 1H), 2.36 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.45-1.32 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H).

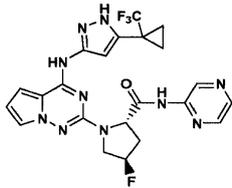
[1142]

[1143]

[1144]

실시예 282

(2S, 4R)-4-플루오로-N-(피라진-2-일)-1-(4-(5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1145]

[1146]

5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628- 4660]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조됨)을 사용하고, 실시예 193A, 실시예 264, 265 및 266에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 517 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.71 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함)
ret. t. = 17.67 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 1H), 7.38 (brs, 1H), 6.90-6.72 (m, 2H), 6.50 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.33-4.17 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.51-2.33 (m, 1H), 1.41-1.14 (m, 4H).

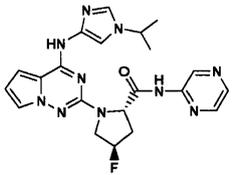
[1147]

[1148]

[1149]

실시예 283

(2S, 4R)-4-플루오로-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1150]

[1151]

실시예 228B로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 264, 265 및 266에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 451 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.81 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.15 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.34 (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.89-4.84 (m, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 3.98 (ddd, 1H, J = 3.4, 12.8, 36.3 Hz), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 1H), 1.52 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.49 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

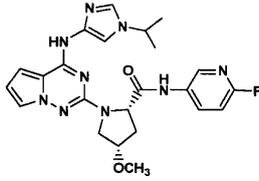
[1152]

[1153]

[1154]

실시예 284

(2S, 4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복스아미드



[1155]

[1156] 실시예 228B로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 252, 253 및 254에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

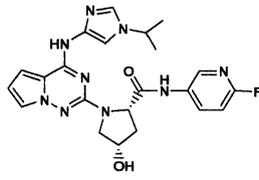
MS: 480 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.93 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.78 min; 500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 3.4, 8.9 Hz), 6.67-6.64 (m, 1H), 6.52 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 4.73 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H, J = 1.8, 11.9 Hz), 3.64 (dd, 1H, J = 4.0, 11.9), 3.36 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.50 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.46 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

[1157]

[1158] 실시예 285

[1159] (2S, 4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-1-(4-(1-이소프로필-1H-이미다졸-4-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1160]

[1161] 실시예 228B로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 257, 258 및 260에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

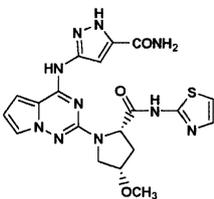
MS: 466 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.68 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 13.34 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.85 (brs, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 4.72 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.34(d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.43 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.40 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

[1162]

[1163] 실시예 286

[1164] 3-(2-((2S, 4S)-4-메톡시-2-(티아졸-2-일카르바모일)피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)-1H-피라졸-5-카르복사미드



[1165]

[1166] 실시예 166C로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 252, 253 및 256에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

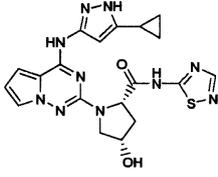
MS: 469 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.16 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 20분 구배를 사용함) ret. t. = 10.47 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (brs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H).

[1167]

[1168] 실시예 287

[1169] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1170]

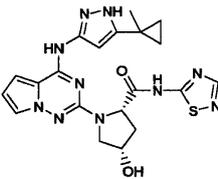
[1171] 실시예 208B로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 259에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 453 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.02 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 12.97 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.17 (brs, 1H), 4.92 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.35 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

[1172]

[1173] 실시예 288

[1174] (2S,4S)-4-히드록시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1175]

[1176] 실시예 258로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 259에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

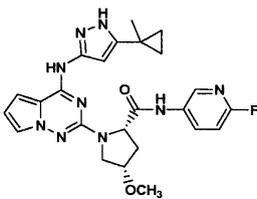
MS: 467

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.38 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 14.13 min; HR/MS, obs 467.1708; calcd 467.1726; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.26 (brs, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.60-4.53 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.38 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 1.41 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

[1177]

[1178] 실시예 289

[1179] (2S,4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-메톡시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1180]

[1181] 실시예 194A로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 252, 253 및 254에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

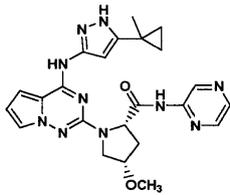
MS: 492 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.49 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.77 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.9, 8.7 Hz), 6.87 (brs, 1H), 6.50 (brs, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.73 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.75-0.67 (m, 2H).

[1182]

[1183] 실시예 290

[1184] (2S, 4S)-4-메톡시-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(피라진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1185]

[1186] 실시예 194A로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 252, 253 및 255에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

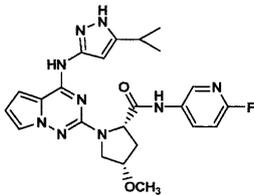
MS: 475 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.39 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.83 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.51 (brs, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.76 (d, 1H, J = 10.1 Hz), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H, J = 3.8, 11.7 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H).

[1187]

[1188] 실시예 291

[1189] (2S, 4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(5-이소프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-카르복스아미드



[1190]

[1191] 5-이소프로필-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조됨)을 사용하고, 실시예 193A, 실시예 252, 253 및 254에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

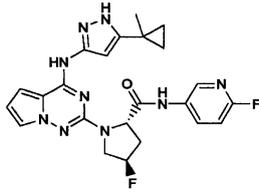
MS: 480 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.46 min.; HPLC

(방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.13 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 2H), 4.75 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.58 (d, 1H, J = 13.4 Hz), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.23 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.19 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

[1192]

[1193] 실시예 292

[1194] (2S, 4R)-4-플루오로-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1195]

[1196] 실시예 266에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

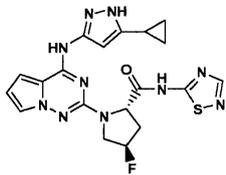
MS: 480 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.54 min.;

HPLC (방법 F) ret. t. = 17.64 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 2.8, 8.8 Hz), 6.86 (brs, 1H), 6.49 (brs, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

[1197]

[1198] 실시예 293

[1199] (2S, 4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1200]

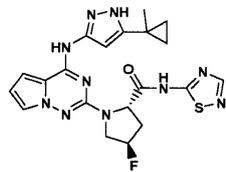
[1201] 실시예 203A로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 256에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

MS: 455 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.46 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.24 min; 500 MHz ¹H NMR (d6-DMSO) δ 13.15 (brs, 1H), 12.07 (brs, 1H), 10.26 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.47 (d, 1H, J = 53.1 Hz), 4.96-4.81 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 0.99-0.83 (m, 2H), 0.80-0.66 (m, 2H).

[1202]

[1203] 실시예 294

[1204] (2S, 4R)-4-플루오로-1-(4-(5-(1-메틸시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1205]

[1206] 실시예 265로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 256에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

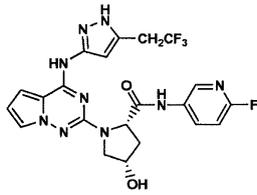
MS: 469

(M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.44 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 17.69 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.25 (brs, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 53.4 Hz), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H, J = 12.8, 23.5 Hz), 4.02-3.86 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.04-0.94 (m, 2H), 0.85-0.76 (m, 2H).

[1207]

[1208] 실시예 295

[1209] (2S,4S)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-히드록시-1-(4-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1210]

[1211] 5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-아민 (문헌 [J. Med. Chem., 2001, 44(26), 4628-4660]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 제조됨)을 사용하고, 실시예 193A, 실시예 257, 258 및 260에 기재된 것과 유사한 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

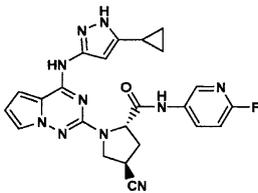
MS: 506 (M+H)⁺, LC/MS ret. t =

2.34 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 14.65 min.; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H, J = 2.5, 4.3 Hz), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).

[1212]

[1213] 실시예 296

[1214] (2S,4R)-4-시아노-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1215]

[1216] (2S,4R)-4-시아노피롤리딘-2-카르복실산 히드록로라이드 (아나스펙(Anaspec)으로부터 구입한 (2S,4R)-1-(tert-부톡시카르보닐)-4-시아노피롤리딘-2-카르복실산으로부터 제조되고, 디옥산 중 4 N HCl을 사용하여 탈보호됨) 및 실시예 1C로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 179 (단, 155°C 대신에 130°C에서) 및 실시예 202에 기재된 것과 관련된 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다.

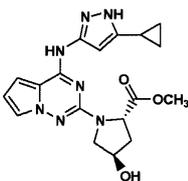
MS: 473 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.31 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.47 min.; IR (KBr) 2251 cm⁻¹; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 3.1, 8.9 Hz), 6.89 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.72-0.60 (m, 2H).

[1217]

[1218] 실시예 297

[1219] (2S,4R)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트



[1220]

[1221] 무수 메탄올 (800 mL)을 교반하고, 0°C로 냉각시키고, 15분 동안 아세틸 클로라이드 (15.4 mL, 217 mmol)로 서서히 처리하였다. 이 용액을 0°C에서 15분 동안, 실온에서 2 내지 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 216A로부터의 물질 (8.00 g, 21.7 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 반응 혼합물을 진공에서

증발시키고, 에틸 아세테이트 (1500 mL)와 포화 수성 중탄산나트륨 용액 (200 mL)으로 분배하였다. 유기층을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 진공에서 증발시키고, 잔류물을 염화 메틸렌 (300 mL) 및 메탄올 (50 mL)로 처리하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물 2.40 g (26%)을 수득하였다. 여액을 플래쉬 65M 카트리지를 갖는 바이오티지 기기 (일반적 상세 사항에 대해서는 상기 참조)를 사용하여 100% 디클로로메탄 내지 10% 디클로로메탄 중 메탄올의 구배를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 진공에서 증발시켜 추가의 표제 화합물 4.77 g (51%)을 고체로서 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다.

MS: 384 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.91 min; HPLC

(방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 12.32 min; 500

MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.35 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.51-6.40 (m, 2H), 4.80-

4.72 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 4H), 2.42-2.34 (m,

1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.08-0.71 (m, 4H).

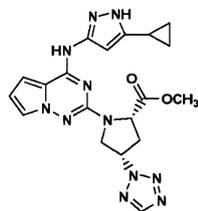
[1222]

[1223]

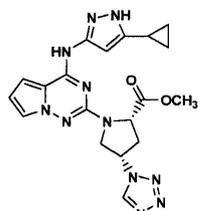
실시예 298

[1224]

(2S,4S)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(2H-테트라졸-2-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (다수 이성질체) 및 (2S,4S)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(1H-테트라졸-1-일)피롤리딘-2-카르복실레이트 (소수 이성질체)



다수 이성질체



소수 이성질체

[1225]

[1226]

질소 하에 실온에서 무수 THF (4.5 mL) 중의 실시예 297로부터의 화합물 (212.0 mg, 0.553 mmol), 트리페닐포스핀 (662.0 mg, 2.524 mmol) 및 1H-테트라졸 (196.7 mg, 2.81 mmol)의 현탁액을 교반하고, 2 내지 3분 동안 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (475 μL, 2.41 mmol)로 서서히 처리하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물 (70 μL)로 켄칭시키고, 메탄올 (12 mL)로 희석하였다. 이어서, 반응 혼합물을 제조용 HPLC (11분 동안 22% 용매 B 내지 85% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 다수 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 9.02분)을, 상기한 일반적 방법에 따라 2 그램 (20 cc)의 페노메넥스 스트라타-XL-C 추출 카트리지를 사용하여 표제 화합물 (다수 이성질체) (그의 유리 염기로서 수득됨)로 진행시켜 순수한 실시예 298의 표제 화합물 (다수 이성질체) 82.6 mg (34%)을 고체로서 수득하였다. 소수 이성질체 (ret. t. = 8.15분)를 유사하게 수득할 수 있었다. 다수 이성질체에 대한 데이터:

MS: 436 (M+H)⁺,

LC/MS ret. t = 2.13 min.; (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함

) ret. t. = 15.20 min.; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.38 (s,

1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.31 (brs, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 4.91 (dd, 1H,

J = 3.5, 9.3 Hz), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.23-3.17 (m,

1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.04-0.96 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H).

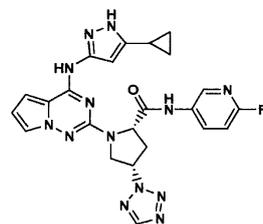
[1227]

[1228]

실시예 299

[1229]

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(2H-테트라졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1230]

[1231] 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 298로부터의 다수 이성질체 (46.4 mg, 0.107 mmol)를 실시예 299의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (46.4 mg, 84%).

MS: 516 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.05

min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.01 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (dd, 1H, J = 2.7, 8.9 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.28 (brs, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H, J = 2.7, 10.1 Hz), 4.62 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

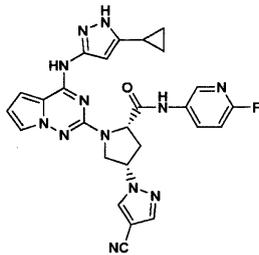
[1232]

[1233] 실시예 300

[1234]

(2S, 4S)-4-(4-시아노-1H-피라졸-1-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

[1235]



[1236]

실시예 298의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 217의 화합물 (60.0 mg, 0.129 mmol) 및 4-시아노피라졸 (48.2 mg, 0.518 mmol)을 실시예 300의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (11.5 mg, 16.5%).

MS: 539 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.22 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다

30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.74 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.91 (brs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, J = 3.0, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 6.52 (dd, 1H, J = 2.4, 4.6 Hz), 6.24 (brs, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.83-4.78 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61-0.55 (m, 1H).

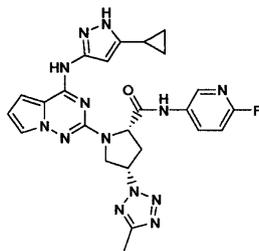
[1237]

[1238] 실시예 301

[1239]

(2S, 4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(5-메틸-2H-테트라졸-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드

[1240]



[1241]

실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (110.0 mg, 0.287 mmol) 및 5-메틸-1H-테트라졸 (96.0 mg, 1.15 mmol)을 실시예 301의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (8.5 mg, 5.6%).

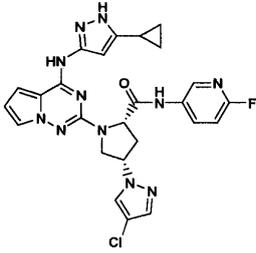
MS: 530 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.21 min.; HPLC (

방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.58 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H, J = 2.8, 8.9 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 6.53 (dd, 1H, J = 2.6, 4.4 Hz), 6.25 (brs, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.58 (d, 1H, J = 11.9 Hz), 4.28 (dd, 1H, J = 5.6, 12.0 Hz), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 1H).

[1242]

[1243] 실시예 302

[1244] (2S, 4S)-4-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1245]

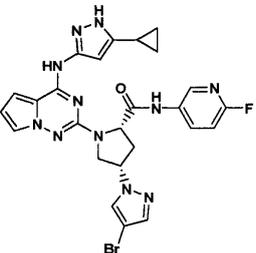
[1246] 실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (75.0 mg, 0.196 mmol) 및 4-클로로피라졸 (68.6 mg, 0.666 mmol)을 실시예 302의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (29.0 mg, 27%).

MS: 548, 550 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.421 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 18.07 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.29 (brs, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.22-4.16 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H).

[1247]

[1248] 실시예 303

[1249] (2S, 4S)-4-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1250]

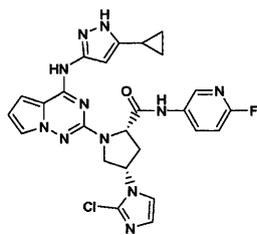
[1251] 실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (61.9 mg, 0.162 mmol) 및 4-브로모피라졸 (81.6 mg, 0.555 mmol)을 실시예 303의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (29.7 mg, 31%).

MS: 592, 594 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 2.42 min.; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 18.16 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.232-4.17 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.63-0.57 (m, 1H).

[1252]

[1253] 실시예 304

[1254] (2S, 4S)-4-(2-클로로-1H-이미다졸-1-일)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1255]

[1256] 실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (61.9 mg, 0.162 mmol) 및 2-클로로이미다졸 (57.0 mg, 0.5515 mmol)을 실시예 304의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (14.0 mg, 16%). MS: 548, 550 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.18분; HPLC (방법 A, 15분 구배보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.16분.

[1257] 실시예 305

[1258] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드

[1259]

[1260] 실시예 298의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (59.4 mg, 0.155 mmol) 및 1H-1,2,3-트리아졸 (50.4 mg, 0.73 mmol)을 다수의 [4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일); 36.3 mg; 54%] 및 소수의 [(4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일); 17.3 mg; 26%] 트리아졸 메틸 에스테르 위치이성질체의 혼합물로 전환시켰고, 이를 제조용 HPLC (11분 동안 25% 용매 B 내지 95% 용매 B 사용)에 의해 분리하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획 (ret. t. = 7.59분, 소수 이성질체; ret. t. = 8.90분, 다수 이성질체)을, 상기한 일반적 방법에 따라 워터스 오아시스[®] MCX 추출 카트리지를 사용하여 이들의 상응하는 유리 염기로 진행시켰다. 이어서, 실시예 254에 관련된 절차를 이용하여 다수 이성질체 (32.0 mg, 0.074 mmol)를 실시예 305의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (29.0 mg, 76%). MS: 515 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.26분; HPLC (방법 A) ret. t. = 10.22분.

[1261] 실시예 306

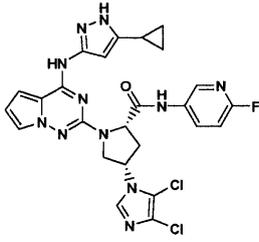
[1262] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피롤리딘-2-카르복사미드

[1263]

[1264] 실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (64.5 mg, 0.168 mmol) 및 1,2,4-트리아졸 (53.1 mg, 0.769 mmol)을 실시예 306의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (29.7 mg, 44%). MS: 515 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.12분; HPLC (방법) ret. t. = 8.85분.

[1265] 실시예 307

[1266] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(4,5-디클로로-1H-이미다졸-1-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1267]

[1268]

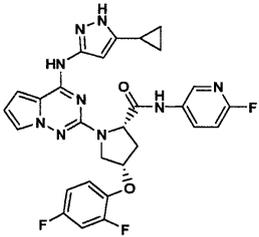
실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (102.0 mg, 0.266 mmol) 및 4,5-디클로로이미다졸 (184.0 mg, 1.343 mmol)을 실시예 307의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (21.9 mg, 14%). MS: 582, 584 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.58분; HPLC (방법 C, 20분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 17.20분

[1269]

실시예 308

[1270]

(2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1271]

[1272]

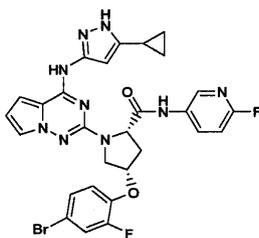
실시예 298 및 실시예 254의 것과 관련된 절차를 이용하여, 실시예 297의 화합물 (204.0 mg, 0.532 mmol) 및 2,4-디플루오로페놀 (150 μ l, 1.57 mmol)을 실시예 307의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (38.7 mg, 19%). MS: 576 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.75분; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 19.94분.

[1273]

실시예 309

[1274]

(2S,4S)-4-(4-브로모-2-플루오로페녹시)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1275]

[1276]

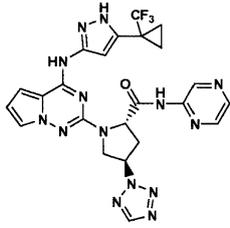
실시예 298에 관련된 절차를 이용하여, 실시예 217의 화합물 (39.8 mg, 0.860 mmol) 및 4-브로모-2-플루오로페놀 (35 μ l, 0.320 mmol)을 실시예 309의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (24.0 mg, 44%). MS: 636, 638 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.85분; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 21.35분.

[1277]

실시예 310

[1278]

(2S,4R)-N-(피라진-2-일)-4-(2H-테트라졸-2-일)-1-(4-(5-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)피롤리딘-2-카르복스아미드



[1279]

[1280]

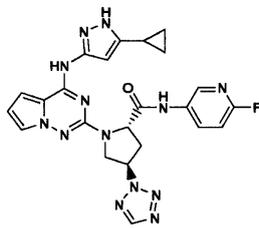
실시예 298에 관련된 절차를 이용하여, 실시예 280의 화합물 (48.2 mg, 0.094 mmol) 및 1H-테트라졸 (46.8 mg, 0.667 mmol)을 실시예 310의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (7.3 mg, 13.7%). MS: 567 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.45분; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 25.18분.

[1281]

실시예 311

[1282]

(2S,4R)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-4-(2H-테트라졸-2-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1283]

[1284]

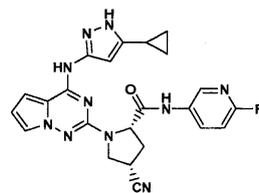
실시예 298에 관련된 절차를 이용하여, 실시예 208의 화합물 (30.0 mg, 0.065 mmol) 및 1H-테트라졸 (38.0 mg, 0.542 mmol)을 실시예 311의 표제 화합물로 전환시켰다 (고체로서 수득됨) (15.8 mg, 47.4%). MS: 516 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.20분; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 16.38분.

[1285]

실시예 312

[1286]

(2S,4S)-4-시아노-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1287]

[1288]

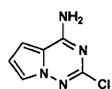
(2S,4S)-4-시아노피롤리딘-2-카르복실산, 트리플루오로아세트산 염 (그의 상응하는 메틸 에스테르의 표준 가수분해에 의해 제조됨, 문헌 [J. Med. Chem., 1988, 31, 875-885] 참조) 및 실시예 1C로부터의 화합물을 사용하고, 실시예 252 및 271에 기재된 것과 관련된 절차에 따라, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다. MS: 473 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.00분; HPLC (방법 A, 15분 구배 보다 30분 구배를 사용함) ret. t. = 15.47분.

[1289]

실시예 313

[1290]

2-클로로피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민



[1291]

[1292]

이소프로필 알콜 (50 mL) 중의 실시예 1B로부터의 화합물 (2.83 g, 15.1 mmol)의 현탁액에 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 (13.0 mL, 61.6 mmol), 그 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.8 mL, 16.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였고, 그 동안 고체가 침전되었다. 혼합물을 45분 동안 -20°C로 냉각시키고, 여과하고, 저온 이소프로필 알콜 (30 mL)로 세척하였다. 진공에서 밤새 건조시킨 후, 순수한 표제 화합

물 2.43 g (95%)을 고체로서 수득하였다.

MS: 169, 171 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.65 min.;

500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.98-5.71 (brs, 2H).

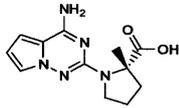
[1293]

[1294]

실시예 314

[1295]

(S)-1-(4-아미노피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[1296]

[1297]

질소 하에 화염 건조된 100 mL의 가압 용기에 (S)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산 (4.98 g, 38.6 mmol), 칼륨 tert-부톡시드 (4.28 g, 38.1 mmol) 및 무수 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) 11 mL를 첨가하였다. 이어서, N,N-디이소프로필에틸아민 (1.60 mL, 9.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 질소로 플러싱하고, 자기 교반하고, 거의 모든 고체가 용해될 때까지 음과파쇄하였다. 이어서, 실시예 313으로부터의 화합물 (900.0 mg, 5.32 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 질소로 플러싱하고, 63시간 동안 155°C로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 N 수성 HCl (42.0 mL)로 처리하고, 부분적으로 진공에서 농축시키고, 이어서 제조용 HPLC (10분 동안 12% 용매 B 내지 80% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 농축시켜 표제 화합물 1.05 g (52%)을 고체 (TFA 염)로서 수득하였다.

MS:

262 (M+H)⁺, LC/MS ret. t = 1.74 min; 500 MHz ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.52-7.49 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.21 (m, 3H), 1.73 (s, 3H).

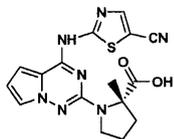
[1298]

[1299]

실시예 315

[1300]

(S)-1-(4-(5-시아노티아졸-2-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복실산



[1301]

[1302]

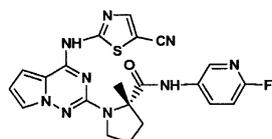
실시예 314로부터의 화합물 (201.7 mg, 0.538 mmol)을 무수 THF (4.0 mL) 중에 용해시키고, 질소 하에 수소화나트륨 (109.0 mg, 4.54 mmol)으로 교반하며 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 2-클로로-5-시아노티아졸 (127.0 mg, 0.878 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 17.5시간 후, 추가의 수소화나트륨 (282 mg, 11.8 mmol) 및 2-클로로-5-시아노티아졸 (165.0 mg, 1.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 (8 mL) 중의 트리플루오로아세트산 (800 μl)의 저온 용액으로 처리하고, 이어서 제조용 HPLC (10분 동안 15% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 농축시켜 표제 화합물 107 mg (41%)을 고체 (TFA 염)로서 수득하였고, 이를 하기하는 바와 같이 직접 사용하였다. MS: 370 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 1.86분.

[1303]

실시예 316

[1304]

(S)-1-(4-(5-시아노티아졸-2-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-N-(6-플루오로피리딘-3-일)-2-메틸피롤리딘-2-카르복스아미드



[1305]

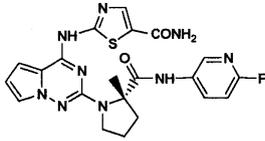
[1306]

실시예 271에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하되, 단 NMP 대신에 DMSO를 용매로서 사용하여, 실시예 315으로부터의 화합물 (46.6 mg, 0.096 mmol)을 실시예 316의 표제 화합물 (20 mg, 36%, TFA 염)로 전환시키고, 제조

용 HPLC 분획을 진공에서 농축시켰다. MS: 464 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.84분.

[1307] 실시예 317

[1308] (S)-2-(2-(2-(6-플루오로피리딘-3-일카르바모일)-2-메틸피롤리딘-1-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-일아미노)티아졸-5-카르복사미드

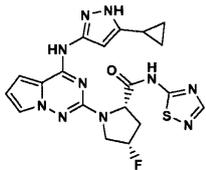


[1309]

[1310] 실시예 316으로부터의 화합물 (20 mg, DMSO 중 0.035 mmol (3 mL))의 자기 교반 용액을 10 N 수성 수산화나트륨 (200 μ l), 30% 과산화수소 (200 μ l), 물 (400 μ l), 및 추가의 30% 과산화수소 (200 μ l)로 순차적으로 처리하였다. 혼합물을 60°C에서 15분 동안 가열하고, 냉각시키고, 메탄올 (5 mL) 중의 빙상 아세트산 (160 mg)의 용액으로 처리하고, 이어서 제조용 HPLC (10분 동안 16% 용매 B 내지 100% 용매 B 사용)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 목적 분획을 농축시켜 표제 화합물 7.7 mg (37%)을 고체 (TFA 염)로서 수득하였다. MS: 482 (M+H)⁺, LC/MS ret. t. = 2.43분; HPLC (방법 F) ret. t. = 14.25분.

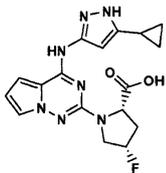
[1311] 실시예 318

[1312] (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드



[1313]

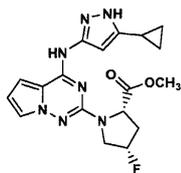
[1314] 318A. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산



[1315]

[1316] (2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 히드록로라이드 (3.39 g, 20.0 mmol)를 NMP (25 mL) 중에 현탁시키고, 여기에 5 M NaOH (4.00 mL, 20.0 mmol), 그 후 DIPEA (1.92 mL, 11.0 mmol) 및 2-클로로-N-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-4-아민 (1.37 g, 5.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 135°C로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물 (500 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 250 mL)로 세척하였다. 유기층을 폐기하고, 수성층을 1 N HCl에 의해 pH 2 내지 3으로 조정하고, EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수 (250 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 물 (500 mL)과 함께 격렬하게 진탕시키고, 침전물을 진공 여과에 의해 제거하였다. 고체를 다시 물 (150 mL)과 함께 격렬하게 진탕시키고, 진공 여과에 의해 건조시켜, 약간 불순한 화합물 318A (974 mg, 52%)를 수득하였다. 화합물 318A는 분석용 HPLC 체류 시간 = 1.73분 (워터스 X브릿지 4.6 x 50 mm, 5분 동안 10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 5 내지 95% 수성 아세토니트릴)이고, LC/MS M⁺ + 1 = 372였다.

[1317] 318B. (2S,4S)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트



[1318]

[1319]

약간 불순한 (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실산 (900 mg, 대략 2.19 mmol)을 MeOH (22 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 아세트 클로라이드 (1.56 mL, 21.9 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 수 분 동안 교반한 후, 실온으로 가온시켰다. 16시간 후, 반응물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (300 mL), 물 (300 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 화합물을 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (0 내지 50% 90:10:1 [CH₂Cl₂/MeOH/농축 NH₄OH]/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 화합물 318B (564 mg, 66%)를 수득하였다. 화합물 318B는 분석용 HPLC 체류 시간 = 1.93 분 (워터스 X브릿지 4.6 x 50 mm, 5분 동안 10 mM 아세트산암모늄을 함유하는 5 내지 95% 수성 아세토니트릴)이고, LC/MS M⁺ + 1 = 386이었다.

[1320]

318C. (2S,4S)-1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로-N-(1,2,4-티아디아졸-5-일)피롤리딘-2-카르복사미드

[1321]

1,2,4-티아디아졸-5-아민 (656 mg, 6.49 mmol)을 1,2-디메톡시에탄 (30 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. 브롬화메틸마그네슘 (디에틸 에테르 중 3.0 M, 2.16 mL, 6.49 mmol)을 서서히 첨가하고, 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, (2S,4S)-메틸 1-(4-(5-시클로프로필-1H-피라졸-3-일아미노)피롤로[1,2-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르복실레이트 (250 mg, 0.649 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 80°C로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 반응물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공에서 농축시켰다. MeOH로부터 재결정화시켜 표제 화합물 (90 mg, 30%)을 수득하였고, 이는 분석용 HPLC 체류 시간 = 3.02분 (페노메넥스 루나 4.6 x 50 mm, 5분 동안 0.1% TFA를 함유하는 10 내지 90% 수성 MeOH)이고, LC/MS M⁺ + 1 = 455였다.