



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년02월05일
(11) 등록번호 10-2073797
(24) 등록일자 2020년01월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/5025 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7002250
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월20일
심사청구일자 2017년05월12일
- (85) 번역문제출일자 2017년01월24일
- (65) 공개번호 10-2017-0023156
- (43) 공개일자 2017년03월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/061393
- (87) 국제공개번호 WO 2016/007185
국제공개일자 2016년01월14일
- (30) 우선권주장
62/021,421 2014년07월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2013177668 A1
WO2013113097 A1

- (73) 특허권자
지양수 웬그루이 메디슨 컴퍼니 리미티드
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤륜산 로드
- (72) 발명자
리우 동
미국 뉴저지 07920 바스킹 럿지 엘더 라인 78
장 민셩
미국 뉴저지 07059 그린브룩 슈어만 테라스 31
휴 키유
중국 201203 상하이 푸둥 디스트릭트 킵퉁 로드 618 농 빌딩 24 룸 1001
- (74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 37 항

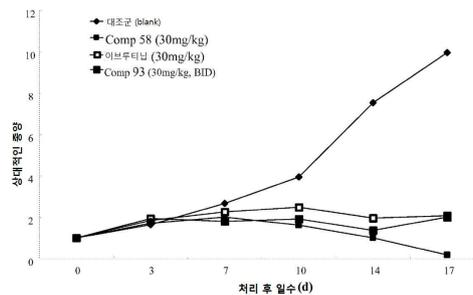
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 단백질 키나제 저해제로서의 아미노피리다지논 화합물

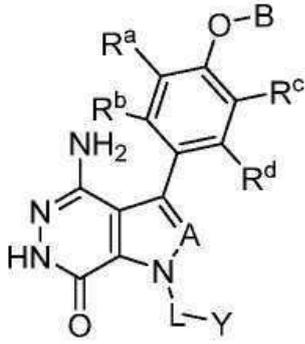
(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 B 세포 림프종 및 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 및 다발성 경화증과 같 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



은 자가면역 질환을 포함하는 인간 암의 치료적 치료를 위한 이들의 용도를 제공한다.



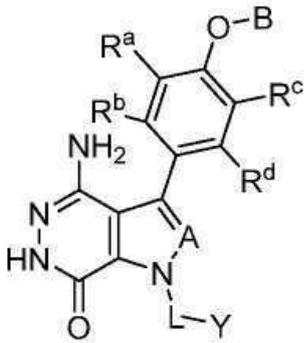
[화학식 I]

명세서

청구범위

청구항 1

호변이성질체(tautomer), 회전이성질체(rotamer), 기하이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 거울상이성질체를 포함하는 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



[화학식 I]

상기 식에서, A는 CR⁰ 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R⁰은 수소, 할로젠 및 C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, C₁₋₆알킬, 및 C₁₋₆알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

B는 수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₁₀헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂아릴, 및 C₅₋₁₀헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

L은 C₁₋₆알킬렌, 또는 부재하는 것이고; 및

Y는 C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₁₀헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂아릴, 및 C₅₋₁₀헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 B가 페닐인 경우, B는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, -NR^{1,2}, -C(O)R³, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁵, 및 -S(O)₂R⁶로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원(member)으로 치환 또는 비치환되고; 상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)NHR⁹, 및 -S(O)₂R¹⁰로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₃₋₁₀헤테로시클로알킬, C₆₋₁₂아릴, 및 C₅₋₁₂헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 Y가 피페리디닐, 페닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 아제티디닐, 또는 피롤리디닐이고, Y는 할로젠, -CN, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -S(O)₂R¹³, 및 -NHS(O)₂R¹⁴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환 또는 비치환된 것이고; 및 상기 R¹¹, R¹², R¹³, 및 R¹⁴는 독립적으로 C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₂₋₆알케닐, C₃₋₈시클로알케닐, 및 C₂₋₆알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐 기는, 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆할로알콕시, 히드록시, 옥소, C₁₋₆아실, 시아노, 니트로, 및 아미노기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환되는 것인

화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 A는 CH, CF, CCl 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 하나 이상은 수소, F, Cl, 및 메톡실로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 R^a, R^b, R^c 및 R^d는 수소인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₂아릴인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 비치환 또는 치환된 페닐인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 8

삭제

청구항 9

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 F, Cl, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환된 페닐인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 두 개의 F로 치환된 페닐인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 11

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 두 개의 Cl로 치환된 페닐인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 B는 하나의 Cl 및 하나의 F로 치환된 페닐인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 13

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 L은 부재하는 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 14

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 L은 메틸렌인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 15

삭제

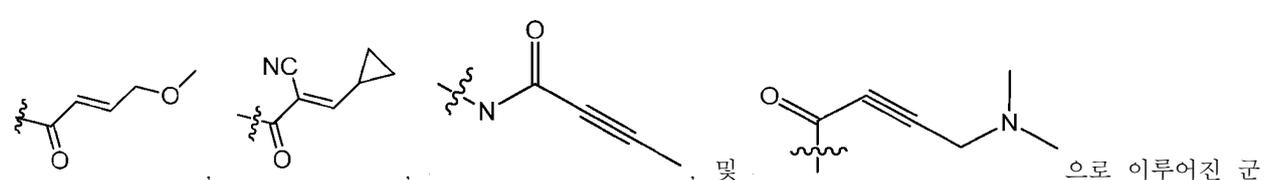
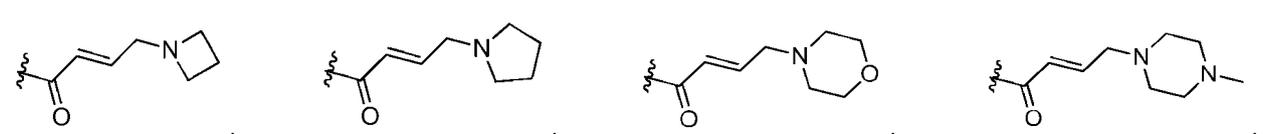
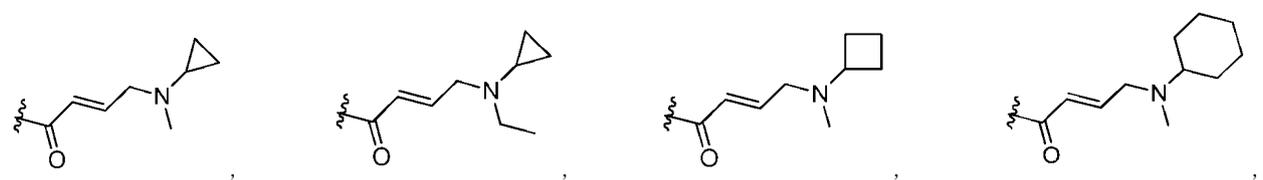
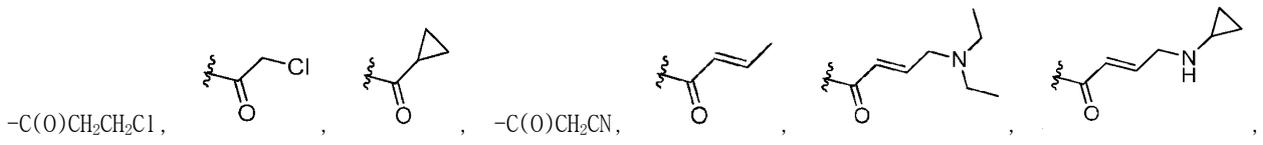
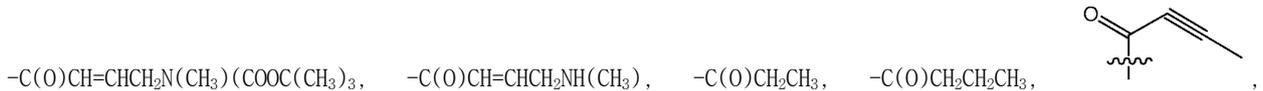
청구항 16

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 Y는 할로젠, $-CN$, $-C(O)R^{11}$, $-NHC(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{13}$, 및 $-NHS(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환된 것이고; 및

상기 R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{14} 는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C_{1-6} 알킬, 비치환 또는 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 C_{2-6} 알케닐, 비치환 또는 치환된 C_{3-8} 시클로알케닐, 및 비치환 또는 치환된 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 17

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 Y는 F, CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$,



으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 18

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 화합물은 S-형태보다 R-형태를 더 많이 갖는 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

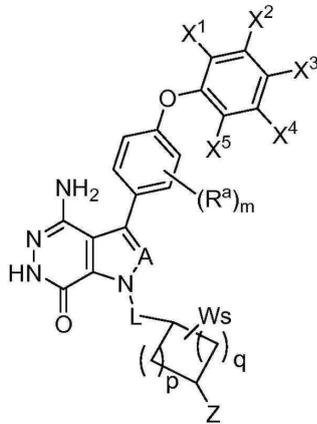
청구항 19

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 화합물은 R-형태보다 S-형태를 더 많이 갖는 것인 화합물, 약학적으로 허용가

능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 20

호변이성질체, 회전이성질체, 기하이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 거울상이성질체를 포함하는 화학식 II의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



[화학식 II]

상기 식에서, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 X^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, 및 $-S(O)_2R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-10} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 아릴, 및 C_{5-12} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^a 는 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

W는 할로젠, 히드록시, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 두 개의 W는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 결합하여 C_{3-12} 시클로알킬, 3 내지 12-원(membered) 헤테로시클릭, C_{6-12} 아릴, 또는 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성할 수 있는 것이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 1, 2, 또는 3이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

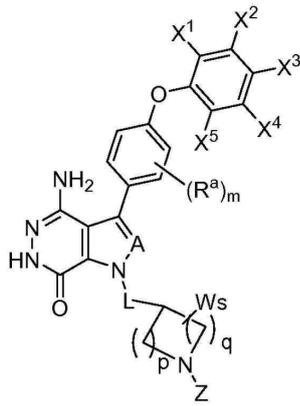
s는 0, 1, 2, 또는 3이고; 및

Z는 $-NHC(O)R^{12}$ 및 $-NHS(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐 기는, 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 히드록시, 옥소, C_{1-6} 아실, 시아노, 니트로, 및 아미노기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된다.

청구항 21

호변이성질체, 회전이성질체, 기하이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 거울상이성질체를 포함하는 화학식 III의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



[화학식 III]

상기 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 X^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, 및 $-S(O)_2R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-10} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 아릴, 및 C_{5-12} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^a 는 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

W는 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 두 개의 W는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 결합하여 C_{3-12} 시클로알킬, 3 내지 12-원 헤테로시클릭, C_{6-12} 아릴, 또는 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성할 수 있는 것이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 1, 2, 또는 3이고;

q는 0, 1, 또는 2이고;

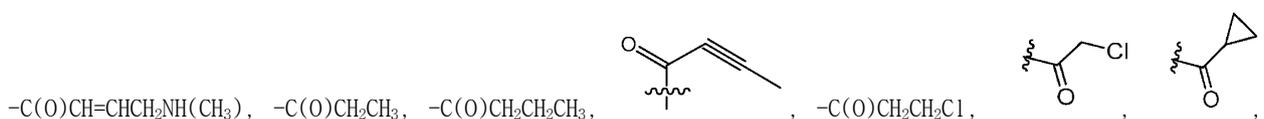
s는 0, 1, 2, 또는 3이고; 및

Z는 CN, $-C(O)R^{11}$, 및 $-S(O)_2R^{13}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{11} 및 R^{13} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐 기는, 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 히드록시, 옥소, C_{1-6} 아실, 시아노, 니트로, 및 아미노기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된다.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 Z는 CN, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3)$,



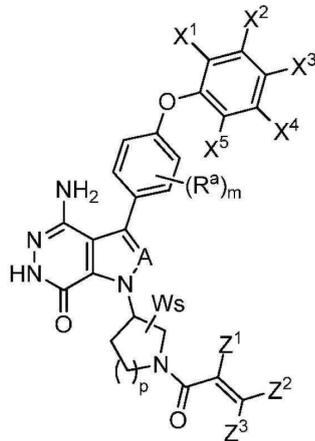
Z는 $-NHC(O)R^{12}$, 및 $-NHS(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 R^{12} , 및 R^{14} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{3-8} 시클로알케닐, 및 C_{2-6} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알케닐, 시클로알케닐, 및 알키닐 기는, 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 히드록시, 옥소, C_{1-6} 아실, 시아노, 니트로, 및 아미노기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된다. .

청구항 24

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 V의 화합물인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



[화학식 V]

상기 식에서, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 X^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-NR^1R^2$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NHR^5$, 및 $-S(O)_2R^6$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)NHR^9$, 및 $-S(O)_2R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이고; 상기 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-10} 헤테로시클로알킬, C_{6-12} 아릴, 및 C_{5-12} 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

R^a 는 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

W는 할로젠, 히드록실, 시아노, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

p는 1 또는 2이고;

Z^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 및

Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-10} 헤테로시클로알킬, $-CH_2OR^{15}$, 및 $-CH_2NR^{16}R^{17}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 및 C_{3-10} 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; R^{17} 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{6-12} 아릴, 및 C_{5-12} 헤테로아릴, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{19}$, 및 $-S(O)_2R^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 C_{1-6}

6알킬, 및 C₃₋₈시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

상기 R¹⁶ 및 R¹⁷은 이들이 부착된 N과 결합하여 3 내지 12-원 헤테로시클릭, 또는 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성하고; 및

상기 Z¹ 및 Z²은 함께 연결되어 결합을 형성하거나 또는 이들이 부착된 원자들과 결합하여 C₅₋₁₂ 시클로알케닐, 5 내지 12-원 헤테로시클릭, C₆₋₁₂ 아릴, 또는 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성하는 것이고;

상기 알킬, 알콕실, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 시클로알케닐 기는, 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆할로알킬, C₁₋₆할로알콕시, 히드록시, 옥소, C₁₋₆아실, 시아노, 니트로, 및 아미노기로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 치환 또는 비치환된다.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 A는 N인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 26

청구항 24에 있어서, 상기 A는 CH, CF 및 CCl로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 27

청구항 24에 있어서, 상기 Z¹, Z² 및 Z³은 H인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 28

청구항 24에 있어서, 상기 Z¹ 및 Z³은 H이고, Z²는 -CH₂NR¹⁶R¹⁷인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 29

청구항 24에 있어서, 상기 Z¹ 및 Z²는 함께 연결되어 결합을 형성하는 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 30

청구항 24에 있어서, 상기 X¹, X², X³, X⁴, 및 X⁵ 중 3개 또는 3개 이하가 할로젠인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 31

청구항 24에 있어서, 상기 X¹은 F인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 32

청구항 24에 있어서, 상기 X², X³, 및 X⁴는 수소인 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 33

청구항 24에 있어서, 상기 X⁵는 H, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

청구항 34

청구항 1 또는 2의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암 또는 자가면역 질환 치료용 약학적 조성물.

청구항 35

청구항 1 또는 2의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 유효한 양과 세포를 접촉시키는 단계를 포함하는, in vitro에서 단백질 티로신 키나제 활성을 조절하는 방법.

청구항 36

삭제

청구항 37

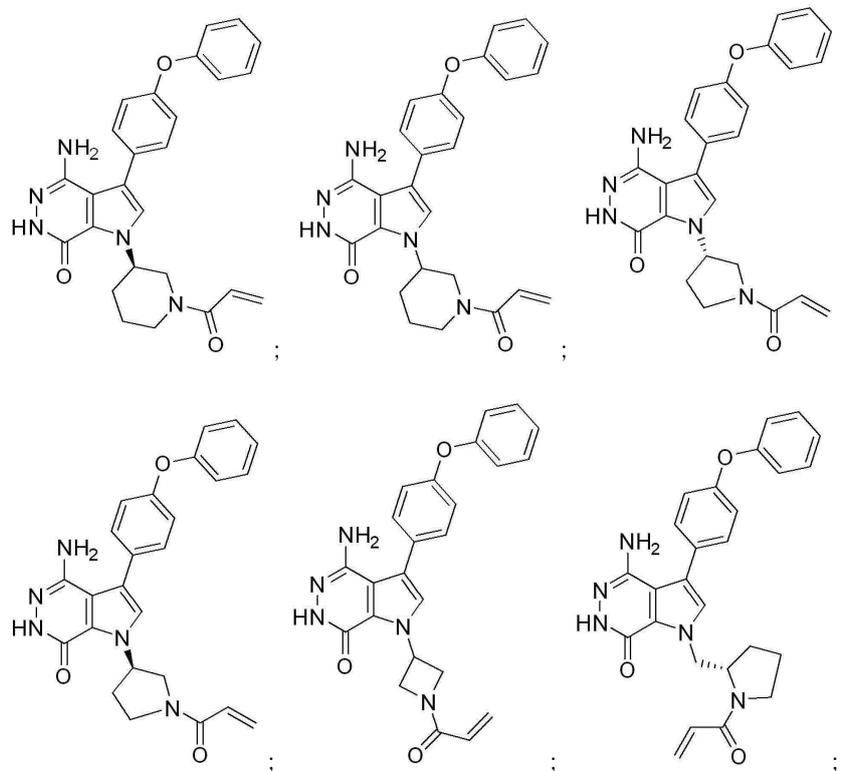
삭제

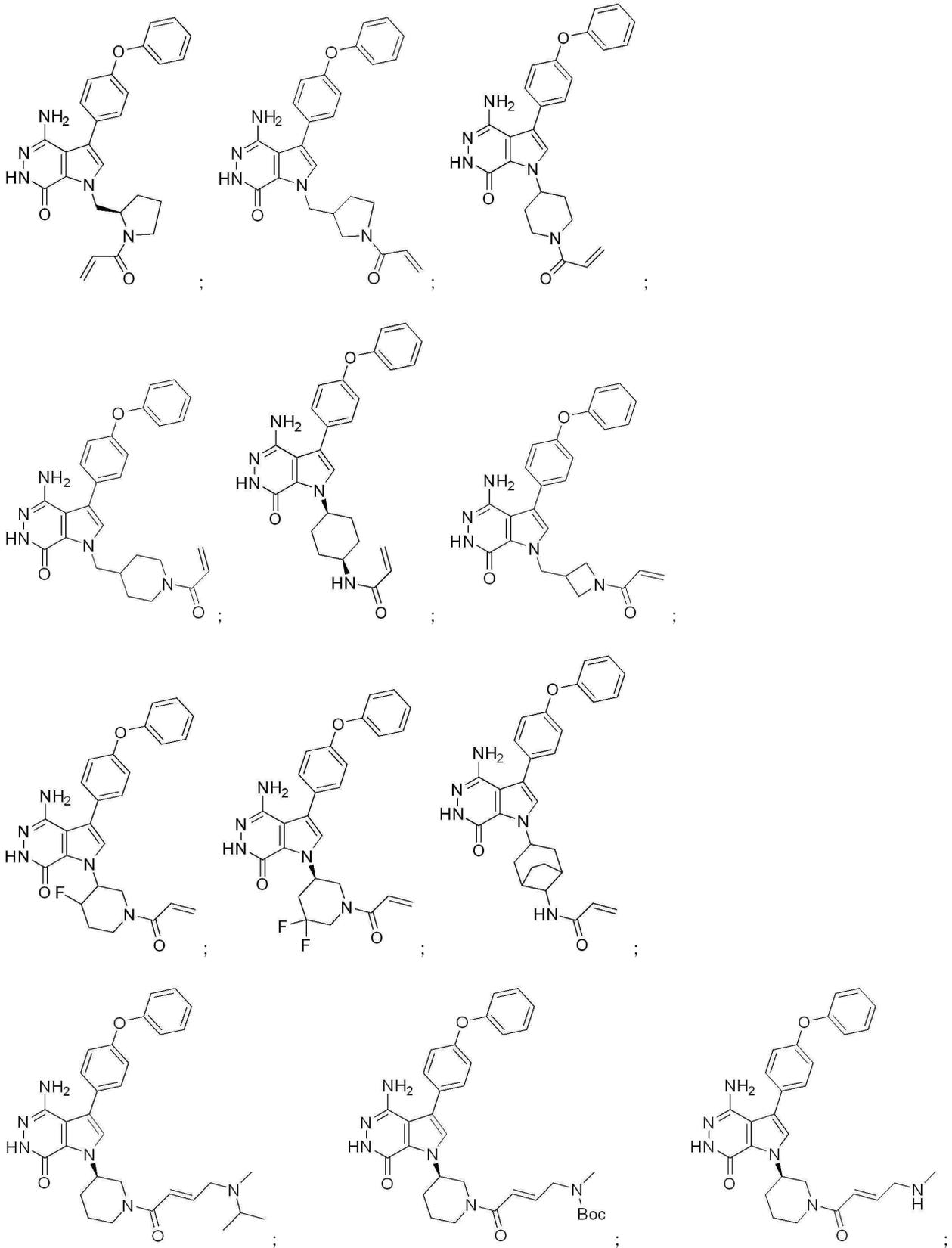
청구항 38

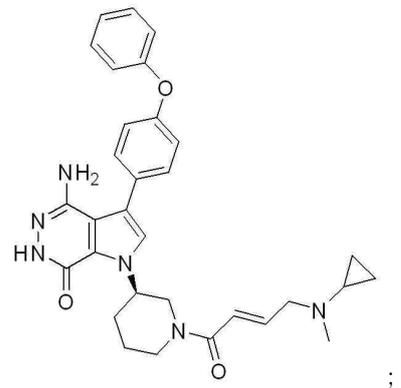
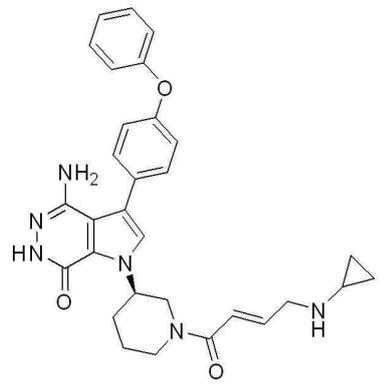
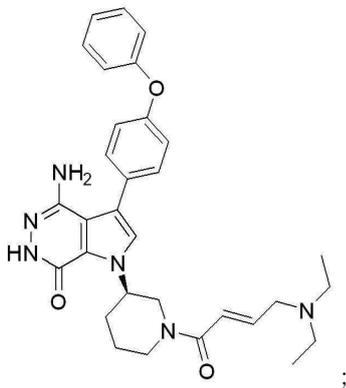
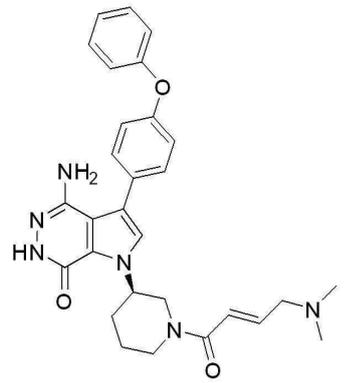
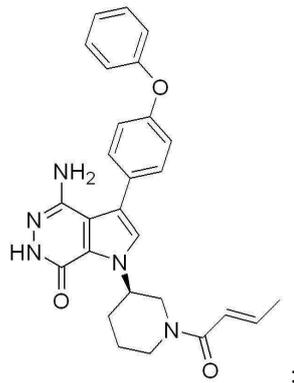
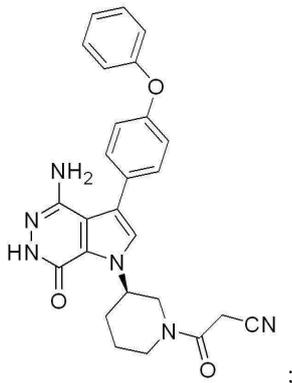
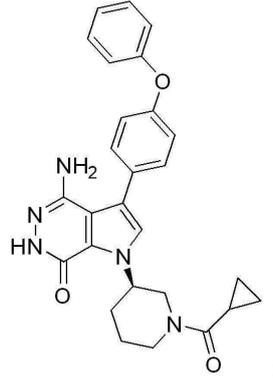
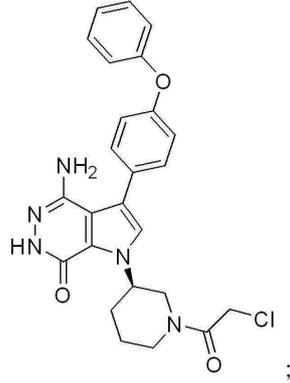
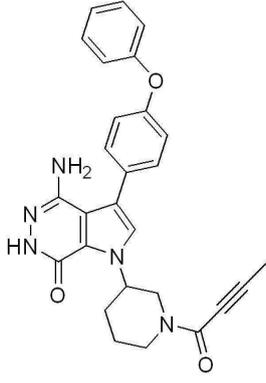
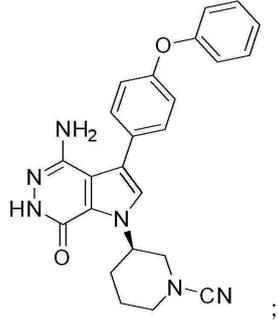
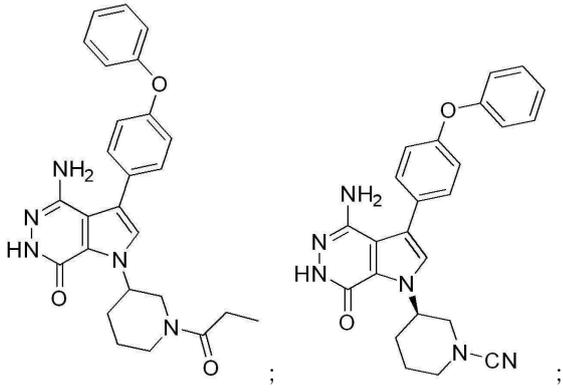
청구항 34에 있어서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 다발성 흑색종(multiple myeloma; MM), 소포 림프종(follicular lymphoma; FL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 및 발덴스트룀 마크로볼린혈증(waldenstrom's macroglobulinemia; WM)으로 이루어진 군으로부터 선택된 B 세포 악성종양(malignancy)인 것인 약학적 조성물.

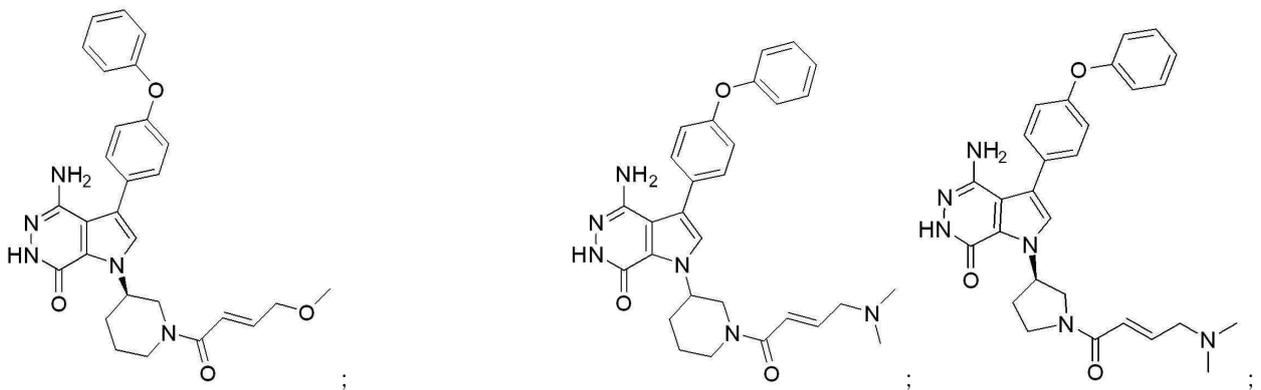
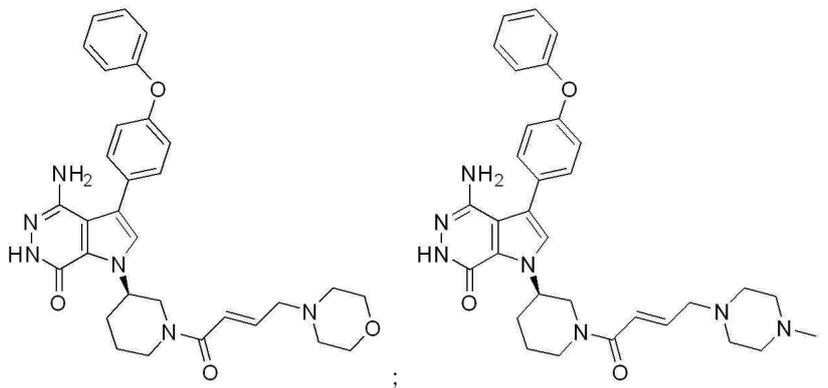
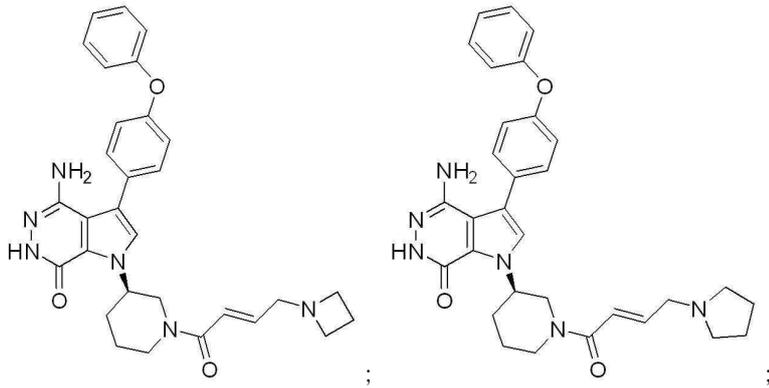
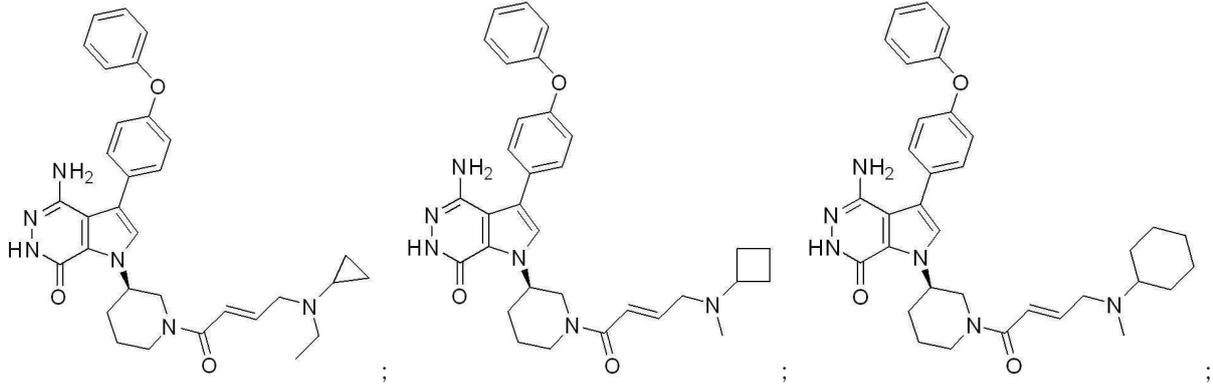
청구항 39

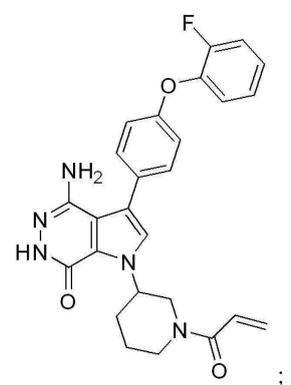
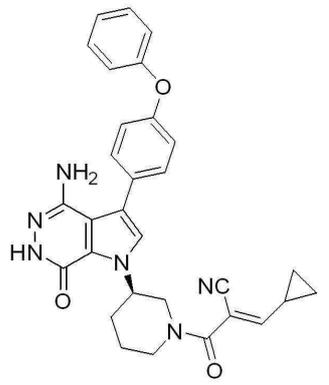
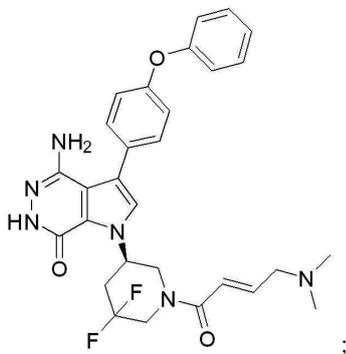
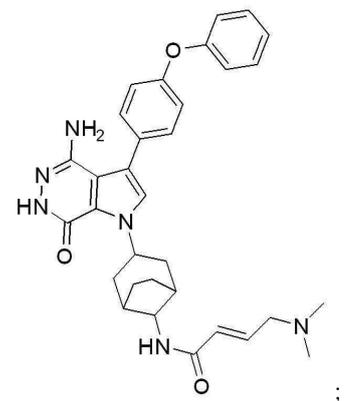
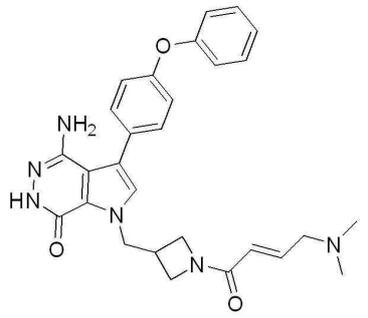
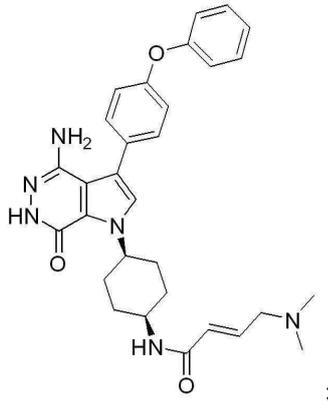
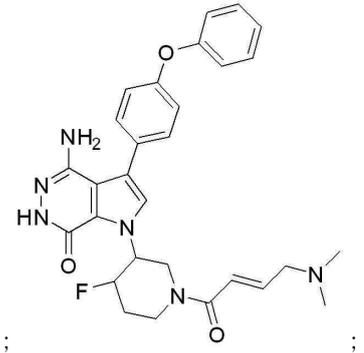
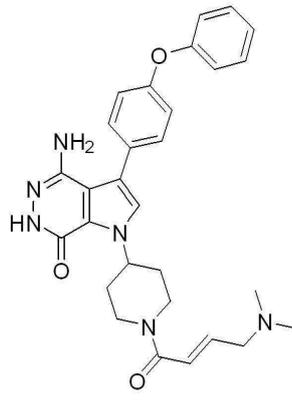
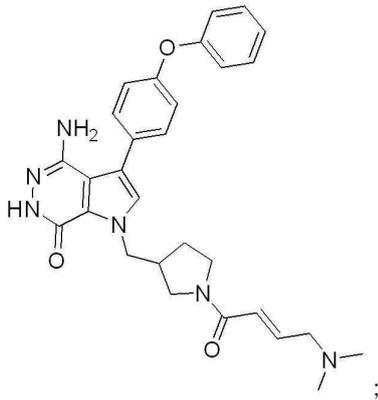
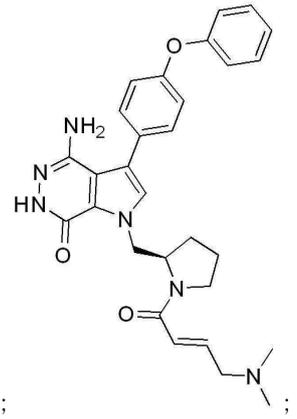
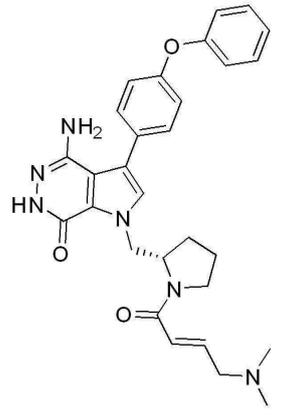
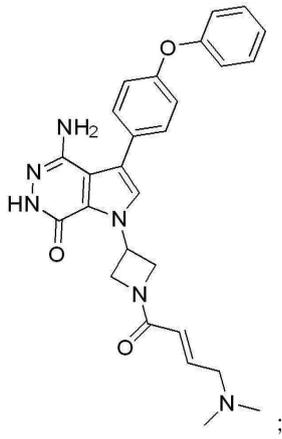
하기의 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 호변이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

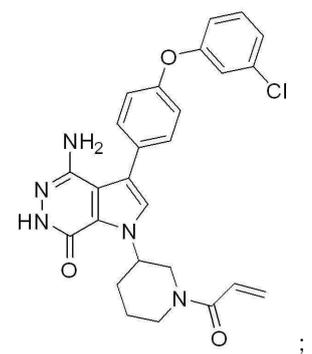
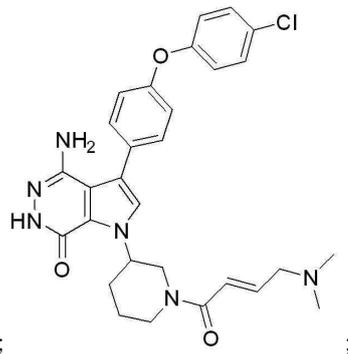
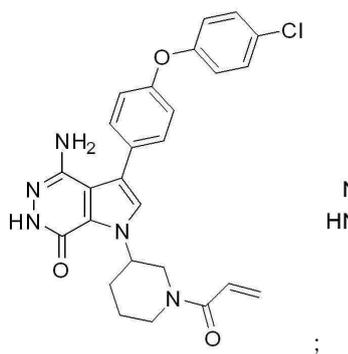
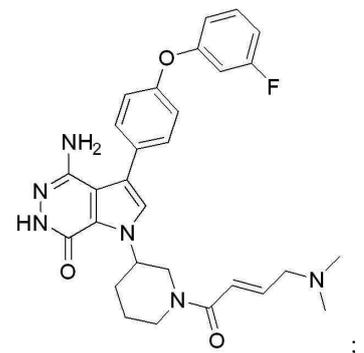
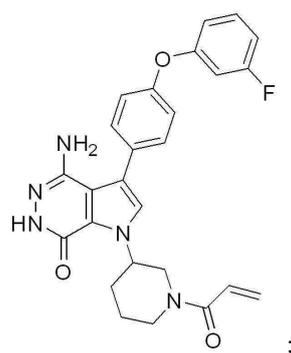
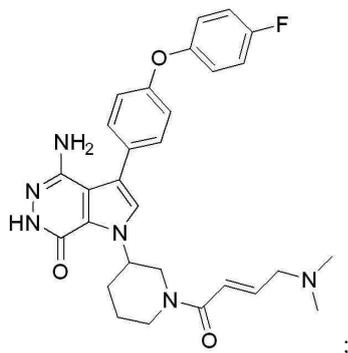
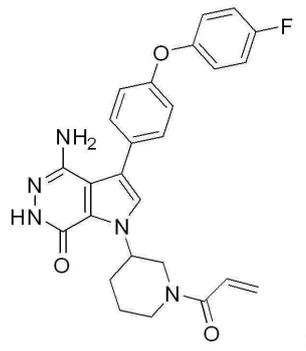
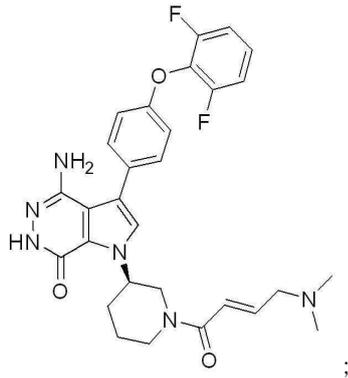
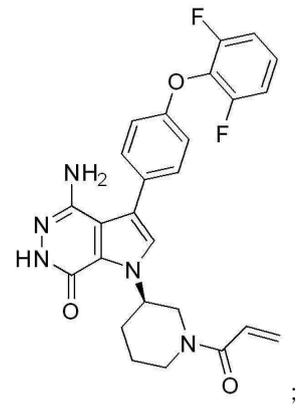
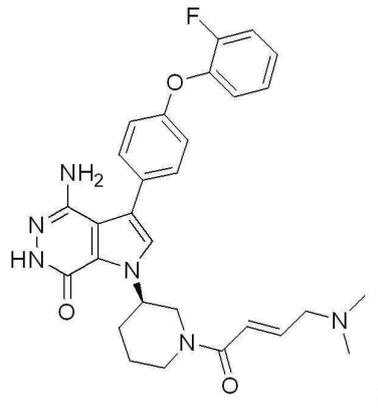
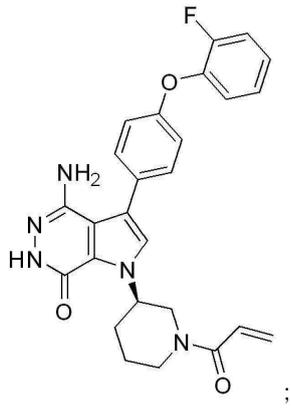


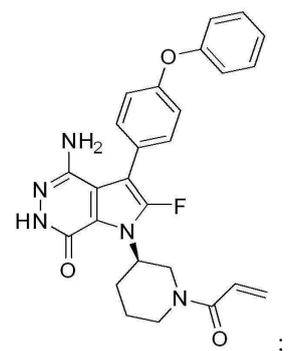
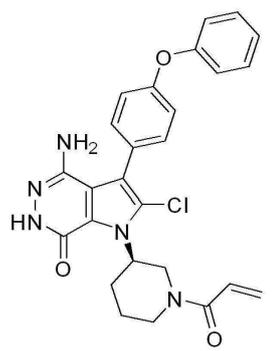
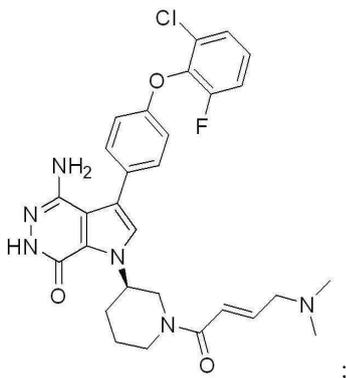
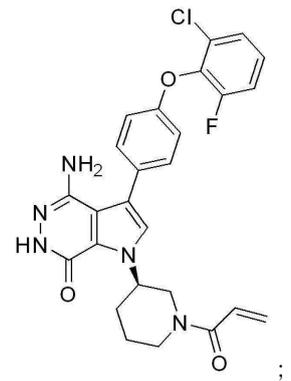
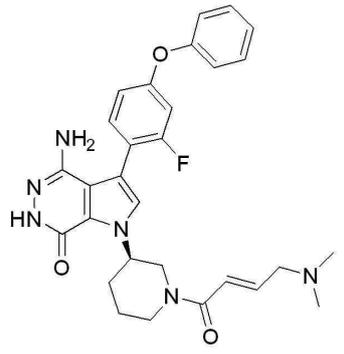
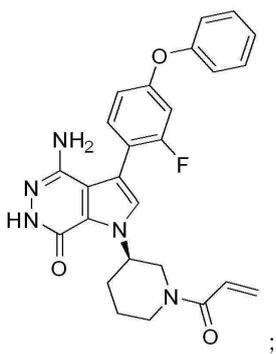
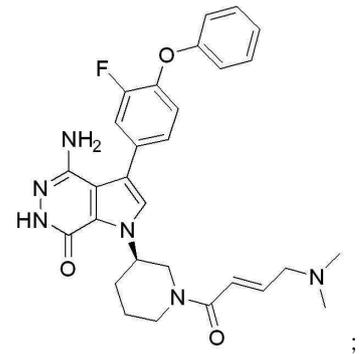
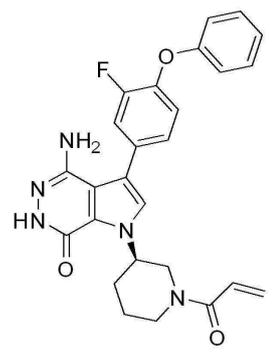
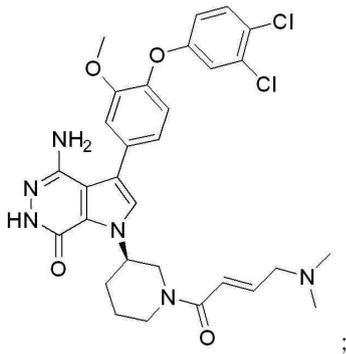
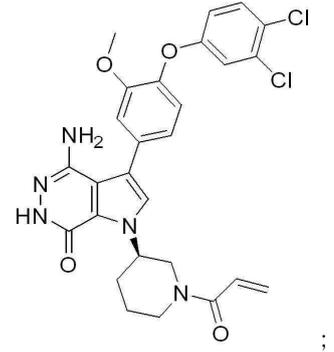
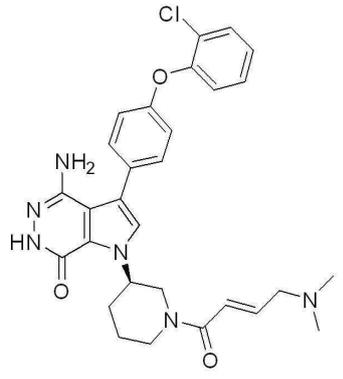
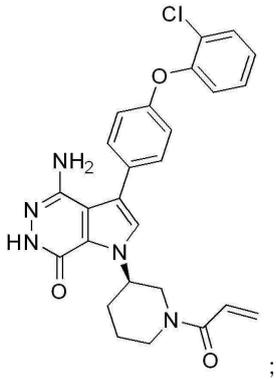
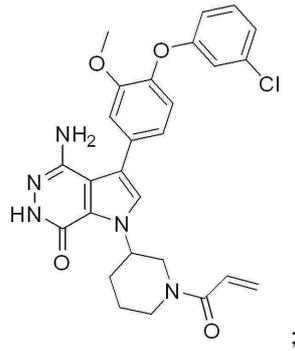
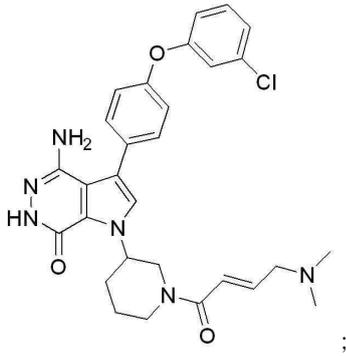


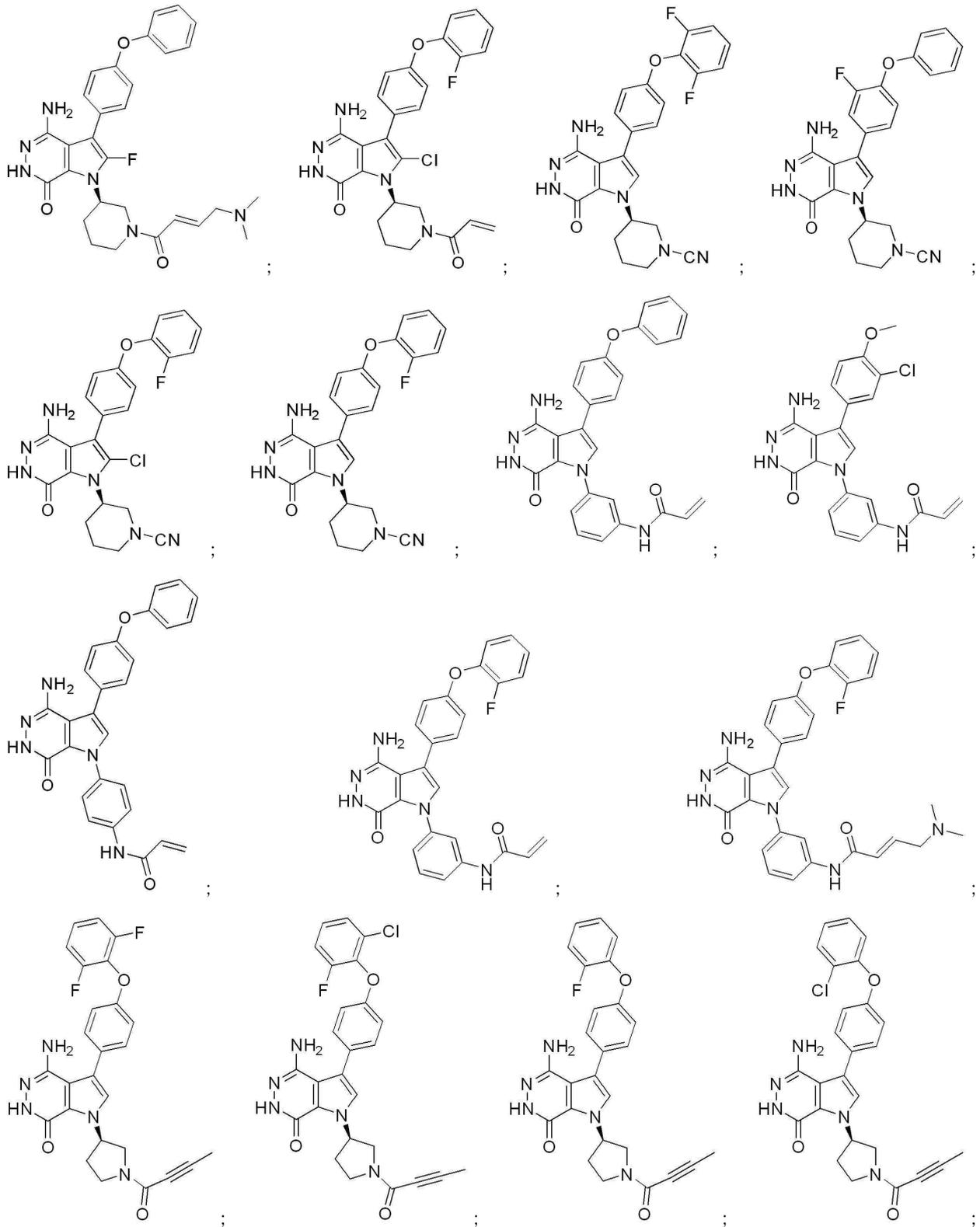


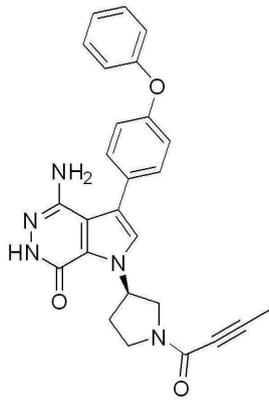




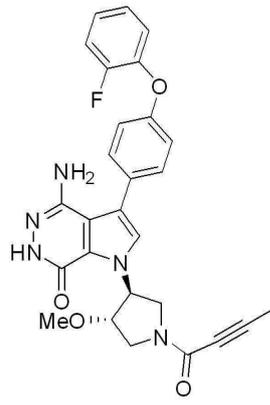




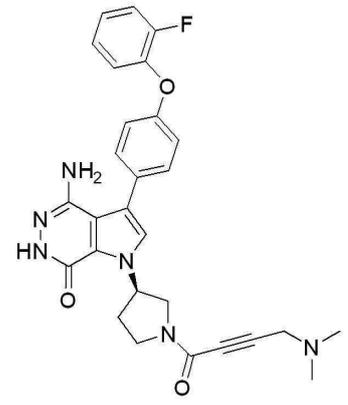




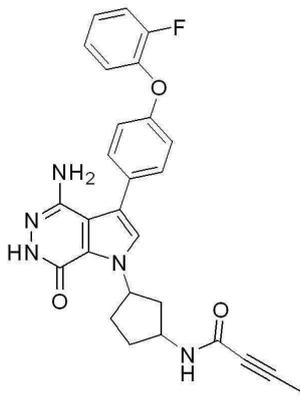
;



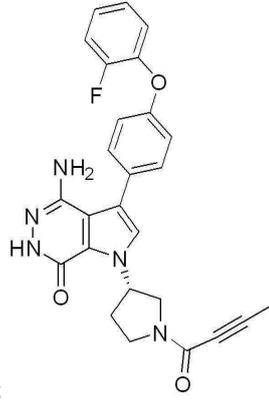
;



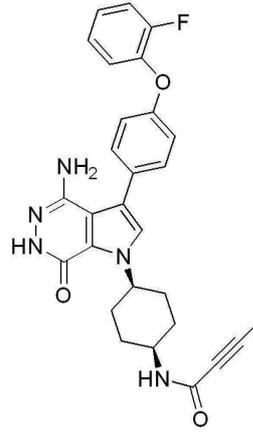
;



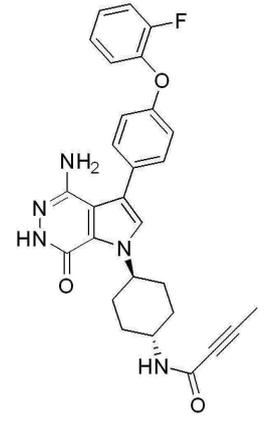
;



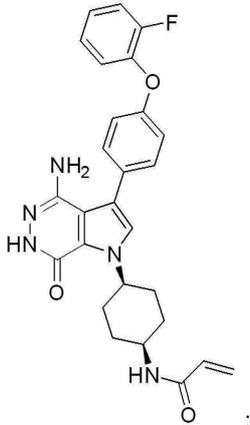
;



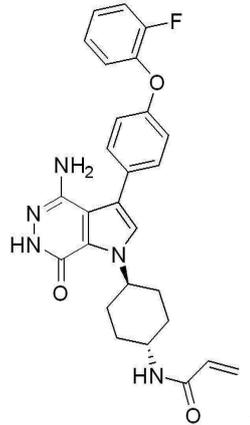
;



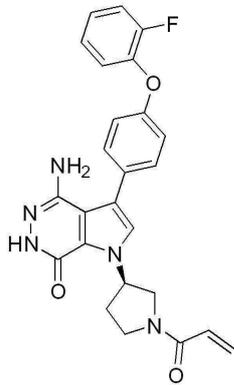
;



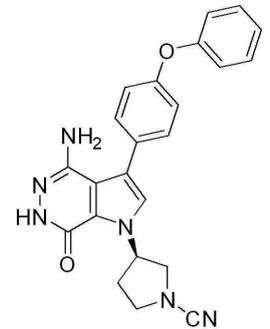
;



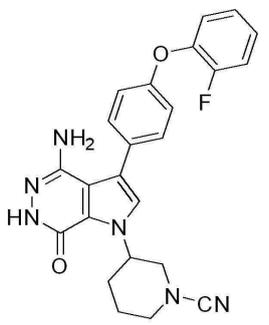
;



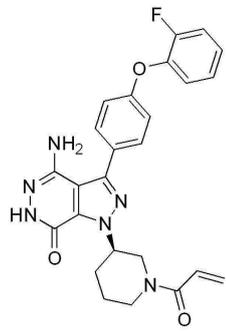
;



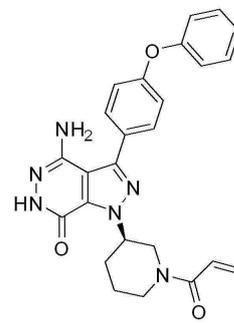
;



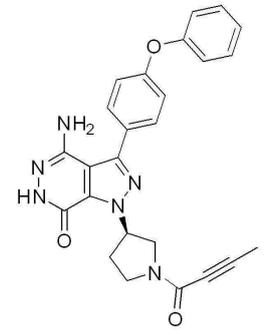
;



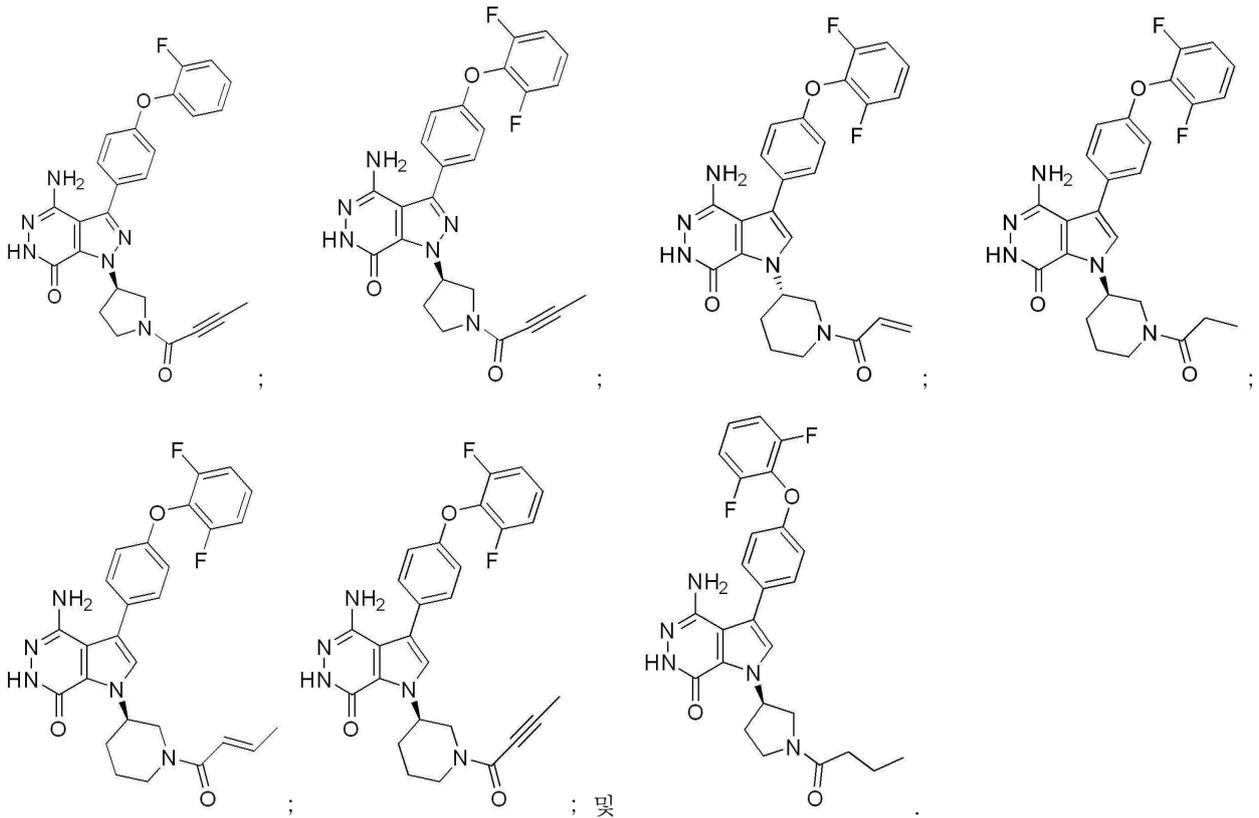
;



;

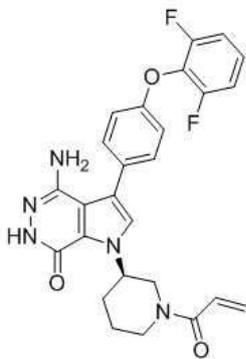


;



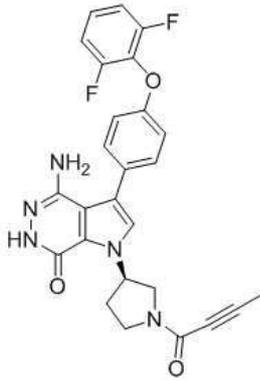
청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 호변이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



청구항 41

청구항 39에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식을 갖는 것인 화합물, 호변이성질체, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase)에 대해 강력한 저해를 나타내어 B 세포 림프종 및 류마티스 관절염, 전신 루푸스 홍반증, 및 다발성 경화증과 같은 자가면역 질환을 포함하는 인간 암을 치료하기 위한 잠재적 치료적 접근법을 제공할 수 있는 신규 화합물의 시리즈를 개시한다.

배경 기술

[0002] 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase; Btk)는 구성원으로 Tec, Itk, Txk, 및 Bmx도 포함하는 Tec 패밀리에 속하는 비-수용체 세포질 티로신 키나제이다. 이러한 키나제의 대부분은 조혈 세포에서 우세하게 발현되며 세포 표면 수용체에서 직접적인 세포 발달, 분화 및 다른 기능으로 신호 전달을 증폭하는데 중요한 역할을 한다(Berg JJ et al. Annual Review of Immunology, 2005; 23:549-600). Btk는 B 세포 발달, 분화, 성숙 및 신호에 중요하다 (Mohamed AJ et al. Immunological Reviews, 2009; 228:58-73). Btk의 기능 상실 돌연변이는 인간에서 X 연결성 무감마글로불린혈증(X linked agammaglobulinemia; XLA) 및 마우스에서 X 연결성 면역결핍증을 유발시킨다 (Thomas JD et al. Science 1993; 261:355-358). XLA 환자는 이들의 골수에 정상적인 전(Pre)-B 세포 집단을 갖지만 이러한 세포는 성숙하여 순환계에 들어가지 못한다. 따라서, 이러한 환자는 본질적으로 순환하는 B 세포를 갖지 않고 항체를 생산할 수 없다.

[0003] BTK는 B 세포 수용체(B cell receptor; BCR)에 의해 매개되는 B 세포 증식 및 활성화에서 중추적인 역할을 한다. BCR 활성화에 따라, Btk는 세포막으로 옮겨져서, 인산화되고 순차적으로 포스포리파제 C γ 2 (phospholipase C γ 2; PLC γ 2)의 활성화를 포함하여 결과적으로 칼슘 동원 및 핵 인자 카파 B(nuclear factor kappa B; NF κ B)가 관여하는 전사 조절을 유발시키는 신호 전달 현상의 연속을 개시한다 (Mohamed AJ et al. Immunological Reviews 2009; 228:58-73). BCR 신호 전달 경로에서 필수적인 역할 때문에, Btk의 키나제 활성은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL) 및 다수의 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma; NHL) 이소형, 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 및 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma; DLBCL)을 포함하는 광범위한 B 세포 악성 종양의 발달 및 유지에 중요하다 (Ponader S. et al. Blood 2012, 119:1182-1189; Honigberg LA et al. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107:13075-13080). 게다가, 류마티스 관절염, 전신 루푸스 홍반증, 다발성 경화증 및 다른 면역 질환의 발병기전에서 B 세포의 역할이 임상적으로 증명되었다 (Edwards JC et al. The New England Journal of Medicine, 2004, 350:2572-2581; Favas C et al. Nature Review Rheumatology, 2009, 5:711-716; Hauset SL et al. The New England Journal of Medicine, 2008, 358:676-688). 따라서, 소분자 저해제를 이용한 Btk의 표적화는 B 세포 악성 종양 및 자가 면역 질환을 치료하는데 치료적 이익을 제공할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 일 양상은, 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 대사산물(metabolite) 또는 전구약물(prodrug)이다.



[0005]

[0006]

[화학식 I]

[0007]

상기 식에서, A는 CR¹ 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R¹은 수소, 할로젠 및 비치환 또는 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0008]

R^a, R^b, R^c 및 R^d은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 비치환 또는 치환된 알킬, 및 비치환 또는 치환된 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0009]

B는 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0010]

L은 비치환 또는 치환된 알킬, 또는 부재하는 것이고; 및

[0011]

Y는 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

과제의 해결 수단

[0012]

본 발명은 일반적으로 단백질 티로신 키나제 활성을 조절하는 화합물, 이의 합성 방법, 및 치료적 방법에 그러한 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0013]

정의

[0014]

본 출원의 임의의 용어는, 특별히 정의되지 않는한, 당업계의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같은 통상적인 의미를 취할 것이다.

[0015]

본 명세서에서 사용된 바와 같은, 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다.

[0016]

달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 모든 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로시클로알킬기는 이들의 개별적 정의 각각에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예를 들어, 벤질과 같은 아릴알킬기의 아릴 부분은 용어 "아릴"의 정의에 기재된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0017]

본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모(parent) 분자 부분(moiety)에 부착된 C₁-C₁₀, 바람직하게는 C₁-C₆, 알킬기를 의미한다. 알콕시기의 대표적인 예는 메톡시(CH₃O-), 에톡시(CH₃CH₂O-), 및 t-부톡시((CH₃)₃CO-)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0018]

본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "알킬(alkyl)"은 포화 탄소 중 하나로부터 수소를 제거함으로써 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 기(group)를 의미한다. 상기 알킬기는 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유한다. 알킬기의 대표적인 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, 및 tert-부틸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0019]

본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "아릴(aryl)"은 방향족 고리로부터 수소 원자를 제거함으로써 C₆-C₁₂, 바람직하게는 C₆-C₁₀, 방향족 탄소고리(carbocycle)로부터 유래된 기를 의미한다. 상기 아릴기는 모노시클릭, 비시클릭(bicyclic) 또는 폴리시클릭일 수 있다. 아릴기의 바람직한 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

[0020]

본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "시아노(cyano)"는 -CN을 의미한다.

- [0021] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "시클로알킬(cycloalkyl)"은 포화된 탄소고리로부터 수소 원자를 제거함으로써 바람직하게는 3개 내지 8개, 보다 바람직하게는 3개 내지 6개 탄소원자를 갖는 모노시클릭 포화된 탄소고리로부터 유래된 기를 의미한다. 시클로알킬기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸, 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 시클로알킬기가 상기 고리에 하나 이상의 이중 결합을 함유하나 방향성은 아닌 경우, 이는 "시클로알케닐(cycloalkenyl)"기를 형성한다.
- [0022] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "할로(halo)" 및 "할로젠(halogen)"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "할로알콕시(haloalkoxy)"는 산소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착된 C₁-C₆, 바람직하게는 C₁-C₄, 할로알킬기를 의미한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "할로알킬(haloalkyl)"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C₁-C₁₀, 바람직하게는 C₁-C₆, 보다 바람직하게는 C₁-C₄, 알킬기를 의미한다. 상기 할로알킬기는 모든 수소 원자가 할로젠으로 치환된 알킬기일 수 있다. 할로알킬의 대표적인 예는 트리플루오로메틸 (CF₃-), 1-클로로에틸 (ClCH₂CH₂-), 및 2,2,2-트리플루오로에틸 (CF₃CH₂-)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0025] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 방향족 고리에서 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 10-원인, 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족기를 의미한다. 당업계 기술자에게 잘 알려진 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 이들의 모든 탄소 상응물(their all-carbon counterparts) 보다 덜 방향족인 성격을 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴기는 방향족 특성을 단지 어느 정도만 가질 필요가 있다. 헤테로아릴기의 설명적인 예는 피리딘, 피리다지닐, 피리미딘, 피라질, 트리아지닐, 피롤일, 피라졸일, 이미다졸일, 피리미디닐, 푸릴, 티에닐, 이속사졸일, 티아조릴, 이속사졸일, 옥사졸일, 인돌일, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이속사졸일, 벤조티아졸일, 및 벤조티에닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로시클릴(heterocyclyl)"은 비방향족 고리에서 질소, 산소, 및 황으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 10-원인, 모노시클릭 또는 비시클릭 비방향족기를 의미한다. 본 발명의 헤테로시클릴기는 상기 기에서 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 모 분자 부분에 부착될 수 있다. 헤테로시클릴기는 포화되거나 또는, 예를 들어 상기 고리에 하나 이상의 이중 결합을 포함하여 비포화될 수 있다. 헤테로시클릴기의 예는 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸릴, 티오모르폴리닐, 및 인돌리닐, 또는 이와 유사한 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "히드록시(hydroxy)" 또는 "히드록실(hydroxyl)"은 -OH를 의미한다.
- [0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "니트로(nitro)"는 -NO₂를 의미한다.
- [0029] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "옥소(oxo)"는 "=O"를 의미한다.
- [0030] 임의의 기, 예를 들어, 알킬, 알케닐, "시클로알킬", "아릴", "헤테로시클릴", 또는 "헤테로아릴"이 "선택적으로 치환된"으로 지칭되는 경우, 특별히 정의되지 않는 한, 상기 기가 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 히드록시, 옥소, 아실, 시아노, 니트로, 및 아미노, 또는 이와 유사한 것으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개, 바람직하게는 1개 내지 3개 치환기에 의해서 치환되거나 또는 치환되지 않은 것을 의미하며, 그러한 치환은 당업계 통상의 기술자에게 알려진 통상적인 결합 원리를 위반하지 않을 것이다. 문구 "선택적으로 치환된(optionally substituted)"은 기의 나열 전에 사용되는 경우, 이는 상기 나열된 기들 각각이 선택적으로 치환될 수 있음을 의미한다.
- [0031] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 수혜자(recipient)에게 투여시 상기 화합물 또는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공할 수 있는 임의의 비-독성 염을 의미한다. 상기 염은 적절한 질소 원자를 적절한 산과 반응시킴으로써 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 또는 개별적으로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염을 형성시키기 위해 일반적으로 채용되는 산은 히드로클로르산, 히드로브롬산, 히드로이오드산, 황산, 인산, 이황화수소와 같은 비유기산(inorganic acid) 뿐 아니라, 파라-톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산, 비타르타르산, 아스코르빈산, 말레인산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 젯산, 옥살산, 파라-프로모페닐술폰산, 탄산, 숙신산, 구연산,

벤조산, 아세트산과 같은 유기산, 및 관련된 비유기산 및 유기산을 포함한다.

[0032] 염기성 부가 염은 카복시기를 금속 양이온의 히드록시드, 카보네이트, 또는 바이카보네이트와 같은 적절한 염기, 또는 암모니아 또는 유기 일차, 이차, 또는 삼차 아민과 반응시킴으로써 상기 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 제조될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 뿐 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, 및 N-메틸모르폴린과 같은 비독성 4차 아민 양이온을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "용매화물(solvate)"은 본 발명의 화합물과 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 유기 또는 비유기 용매 분자와의 물리적인 결합(physical association)을 의미한다. 이러한 물리적인 결합은 수소 결합을 포함한다. 임의의 경우에, 상기 용매화물은 예를 들어, 하나 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 포함될 때 단리될 수 있을 것이다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 알려져 있다.

[0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료적으로 유효한 양(therapeutically effective amount)"은 의미있는 환자의 이익, 예를 들어 바이러스 부하의 지속적인 감소를 나타내는데 충분한 각 활성 성분의 총량을 의미한다. 단독으로 투여되어 개별적인 활성 성분에 적용될 때, 상기 용어는 그 성분만을 의미한다. 조합으로 적용될 때, 상기 용어는 조합, 연속적으로, 또는 동시에 투여되든 상기 치료적 효과를 유발하는 활성 성분의 조합된 양을 의미한다.

[0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용가능한(pharmaceutically acceptable)"은 올바른 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 합리적인 장점/위험 비율에 상응하는 다른 문제 또는 부작용이 없이 환자의 조직과 접촉시키는데 사용하기 위해 적절하고, 이들의 의도된 용도에 효과적인 그러한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 용법 형태를 의미한다.

[0036] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "환자(patient)"는 인간 및 다른 포유동물 모두를 포함한다.

[0037] 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 용어 "처리하는(treating)"은 (i) 상기 질환, 장애, 및/또는 상태의 성향이 있지만, 아직 이를 가지는 것으로 진단되지 않은 환자에서 질환, 장애 또는 상태가 일어나는 것으로부터 예방하는 것; (ii) 발달을 막는 것과 같이 질환, 장애, 또는 상태를 저해하는 것; 및 (iii) 질환, 장애, 및/또는 상태의 퇴행을 야기하는 것과 같이 상기 질환, 장애, 또는 상태를 경감시키는 것을 의미한다.

[0038] 일 구체예에서, 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 대사산물(metabolite) 또는 전구약물(prodrug)이다:



[0039]

[0040] [화학식 I]

[0041] 상기 식에서, A는 CR¹ 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R¹은 수소, 할로젠 및 비치환 또는 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0042] R^a, R^b, R^c 및 R^d은 독립적으로 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 비치환 또는 치환된 알킬, 및 비치환 또는 치환된 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0043] B는 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬,

비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0044] L은 비치환 또는 치환된 알킬, 또는 부재하는 것이고; 및

[0045] Y는 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0046] 일부 구체예에서, A는 CH, CF, CCl 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0047] 일부 구체예에서, R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 하나 이상은 수소, F, Cl, 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체예에서, R^a, R^b, R^c 및 R^d는 수소이다. 일부 구체예에서, R^a는 F, Cl, 또는 메톡실이다. 일부 구체예에서, R^d는 F, Cl, 또는 메톡실이다.

[0048] 일부 구체예에서, B는 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구체예에서, B는 비치환 또는 치환된 아릴이다. 일부 구체예에서, B는 비치환 또는 치환된 페닐이다. 일부 구체예에서, B는 페닐이다. 일부 구체예에서, B는 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 알콕시, -NR^{1,2}, -C(O)R³, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁵, 및 -S(O)₂R⁶으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원(member)으로 치환된 페닐이다.

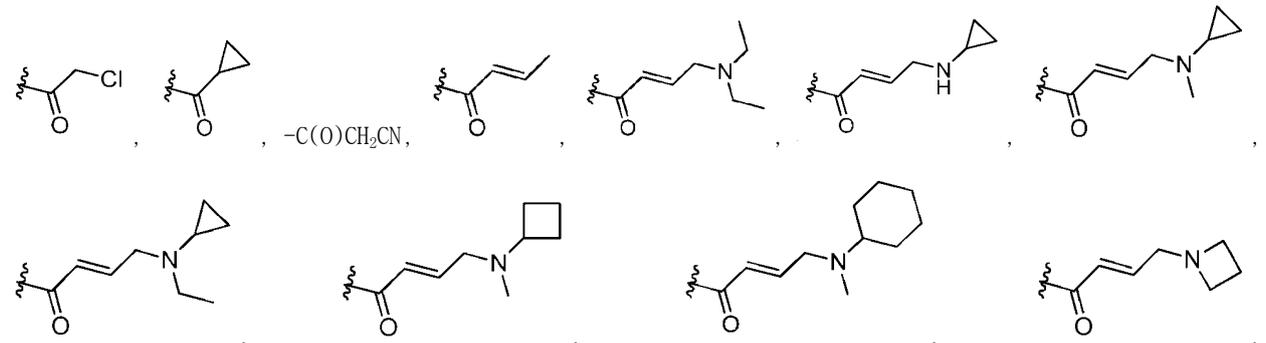
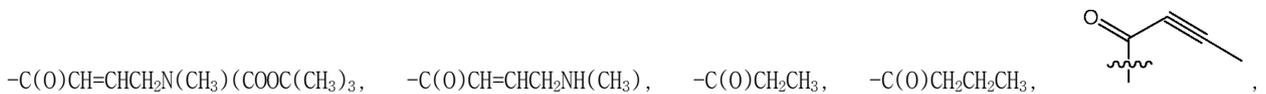
[0049] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)NHR⁹, 및 -S(O)₂R¹⁰로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 및 상기 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

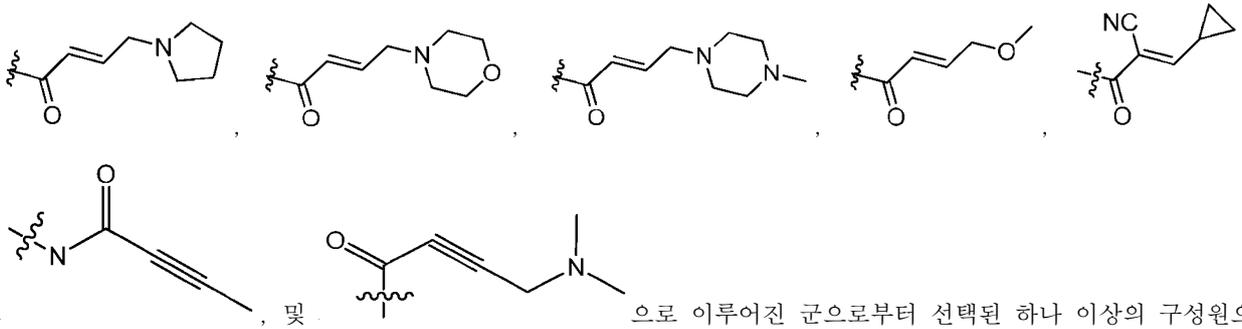
[0050] 일부 구체예에서, B는 F, Cl, 및 메톡실로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환된 페닐이다. 일부 구체예에서, B는 두 개의 F로 치환된 페닐이다. 일부 구체예에서, B는 두 개의 Cl로 치환된 페닐이다. 일부 구체예에서, B는 하나의 Cl 및 하나의 메톡실로 치환된 페닐이다.

[0051] 일부 구체예에서, L은 부재하는 것이다. 일부 구체예에서, L은 메틸렌이다.

[0052] 일부 구체예에서, Y는 비치환 또는 치환된 피페리딘, 비치환 또는 치환된 페닐, 비치환 또는 치환된 비시클로 [3.2.1]옥타닐, 비치환 또는 치환된 아제티딘, 및 비치환 또는 치환된 피롤리딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다. 일부 구체예에서, Y는 할로젠, -CN, -C(O)R¹¹, -NHC(O)R¹², -S(O)₂R¹³, 및 -NHS(O)₂R¹⁴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 구성원으로 치환된 것이고; 및 상기 R¹¹, R¹², R¹³, 및 R¹⁴는 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 알케닐, 비치환 또는 치환된 시클로알케닐, 및 비치환 또는 치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0053] 일부 구체예에서, Y는 F, CN, -C(O)CH=CH₂, -C(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂, -NHC(O)CH=CH₂, -NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)₂,

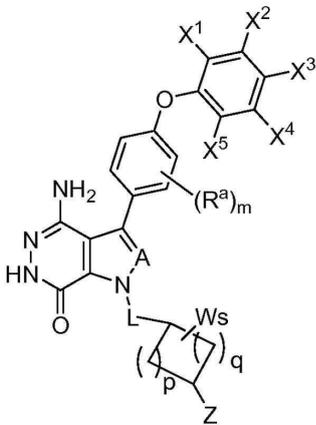




로 치환된 것이다.

[0054] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 S-형태 및 R-형태를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 S-형태보다 R-형태를 더 많이 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 화합물은 R-형태보다 S-형태를 더 많이 갖는다.

[0055] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 II의 구조를 갖는다:



[0056]

[0057] [화학식 II]

[0058] 상기 식에서, R^a, A, 및 L은 화학식 I에서와 같이 정의된다.

[0059] X¹, X², X³, X⁴, 및 X⁵는 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 니트로, 히드록실, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 알콕시, -NR¹R², -C(O)R³, -C(O)OR⁴, -C(O)NHR⁵, 및 -S(O)₂R⁶으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0060] 상기 R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)NHR⁹, 및 -S(O)₂R¹⁰으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0061] 상기 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0062] W는 할로젠, 히드록실, 비치환 또는 치환된 알킬, 및 비치환 또는 치환된 알콕실로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 두 개의 W는 이들이 부착된 원자 또는 원자들과 결합하여(combine with an atom or atoms to which they are attached) 비치환 또는 치환된 C₃₋₁₂ 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 3 내지 12-원(membered) 헤테로시클릭, 비치환 또는 치환된 C₆₋₁₂ 아릴, 또는 비치환 또는 치환된 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성할 수 있는 것이고;

[0063] m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

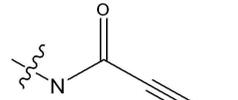
[0064] p는 1, 2, 또는 3이고;

[0065] q는 0, 1, 또는 2이고;

[0066] s는 0, 1, 2, 또는 3이고; 및

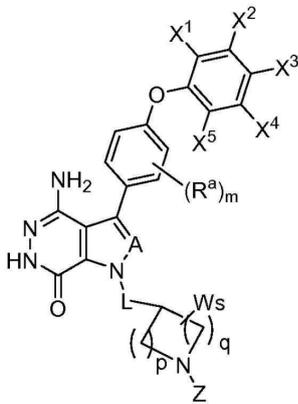
[0067] Z는 $-NHC(O)R^{12}$ 및 $-NHS(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{12} 및 R^{14} 는 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 알케닐, 비치환 또는 치환된 시클로알케닐, 및 비치환 또는 치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0068] 일부 구체예에서, A는 N, CH, CF 또는 CCl_1 이다. 일부 구체예에서, L은 부재하거나 또는 $-CH_2-$ 이다. 일부 구체예에서, p 및 q는 독립적으로 1 또는 2이다. 일부 구체예에서, s는 1 또는 2이다.



[0069] 일부 구체예에서, Z는 $NHC(O)CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, 및 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0070] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 III의 화합물이다.



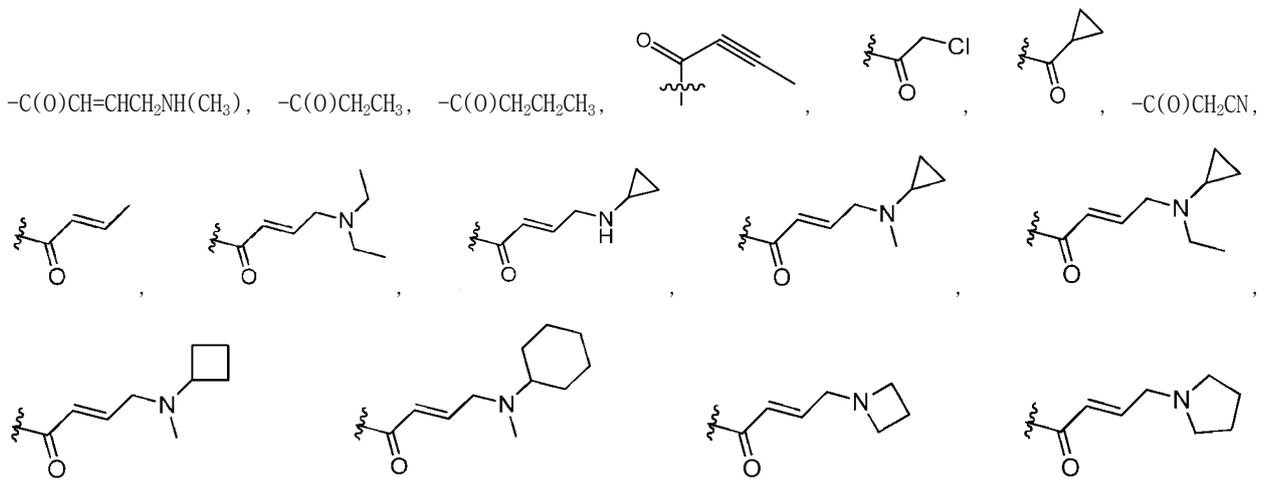
[0071]

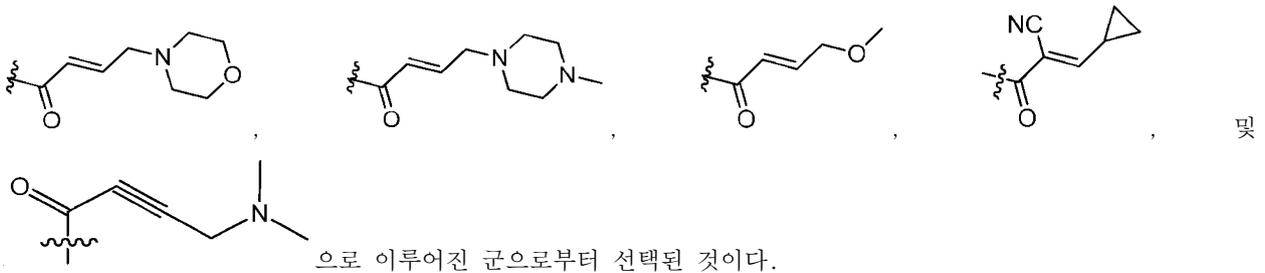
[0072] [화학식 III]

[0073] 상기 R^a , A, L, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , W, p, q, s 및 m은 상기 정의된 바와 같다.

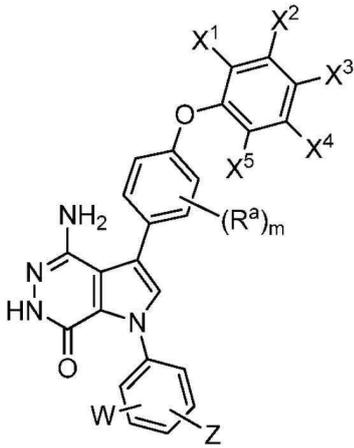
[0074] Z는 $-CN$, $-C(O)R^{11}$ 및 $-S(O)_2R^{13}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{11} 및 R^{13} 은 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 알케닐, 비치환 또는 치환된 시클로알케닐, 및 비치환 또는 치환된 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0075] 일부 구체예에서, Z는 CN , $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3)$, $-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)(COOC(CH_3)_3)$, $-C(O)CH_2CN$,





[0076] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 IV의 화합물이다:



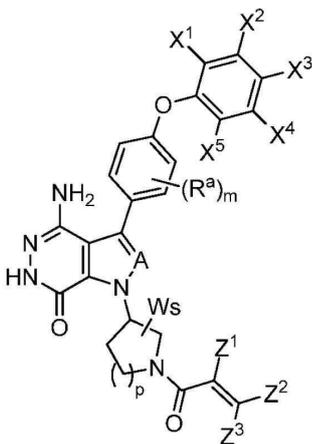
[0077]

[0078] [화학식 IV]

[0079] 상기 R^a , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , W, Z, 및 m은 상기 정의된 바와 같다.

[0080] 일부 구체예에서, Z는 $-NHC(O)R^{12}$, 및 $-NHS(O)_2R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0081] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 화학식 V의 화합물이다:



[0082]

[0083] [화학식 V]

[0084] 상기 R^a , A, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , W, s, 및 m은 상기 정의된 바와 같다;

[0085] Z^1 은 수소, 할로젠, 시아노, 및 비치환 또는 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 및

[0086] Z^2 및 Z^3 은 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬, $-CH_2OR^{15}$, 및 $-CH_2NR^{16,17}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0087] R^{15} 및 R^{16} 은 독립적으로 수소, 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 및 비치환 또는 치환된 헤테로시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; R^{17} 은 비치환 또는 치환된 알킬, 비치환 또는 치환된 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 아릴, 및 비치환 또는 치환된 헤테로아릴, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{19}$, 및 $-S(O)_2R^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고; 상기 R^{18} , R^{19} 및 R^{20} 은 독립적으로 비치환 또는 치환된 알킬, 및 비치환 또는 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것이고;

[0088] R^{16} 및 R^{17} 은 이들이 부착된 N과 결합하여 비치환 또는 치환된 3 내지 12-원 헤테로시클릭, 또는 비치환 또는 치환된 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성하고; 및

[0089] Z^1 및 Z^2 는 함께 연결되어 결합을 형성하거나 또는 이들이 부착된 원자들과 결합하여 비치환 또는 치환된 C_{5-12} 시클로알케닐, 비치환 또는 치환된 5 내지 12-원 헤테로시클릭, 비치환 또는 치환된 C_{6-12} 아릴, 또는 비치환 또는 치환된 5 내지 12-원 헤테로아릴을 형성한다.

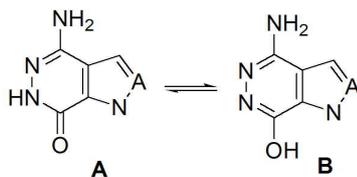
[0090] 일부 구체예에서, A는 CH, CF 및 CCl로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다.

[0091] 일부 구체예에서, Z^1 , Z^2 및 Z^3 은 H이다. 일부 구체예에서, Z^1 및 Z^2 는 함께 연결되어 결합을 형성한다. 일부 구체예에서, Z^1 및 Z^3 은 H이고, Z^2 는 $-CH_2NR^{16,17}$ 이다.

[0092] 일부 구체예에서, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 및 X^5 중 3개 또는 3개 이하는 할로젠이다. 일부 구체예에서, X^1 은 F이다. 일부 구체예에서, X^2 , X^3 , 및 X^4 는 수소이다. 일부 구체예에서, X^5 는 H, F 및 Cl으로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.

[0093] 모든 상기 구조 화학식은 편의상 특정 이성질체로 표시되었지만, 본 발명은 호변이성질체(tautomer), 회전이성질체(rotamer), 기하이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 및 거울상이성질체와 같은 모든 이성질체를 포함할 수 있다.

[0094] 호변이성질체는 호변이성질형성(tautomerization)이라 불리는 화학 반응에 의해서 쉽게 상호 변환되는 유기 화합물의 입체 이성질체이다. 이 반응은 일반적으로 단일 결합과 인접한 이중 결합의 전환을 수반하는 수소 원자 또는 양성자의 정규적 이동을 초래한다. 상기 일반적인 토토퍼 쌍의 몇몇은 케톤-엔올, 락탐-락탐이다. 락탐-락탐 평형의 예는 하기에 나타낸 바와 같은 A 및 B 사이에 있다.



[0095] 본 발명의 모든 화합물은 A 형태 또는 B 형태로 도시될 수 있다. 모든 호변이성질 형태는 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 화합물의 명명은 임의의 호변이성질체를 배제하지 않는다.

[0097] 본 발명의 약학적 조성물 또는 제형은 경구, 비강, 국소(구강 및 설하를 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 선택된 투여 경로와 관계 없이, 활성 성분은 당업계 숙련된 자에게 알려진 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 투여 형태(dosage form) 형태로 제형화된다.

[0098] 단일 투여 형태를 생산하기 위한 담체 물질과 결합될 활성 성분의 양은 치료될 숙주, 특정 투여 방식 및 상기 기재된 모든 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생산하기 위한 담체 물질과 결합될 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생산하기에 효과적인 가장 낮은 용량의 활성 성분의 양일 것이다.

[0099] 약학적 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 상기 활성 성분을 상기 담체 및 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 결합하도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 상기 활성 성분을 액체 담체, 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 이 둘 모두와 균일하게 혼합하고, 그런 다음 만약 필요한 경우 상기 생산물을 성형함으로써 제조된다.

- [0100] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형의 예시적이고, 비-제한적 예는 캡슐, 카세(cachet), 알약(pill), 정제(tablet), 마름모꼴(보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 풍미 기제를 이용하여), 분말, 과립 또는 수성 액체 또는 비수성 액체 중에 용액 또는 현탁액, 또는 수중유적형 또는 유중수적형 액체 에멀전, 또는 엘릭시르 또는 시럽, 또는 파스틸(pastille)(젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 비활성 기제를 이용하여), 및/또는 상기 활성 성분의 미리 정해진 양을 각각 함유하는, 구강 세척액 또는 그 유사한 것과 같은 형태일 수 있다.
- [0101] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투여 형태(캡슐, 정제, 알약, 드라제(dragee), 분말, 과립 및 이와 유사한 것)에서 전구약물, 활성 성분(이들의 미세화된 형태로)은 당업계에 숙련된 자에게 알려진 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 혼합될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 채용될 수 있는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이와 유사한 것과 같은) 및 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 요구되는 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0102] 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 및 분산제와 같은 보조제(adjuvant)를 함유할 수 있다. 상기 조성물에 설탕, 염화나트륨, 및 이와 유사한 것과 같은 등장성 제제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 게다가, 주사용 약학적 형태의 연장된 흡수(prolonged absorption)는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 초래될 수 있다.
- [0103] 어떤 경우에서, 상기 활성 성분의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로부터 상기 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 좋지 않은 수용성(poor water solubility)을 갖는 결정체 또는 비정질 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 그런 다음 상기 활성 성분의 흡수의 속도는 결과적으로 결정 크기 및 결정체 형태에 의존할 수 있는 이들의 용해 속도에 의존한다.
- [0104] 상기 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 밀폐 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알로 나타낼 수 있고, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 사용 직전에 주사를 위한 물의 추가를 요구하는 동결 건조된 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 형태의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0105] 본 발명은 세포를 화학식 I 내지 V의 임의의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 단백질 티로신 키나제 활성을 조절하는 방법을 포함한다.
- [0106] 본 발명은 화학식 I 내지 V의 임의의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적으로 유효한 양을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 티로신 키나제를 매개하는 상태 또는 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 상태 또는 질환은 암 또는 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 B 세포 악성 종양이다. 일부 구체예에서, 상기 암은 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia; CLL), 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma; MCL), 확산성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL), 다발성 흑색종(multiple myeloma; MM), 소포 림프종(follicular lymphoma; FL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma), 및 발덴스트룀 마크로볼린혈증(waldenstrom's macroglobulinemia; WM)이다. 일부 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 류마티스 관절염이다. 일부 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 전신 루푸스 홍반증이다.

도면의 간단한 설명

- [0107] 도 1은 TMD-8 이중이식 모델에서 종양 성장에 대한 Btk 저해제의 효과를 설명한다.
 도 2는 TMD-8 이중이식 모델에서 종양 성장에 대한 Btk 저해제의 효과를 설명한다 (최종 종양 무게).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0108] [합성 방법]
- [0109] [약어]
- [0110] 하기의 반응식(scheme) 및 실시예의 기술에서 사용된 약어는 다음과 같다:
- [0111] Cy는 시클로헥산(cyclohexane)
- [0112] DAST는 디에틸아미노술퍼 트리플루오리드(diethylaminosulfur trifluoride);

- [0113] DCM는 디클로로메탄(dichloromethane);
- [0114] DIEA 또는 DIPEA는 디이소프로필 에틸아민(diisopropyl ethylamine);
- [0115] DMAP는 N,N-디메틸아미노피리딘(N,N-dimethylaminopyridine);
- [0116] DME는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(ethylene glycol dimethyl ether);
- [0117] DMF는 N,N-디메틸 포름아미드(N,N-dimethyl formamide);
- [0118] DMSO는 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide);
- [0119] DPPA는 디페녹시포스포릴 아지드(diphenoxyphosphoryl azide);
- [0120] EDCI 또는 EDC는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 히드로클로리드(1-(3-diethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride);
- [0121] ESI는 전자스프레이 이온화(electrospray ionization);
- [0122] Et는 에틸(ethyl);
- [0123] EtOAc는 에틸 아세테이트(ethyl acetate);
- [0124] g는 그램(gram);
- [0125] h는 시간(hour);
- [0126] HATU는 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로-포스페이트(O-(7-Azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate);
- [0127] HBTU는 O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트(O-Benzotriazole-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate);
- [0128] HPLC는 고-성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography);
- [0129] mCPBA는 3-클로로과벤조산(3-Chloroperbenzoic acid);
- [0130] Me는 메틸(methyl);
- [0131] MeOH는 메탄올(methanol);
- [0132] mg는 밀리그램(milligram);
- [0133] min은 분(minute);
- [0134] MS는 질량 분석기(mass spectrometry);
- [0135] NBS는 N-브로모숙신이미드(N-Bromosuccinimide);
- [0136] NCS는 N-클로로숙신이미드(N-Chlorosuccinimide);
- [0137] NMR은 핵 자기공명(nuclear magnetic resonance);
- [0138] Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) ([1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II));
- [0139] Pd₂(dba)₃는 트리스((디벤질리덴아세톤)디팔라듐)(0) Tris((dibenzylideneacetone)dipalladium(0));
- [0140] PG는 보호기(protecting group);
- [0141] Ph는 페닐(phenyl);
- [0142] PPh₃는 트리페닐포스핀(triphenylphosphine);
- [0143] rt는 실온(room temperature);
- [0144] TEA는 트리에틸 아민(triethyl amine);

[0145]

TFA는 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid);

[0146]

THF는 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran);

[0147]

TLC는 박층 크로마토그래피(thin layer chromatography); 및

[0148]

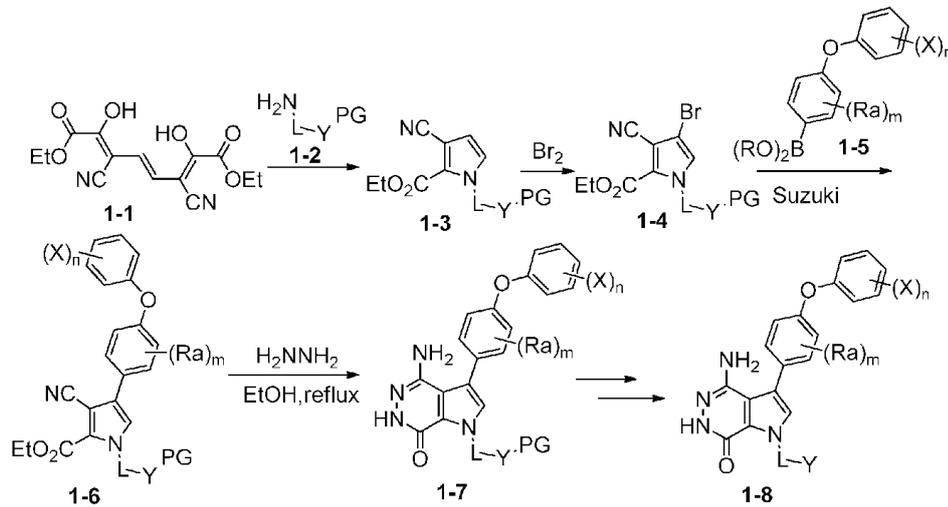
*t*BOC 또는 Boc는 *tert*-부틸옥시 카보닐(*tert*-butyloxy carbonyl).

[0149]

본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 방법을 예시하는 하기의 합성적 반응식과 연결되어 더 잘 이해될 것이다. 다른 반응식이 당업계 숙련된 자에 의해서 쉽게 고안될 수 있다.

[0150]

· 반응식 1



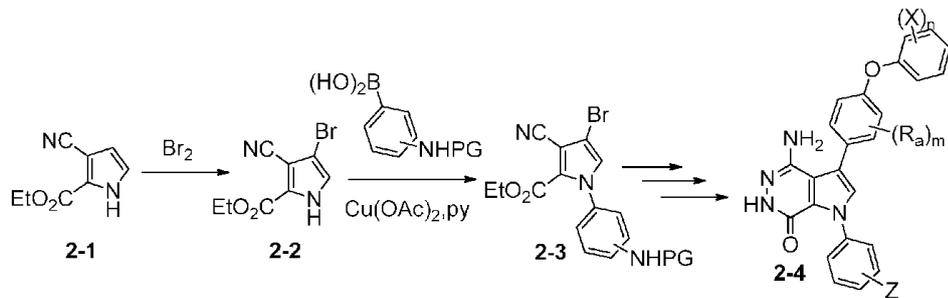
[0151]

[0152]

트리엔 1-1 및 아민 1-2를 유기 용매 (예를 들어 EtOAc) 중에 증가된 온도에서 교반하여 피롤 1-3을 수득하였다. Br₂ 또는 다른 적절한 시약으로 브롬화하여 브로미드 1-4를 수득하고, 이를 스즈키 반응 조건 하에 쉽게 입수할 수 있는 붕산 또는 붕산 에스테르와 반응시켜 1-6을 수득하였다. 에스테르 1-6 및 히드라진을 EtOH 중에 환류시켜 중요한 중간체 1-7을 수득하였다. 탈보호 및 Z 결합(installation)으로 1-8을 수득하였다.

[0153]

· 반응식 2

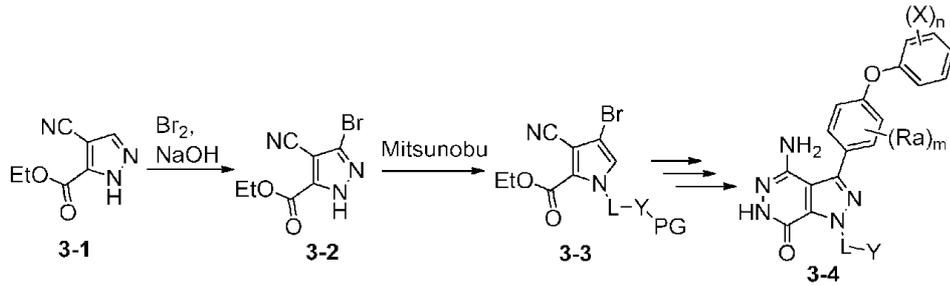


[0154]

[0155]

대안적으로, N 치환 없이 피롤 2-1을 제조하고, 브롬화하여 브로미드 2-2를 수득하였다. 상기 방향족 고리를 구리 촉매화된 C-N 교차 커플링 반응을 통해 결합시켰다. 상기 생성된 중간체 2-3을 반응식 1에 설명된 유사한 순서를 통해 최종 화합물 2-4로 변환시켰다.

[0156] · 반응식 3



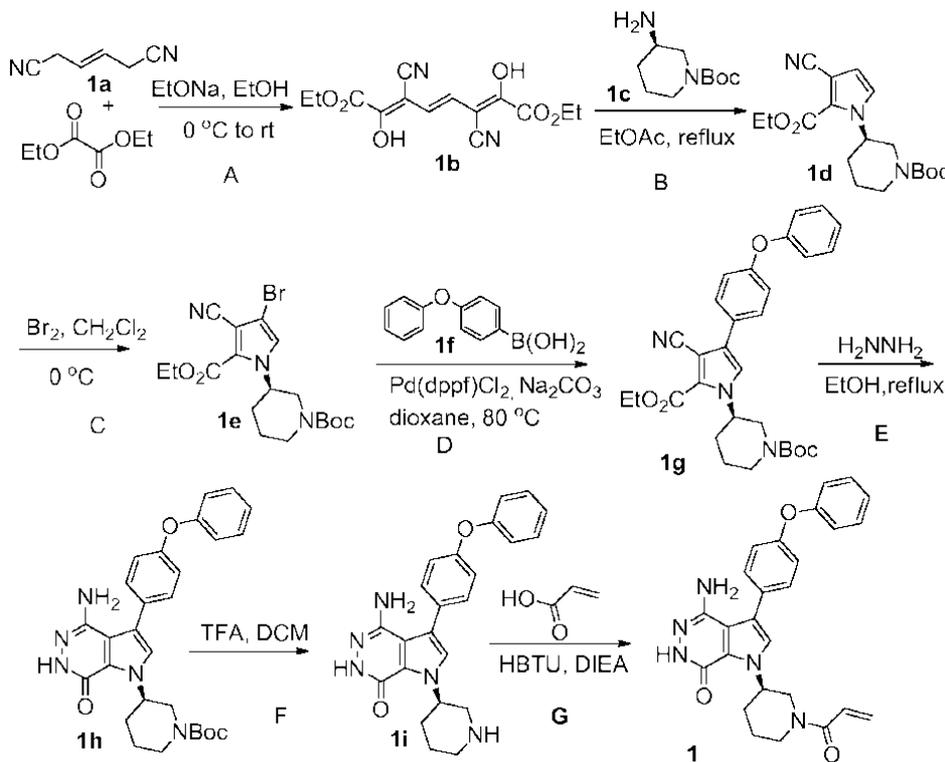
[0157]

[0158] 피라졸 3-1을 염기 조건 하에 Br₂와 반응시켜 브로미드 3-2를 수득하였다. Y기를 미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해 결합시켰다. 3-3을 반응식 1에 설명된 유사한 순서에 따라 3-4로 전환시켰다.

[0159] [실시예]

[0160] 본 발명의 화합물 및 과정은 하기의 실시예와 관련하여 더 잘 이해될 것이고, 이는 단지 설명을 위한 것이지만 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 의도되지 않는다. 개시된 구체예에 대한 다양한 변경 및 개조가 당업계 숙련된 자에게 자명할 것이고, 화학적 구조, 치환체, 유도체, 제형 및/또는 본 발명의 방법을 포함하나 이에 제한되지 않는 그러한 변경 및 개조는 본 발명의 본질 및 첨부된 청구 범위를 벗어나지 않고 만들어 질 수 있다.

[0161] 실시예 1. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0162]

[0163] · 단계 1A

[0164] 얼음 조에서 EtOH (110 ml) 중 EtONa (160 ml, EtOH 중 21% 용액, 0.49 mmol)의 용액에 디에틸 옥살레이트(64 ml, 0.47 mol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 교반하였다. EtOH (30 ml) 중 1a(16 g, 0.15 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얼음 조에서 냉각시킨 후, 그 현탁액을 여과하였다. 그 고체를 적은 양의 EtOH로 세척한 다음, 물(380 ml)에 용해시켰다. 그 용액을 HCl로 pH ~4로 산화시켰다. 많은 양의 고체를 생성시키고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 황색 고체인 1b (11.9 g)를 수득하였다.

[0165] · 단계 1B

[0166] 60°C에서 EtOAc (120 ml) 중 1b (2.3 g, 7.5 mmol) 용액에 EtOAc (32 ml) 중 1c (2.3 g, 11.4 mmol) 용액을 점적하여 첨가하였다. 그 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색 오일 1d (1.09 g)를 수득하였다.

[0167] · 단계 1C

[0168] DCM (200 ml) 중 1d (1.09 g) 용액에 DCM (7 ml) 중 Br₂ (6.15g) 용액을 천천히 30분 동안 점적하여 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 10% Na₂S₂O₃ 용액 및 포화된 NaHCO₃ 용액으로 중단시켰다 (quench). 그 두 계(phase)를 분리시키고; 그 수성 계를 DCM으로 추출하였다. 그 결합된 유기 추출물을 Boc₂O 과량으로 처리하고, Na₂SO₄에서 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 그 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1e (0.8 g) 및 1d (0.3 g)를 수득하였다.

[0169] · 단계 1D

[0170] 1,4-디옥산(50 ml) 중에 1e (0.8 g), 1f (1.2 g), Na₂CO₃ (2 M, 5 ml), 및 Pd(dppf)Cl₂ (0.3 g)의 혼합물을 80 °C에서 20시간 동안 N₂ 하에 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 1g (0.8 g)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=516 [M+H]⁺.

[0171] · 단계 1E

[0172] EtOH (80 ml) 중에 1g (0.8 g) 및 N₂H₄ (8 ml)의 혼합물을 28시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 1h (0.327 g)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=502 [M+H]⁺.

[0173] · 단계 1F

[0174] DCM (15 ml) 중 1 h (0.327 g) 용액에 TFA (1.5 ml)를 첨가하였다. 그 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하고 농축하여 다음 단계에 직접적으로 사용될 1i를 수득하였다.

[0175] · 단계 1G

[0176] DCM (2 ml) 중 1i (10.6 mg, 0.026 mmol) 용액에 Et₃N (0.1 ml), 아크릴산 (5 mg, 0.067 mmol) 및 HBTU (19 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반시키고 역상 조제용(preparative) 크로마토그래피 HPLC로 정제시켜 백색 고체인 표제의 화합물 1(3.5 mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 456 [M+H]⁺.

[0177] 실시예 2 내지 12(표 1)를 1b 및 이에 상응하는 아민(상업적으로 구입가능)으로부터 실시예 1의 단계 1B 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 만들었다.

[0178] 표 1. 하기 화학식의 화합물:

[0179]

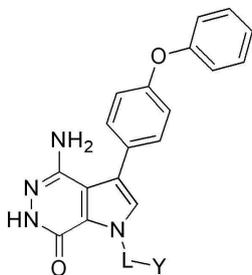
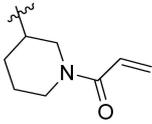
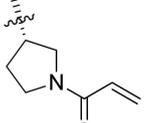
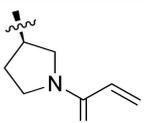
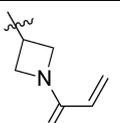
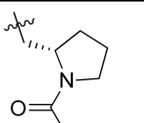
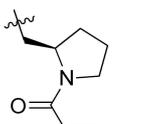
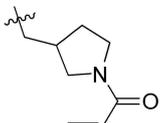
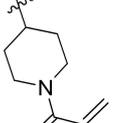
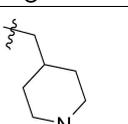
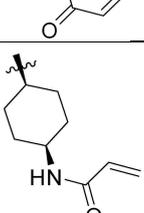
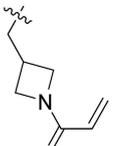
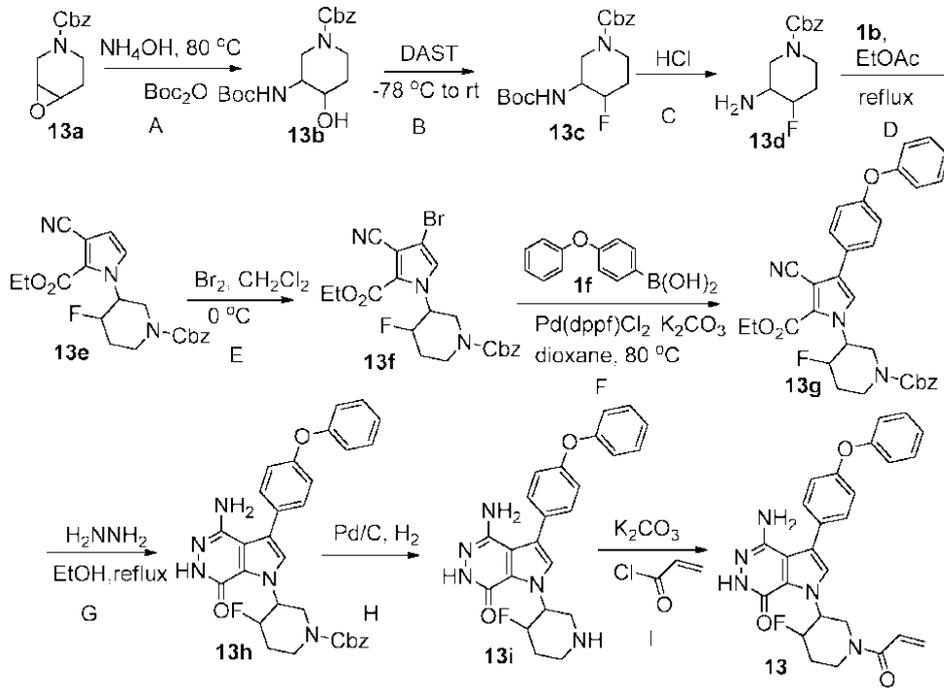


표 1

실시예	L-Y	이름	MS(ESI) m/z [M+H] ⁺
2		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(1-프로프-2-에노일-3-피페리딜)-6H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7-온	456
3		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3S)-1-프로프-2-에노일피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	442
4		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-프로프-2-에노일피롤리딘-3-일]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	442
5		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(1-프로프-2-에노일아제티딘-3-일)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	428
6		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(2S)-1-프로프-2-에노일피롤리딘-2-일]메틸]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	456
7		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(2R)-1-프로프-2-에노일피롤리딘-2-일]메틸]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	456
8		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(1-프로프-2-에노일피롤리딘-3-일)메틸]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	456
9		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(1-프로프-2-에노일-4-피페리딜)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	456
10		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(1-프로프-2-에노일-4-피페리딜)메틸]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	470
11		N-((1s,4s)-4-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로헥실)아크릴아미드	470
12		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(1-프로프-2-에노일아제티딘-3-일)메틸]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	442

[0181] 실시예 13. 1-(1-아크릴로일-4-플루오로피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0182]

[0183] · 단계 13A

[0184] EtOH (33 mL) 중 13a (2.2 g) 및 NH₄OH (14 mL)의 혼합물을 80°C에서 18시간 동안 밀폐 튜브에서 교반하였다. 그 용매를 제거하고; 그 잔여물을 THF (30 mL) 및 EtOH (30 mL)에 용해시키고, Boc₂O (2.46 g)로 충전(charge)시켰다. 그 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 그 조생성물(crude product)을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 13b (1.02 g) 및 원하지 않는 영역의 이성질체 (1.7 g)를 수득하였다.

[0185] · 단계 13B

[0186] DAST (0.28 mL, 2.14 mmol)를 DCM (20 mL) 중 13b (0.68g, 1.94 mmol) 용액에 -78°C에서 점적으로 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 밤새 따뜻하게 두었다. 이를 포화된 NaHCO₃ 용액으로 중단시키고, DCM으로 추출하였다. 그 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 13c (0.31 g)를 수득하였다.

[0187] · 단계 13C

[0188] 13c (0.31 g) 및 HCl (디옥산 중 4 M)의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 그 용매를 제거하고, 그 잔여물을 EtOAc에 현탁시키고, 2M K₂CO₃ 용액을 첨가하여 pH 9 이상으로 적정하였다. 그 수성층을 EtOAc로 세번 추출하였다. 그 결합된 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 밝은 황색 오일 13d (0.18 g)를 수득하였다.

[0189] · 단계 13D

[0190] 60°C에서 EtOAc (12 ml) 중 13d (140 mg) 용액에 EtOAc (3 ml) 중 1b (140 mg) 용액을 점적으로 첨가하였다. 그 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일 13e (40 mg)를 수득하였다.

[0191] · 단계 13E

[0192] 0°C에서 DCM (3 ml) 중 13e (40 mg) 및 AcOH (40 μl) 용액에 Br₂ (40 mg)을 천천히 첨가하였다. 그 혼합물을 실

온에서 따뜻하게 두고 5시간 동안 교반한 다음, 10% Na₂S₂O₃ 용액 및 포화된 NaHCO₃ 용액으로 중단시켰다. 그 두 계를 분리시키고; 그 수성 계를 EtOAc로 추출하였다. 그 결합된 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 13f (18 mg)를 수득하였다.

[0193] · 단계 13F

[0194] 1.4-디옥산(1 ml) 중 13f (22 mg), 1f (25 mg), K₂CO₃ (2 M, 0.1 ml), 및 Pd(dppf)Cl₂ (13 mg)의 혼합물을 80°C에서 N₂ 하에 20시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 13g (28 mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z=568 [M+H]⁺.

[0195] · 단계 13G

[0196] EtOH (2 ml) 중 13g (28 mg) 및 N₂H₄ (0.2 ml) 혼합물을 이틀 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 13h (15mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=554 [M+H]⁺.

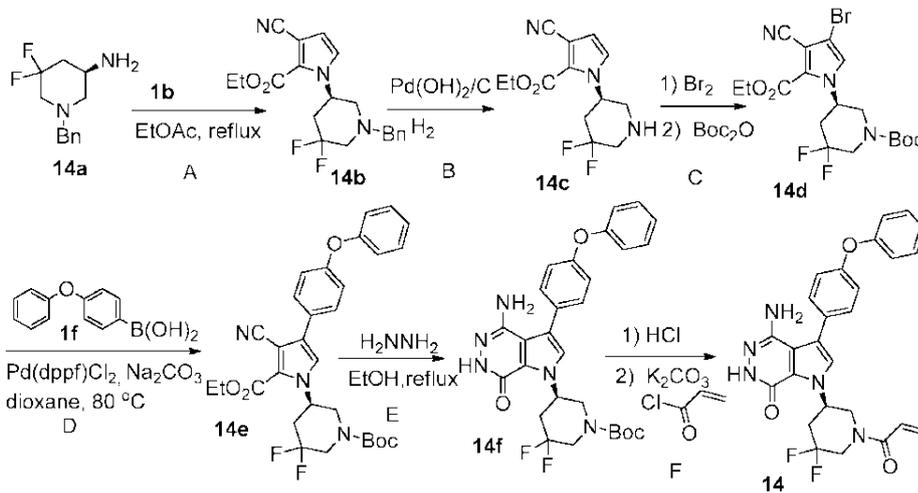
[0197] · 단계 13H

[0198] MeOH (1 ml) 중 13h (15 mg) 및 Pd/C (10wt%, 9 mg) 혼합물을 H₂ 풍선하에 3시간 동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 셀리트(celite) 패드를 통해 여과시키고, EtOAc/MeOH 세척하고 농축시켜 백색 고체 13i (10mg)를 수득하였다.

[0199] · 단계 13I

[0200] 0°C에서 THF (0.8 ml) 중 13i (5.3 mg) 및 K₂CO₃ (2M, 30 μl)의 혼합물에 THF 중 아크릴로일 클로리드 (1.4 mg) 용액을 첨가하였다. 그 생성된 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고 역상 조제용 HPLC로 정제하여 황백색 (off white) 고체인 표제의 화합물 13 (3 mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 474 [M+H]⁺.

[0201] **실시예 14.** (R)-1-(1-아크릴로일-5,5-디플루오로피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0202] · 단계 14A

[0203] · 단계 14A

[0204] 60°C에서 EtOAc (12 ml) 중 1b (271 mg) 용액에 EtOAc (2 ml) 중 14a (Organic Letters, 2011, vol. 13, p.4442-4445 Anne Cochi et al.에 기재된 과정을 따라 제조된 화합물, 223 mg) 용액을 점적으로 첨가하였다. 그 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색 오일 14b (76 mg)를 수득하였다.

[0205] · 단계 14B

[0206] MeOH/THF (3/1 ml) 중 14b (65 mg) 및 Pd(OH)₂/C (10wt%, 50 mg) 혼합물을 H₂ 풍선하에 20시간 동안

교반시켰다. 그 반응 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과시키고, EtOAc/MeOH로 세척하고 농축시켰다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 14c (38 mg)를 수득하였다.

[0207] · 단계 14C

[0208] 0℃에서 DCM (3 ml) 중 14c (38 mg) 용액에 Br₂ (15 μl)를 천천히 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 과량의 TEA 및 Boc₂O를 첨가하였다. 그 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 그 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 그 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 14d (20 mg)를 수득하였다.

[0209] · 단계 14D

[0210] 80℃에서 1,4-디옥산(1.5 ml) 중 14d (20 mg), 1f (19 mg), K₂CO₃ (2M, 0.1 ml), 및 Pd(dppf)Cl₂ (7 mg) 혼합물을 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 14e (30 mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=552 [M+H]⁺.

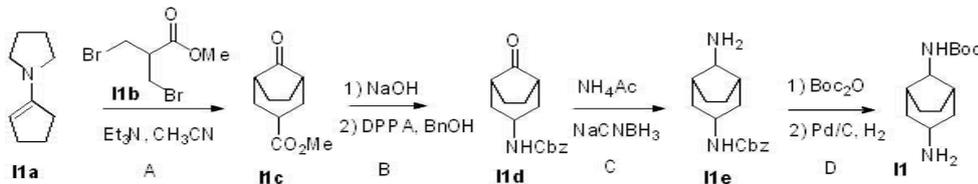
[0211] · 단계 14E

[0212] EtOH (2.5 ml) 중 14e (30 mg) 및 N₂H₄ (0.25 ml) 혼합물을 20 시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 14f (15mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=538 [M+H]⁺.

[0213] · 단계 14F

[0214] 14f (15 mg) 및 HCl 용액 (1 ml, 디옥산 중 4M)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하여 추가적인 정제 없이 다음 단계에 직접적으로 사용될 14g (22 mg)을 수득하였다. 0℃에서 THF (1 ml) 중 14g (13 mg) 및 K₂CO₃ (2 M, 40 μl) 혼합물에 THF 중 아크릴로일 클로리드 (4 mg) 용액을 첨가하였다. 그 생성된 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 역상 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 14 (3.3 mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z = 492 [M+H]⁺.

[0215] **중간체 1. tert-부틸 (3-아미노비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)카바메이트**



[0216] · 단계 11A

[0217] · 단계 11A

[0218] 메틸 3-브로모-2-(브로모메틸)프로파노에이트 I1b (2.61 g)을 CH₃CN (10 ml) 중 1-(시클로헥트-1-엔-1-일)피롤리딘 I1a (1.44 g), Et₃N(1.46 ml) 용액으로 점적하여 첨가하였다. 그 혼합물을 20시간 동안 환류시켰다. 물 (1m) 중 5% AcOH 용액을 첨가하였다. 그 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, EtOAc (15 ml)를 첨가하였다. 그 현탁물을 여과하였다. 그 생성된 여과물을 물로 처리하고, EtOAc으로 추출하였다. 그 결합된 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고 I1c (1.0 g)를 수득하였다.

[0219] · 단계 11B

[0220] I1c (1.0 g), 2M NaOH (10 ml) 및 MeOH (5 ml)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 그 결합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 생산된 오일을 톨루엔(14 ml) 중에 용해시킨 후 DPPA(1.7 g) 및 Et₃N (0.84 ml)을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고 100℃로 두시간 동안 가열하였다. BnOH (5.7 ml)의 첨가 후, 상기 혼합물을 110℃에서 2일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조

시키고, 여과하여 농축시켰다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I1d (3.0 g)를 수득하였다.

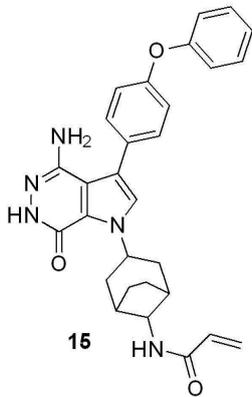
[0221] · 단계 I1C

[0222] CH₃OH(5 ml) 중 I1d (0.5 g), NH₄OAc (0.7 g)의 용액에 NaCNBH₃ (0.23 g)를 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이를 포화된 NaHCO₃ 용액으로 중단시키고, DCM으로 추출하였다. 그 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 I1e (45mg)를 수득하였다.

[0223] · 단계 I1D

[0224] DCM(10 ml) 중 I1e (0.24 g) 및 Boc₂O (1.2 g)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증발시킨 후, 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 0.14 g을 수득하였다. 상기 오일을 MeOH (15 ml)에 용해시키고, Pd/C로 충전하였다. 상기 혼합물을 H₂ 풍선하에 20시간 동안 교반하고, 셀리트 패드를 통해 여과하고 농축하여 I1 (66mg)을 수득하였다. MS (ESI): m/z = 241 [M+H]⁺.

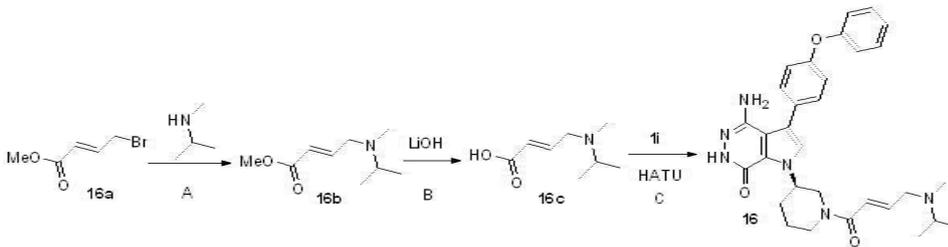
[0225] **실시예 15.** N-(3-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)아크릴아미드



[0226]

[0227] 표제의 화합물 15 (밝은 황색 고체, 4.8 mg)을 실시예 1의 단계 1B 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 1b 및 I1로부터 제조되었다. MS (ESI): m/z = 496 [M+H]⁺.

[0228] **실시예 16.** 4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-[이소프로필(메틸)아미노]부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0229]

[0230] · 단계 16A

[0231] THF(3 ml) 중 16a (225 mg) 및 N-메틸프로판-2-아민 (190 mg)의 혼합물을 실온에서 이틀 동안 교반하였다. 포화된 NaCl 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 두 번 추출하였다. 상기 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축시켜, 16b (200 mg)을 수득하였다.

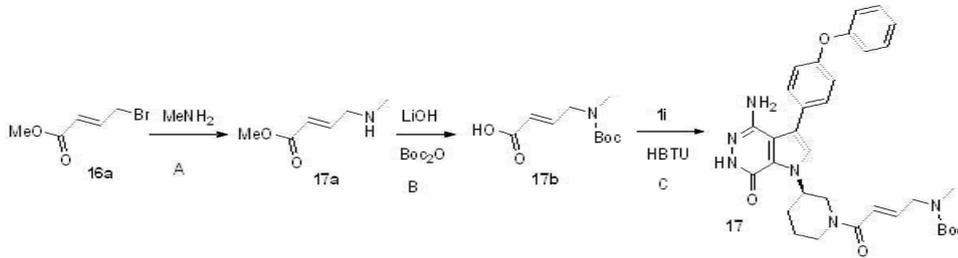
[0232] · 단계 16B

[0233] THF(5 ml) 중 16b (195 mg) 용액에 LiOH (1M 용액, 2.5 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 2M HCl 용액을 pH <5까지 첨가하고, 농축하여 16c (500 mg)를 수득하였다.

[0234] · 단계 16C

[0235] DMF(1 ml) 중 1i (11 mg) 용액에 DIEA (0.05 ml), 산 16c (15 mg) 및 HATU (20 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 제거하고, 그 잔여물을 역상 조제용 HPLC로 정제하여 표제의 화합물 16 (4 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 541 [M+H]^+$.

[0236] **실시예 17.** tert-부틸 N-[(E)-4-[(3R)-3-[4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]-1-피페리딜]-4-옥소-부트-2-에닐]-N-메틸-카바메이트



[0237] · 단계 17A

[0239] -60℃에서 THF 중 16a (0.43 g) 혼합물에 THF 중 2M 메틸아민 용액 (3 ml)을 점적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 -60℃에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 17a (0.146 g)를 수득하였다.

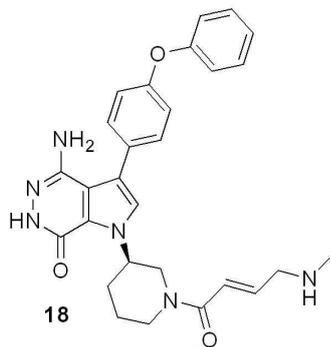
[0240] · 단계 17B

[0241] THF(5 ml) 중 17a (145 mg) 용액에 NaOH (2 M 용액, 2ml) 및 MeOH(0.5 ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 35분 동안 교반하였다. 1M HCl 용액을 pH <5까지 첨가하고, 농축하였다. 그 조생성물을 DCM/MeOH 중에 용해시키고 Boc₂O (0.5 g)로 처리하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고 농축시켰다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 17b (0.11 g)를 수득하였다.

[0242] · 단계 17C

[0243] DCM(2 ml) 중 1i (10 mg) 용액에 Et₃N (0.1 ml), 산 17b (7 mg) 및 HBTU (18 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반시키고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황백색 고체인 표제의 화합물 17 (10 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 599 [M+H]^+$.

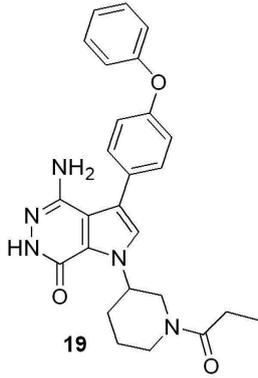
[0244] **실시예 18.** 4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0245]

[0246] DCM(1.6 ml) 중 화합물 17 (6 mg)의 용액에 TFA (0.2ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 역상 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 18 (2.4 mg)을 수득하였다.

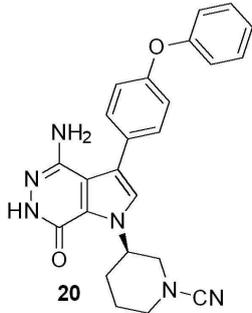
[0247] 실시예 19. 4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0248]

[0249] MeOH(5 ml) 중 화합물 2 (5 mg) 및 Pd/C (10wt%, 5 mg) 혼합물을 H₂ 풍선 하에 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀리트 패트를 통해 여과하고, EtOAc/MeOH로 세척하고 농축하여 백색 고체인 표제의 화합물 19 (2.7 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 458 [M+H]^+$.

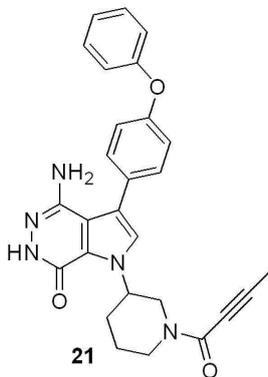
[0250] 실시예 20. (R)-3-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피페리딘-1-카르보니트릴



[0251]

[0252] 아세톤(3 ml) 중 1i (3.5 mg) 및 K₂CO₃ (2M, 15 μl) 혼합물에 BrCN (1 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여 농축하였다. 그 잔여물을 역상 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 20 (1.6 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 427 [M+H]^+$.

[0253] 실시예 21. 4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온

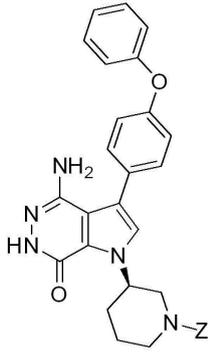


[0254]

[0255] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1i 및 부트-2-이오닉산으로부터 실시예 1의 단계 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 468 [M+H]^+$.

[0256] 실시예 22 내지 37 (표 2)를 1i 및 이에 상응하는 산(상업적으로 이용가능하거나 쉽게 제조될 수 있는)으로부터 실시예 16, 17, 18에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

[0257] 표 2. 하기 화학식의 화합물:

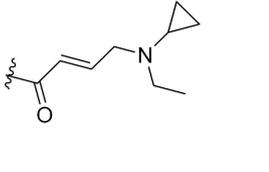
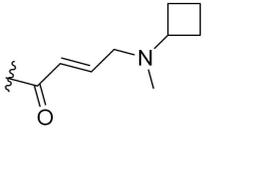
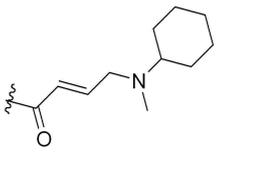
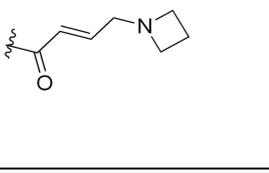
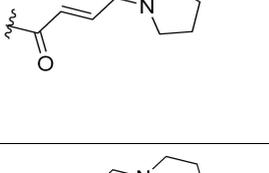
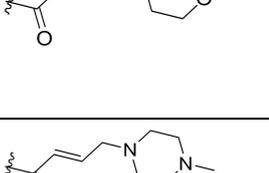
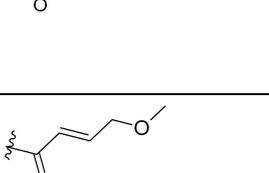


[0258]

표 2

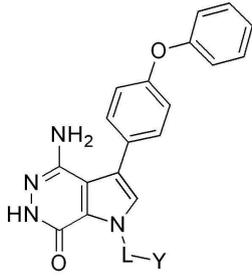
[0259]

실시예	Z	이름	MS(ESI) m/z [M+H]
22		4-아미노-1-[(3R)-1-(2-클로로아세틸)-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	478
23		4-아미노-1-[(3R)-1-(시클로프로판카보닐)-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	470
24		3-[(3R)-3-[4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]-1-피페리딜]-3-옥소-프로판 나이트릴	469
25		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	470
26		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
27		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디에틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	541
28		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(시클로프로필아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	525
29		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(시클로프로필(메틸)아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	539

30		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-[시클로프로필(에틸)아미노]부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	553
31		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-[시클로부틸(메틸)아미노]부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	553
32		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-[시클로헥실(메틸)아미노]부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	581
33		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(아제티딘-1-일)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	525
34		4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1-[(3R)-1-[(E)-4-피롤리딘-1-일부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	539
35		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-모르폴리노부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	555
36		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(4-메틸피페라진-1-일)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	568
37		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-메톡시부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	500

[0260] 실시예 38 내지 49 (표 3)를 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민(상기 실시예의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

[0261] 표 3. 하기 화학식의 화합물:



[0262]

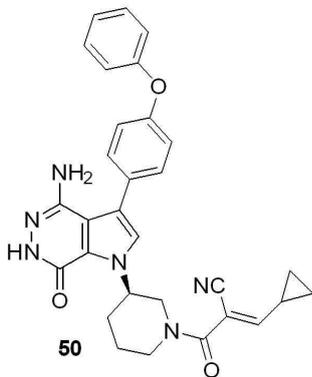
표 3

[0263]

실시예	L-Y	이름	MS(ESI) m/z [M+H] ⁺
38		4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
39		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피롤리딘-3-일]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	499
40		4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]아제티딘-3-일]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	485
41		4-아미노-1-[[2S)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피롤리딘-2-일]메틸]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
42		4-아미노-1-[[2R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피롤리딘-2-일]메틸]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
43		4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]피롤리딘-3-일]메틸]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
44		4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-4-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	513
45		4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-4-플루오로-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	531

46		(E)-N-[4-[4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]시클로헥실]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드	527
47		4-아미노-1-[[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]아제티딘-3-일]메틸]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	499
48		(E)-N-[3-[4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]-8-비시클로[3.2.1]octanyl]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드	553
49		4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-5,5-디플루오로-3-피페리딜]-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온	549

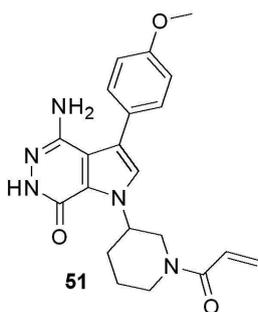
[0264] 실시예 50. (E)-2-[(3R)-3-[4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]피페리딘-1-카보닐]-3-시클로프로필-프로프-2-엔이트릴



[0265]

[0266] MeOH 중 화합물 24 (9 mg) 및 피페리딘 (2 mg)의 혼합물에 시클로프로판카발데히드 (2.1 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 역상 조제용 HPLC로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 50 (2.7 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 521 [M+H]^+$.

[0267] 실시예 51. 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온

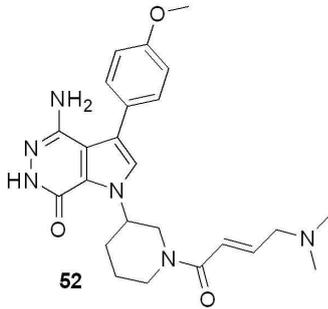


[0268]

[0269] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 (4-메톡시페닐)보론산으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과

유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 394 [M+H]^+$.

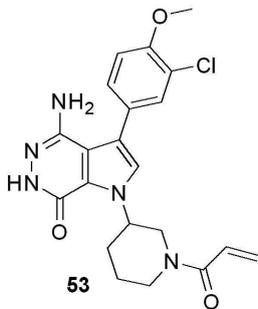
[0270] **실시예 52.** 4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(4-메톡시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0271]

[0272] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 51의 전구체)로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 451 [M+H]^+$.

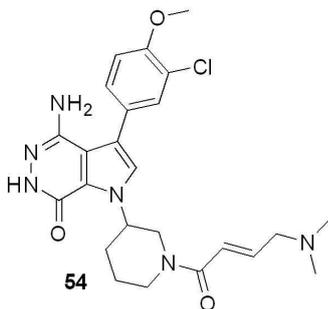
[0273] **실시예 53.** 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0274]

[0275] 상기 표제의 화합물 라세믹 1e 및 (3-클로로-4-메톡시페닐)보론산으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 428 [M+H]^+$.

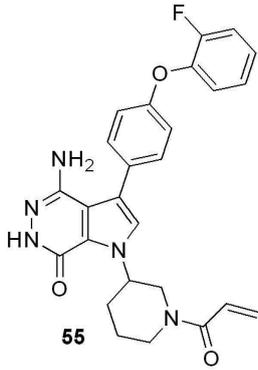
[0276] **실시예 54.** 4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0277]

[0278] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 53의 전구체)로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 485 [M+H]^+$.

[0279] **실시예 55.** 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



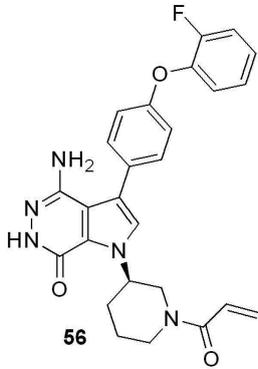
[0280]

[0281]

상기 표제의 화합물을 1e 및 ((4-(2-플루오로페녹시)페닐)보론산으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474$ [M+H]⁺.

[0282]

실시예 56. (R)-1-(1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



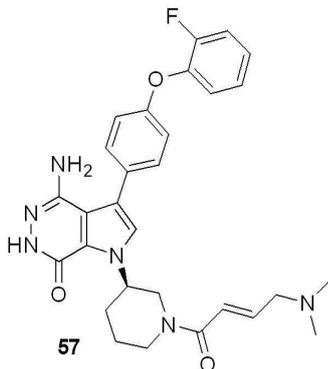
[0283]

[0284]

상기 표제의 화합물을 1e 및 ((4-(2-플루오로페녹시)페닐)보론산으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474$ [M+H]⁺.

[0285]

실시예 57. 4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-[4-(2-플루오로페녹시)페닐]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온

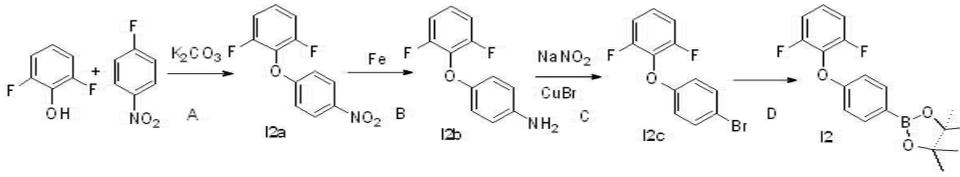


[0286]

[0287]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 56의 전구체)로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531$ [M+H]⁺.

[0288] **중간체 2.**



[0289]

[0290] · 단계 I12A

[0291] CH₃CN (50 ml) 중 2,6-디플루오로페놀 (3.0 g, 21.3 mmol), 1-플루오로-4-니트로벤젠 (3.04 g, 23.4 mmol) 및 K₂CO₃ (4.4 g, 32 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 실온에 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 세 번 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 오일 12a (4.9 g)을 수득하였다.

[0292] · 단계 I12B

[0293] MeOH (40 mL) 중 1,3-디플루오로-2-(4-니트로페녹시)벤젠, 12a (4.9 g, 19.5 mmol), 포화된 NH₄Cl 용액 (5 ml) 및 철 분말(5.5 g, 97.5 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 여과하였다. 상기 여과물에 물을 첨가하고, EtOAc로 세 번 추출하였다. 상기 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 밝은 황색 오일 12b (4.1g)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=222.1 [M+H]⁺.

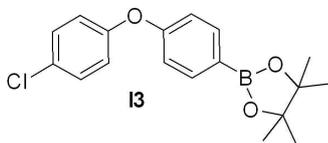
[0294] · 단계 I12C

[0295] 0℃에서 2M H₂SO₄ 용액 (50 ml) 중 4-(2,6-디플루오로페녹시)아닐린 12b (4.1 g, 18.5 mmol)의 혼합물에 물 (20 ml) 중 NaNO₂(6.4 g, 92.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하고 CuBr (5.3 g, 37 mmol)로 충전하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류시키고, 실온에서 냉각시키고, EtOAc로 세 번 추출하였다. 상기 유기 추출액을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 무색 오일 12c (1.6 g)를 수득하였다.

[0296] · 단계 I12D

[0297] 1,4-디옥산 (40 ml) 중 2-(4-브로모페녹시)-1,3-디플루오로벤젠 12c (1.6 g, 3.6 mmol), 비스(피나콜라토)-디보론 (1.71 g, 6.7 mmol), KOAc (830 mg, 8.4 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(126 mg, 0.18 mmol)의 혼합물을 80℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 12 (1.6 g)를 수득하였다.

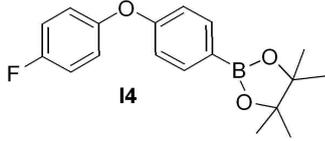
[0298] **중간체 3.** 2-(4-(4-클로로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0299]

[0300] 1,4-디옥산 (10 ml) 중 1-클로로-4-(4-이오도페녹시)벤젠 (330 mg), 비스(피나콜라토)디보론 (508 mg), KOAc (300 mg) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(82 mg)의 혼합물을 100℃에서 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 고체를 여과하여 버리고, 상기 여과물을 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일 13 (150 mg)을 수득하였다.

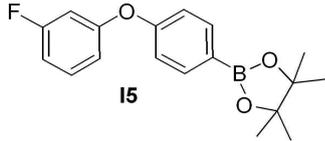
[0301] **중간체 4.** 2-(4-(4-플루오로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0302]

[0303] 상기 표제의 화합물을 1-플루오로-4-(4-이오도페녹시)벤젠으로부터 중간체 3에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

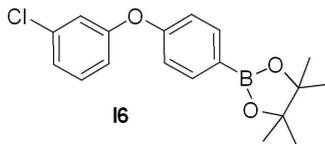
[0304] **중간체 5.** 2-(4-(3-플루오로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0305]

[0306] DCM (20 ml) 중 (3-플루오로페닐)보론산 (0.71 g), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀 (1.02 g), Cu(OAc)₂ (1.0 g), TEA (1.3ml), 및 분자적 체(molecular sieve) 4A (3 g)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀리트 패드에 여과시키고, DCM으로 세척하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 I5 (60 mg)를 수득하였다.

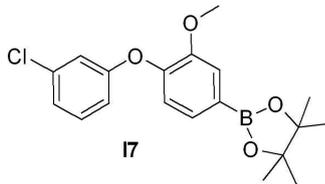
[0307] **중간체 6.** 2-(4-(3-클로로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0308]

[0309] 상기 표제의 화합물을 (3-클로로페닐)보론산으로부터 중간체 5에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

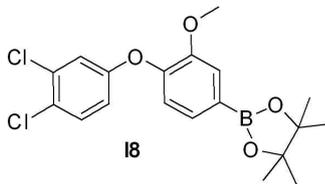
[0310] **중간체 7.** 2-(4-(3-클로로페녹시)-3-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0311]

[0312] 상기 표제의 화합물을 3-클로로페놀 및 1-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠으로부터 중간체 2에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

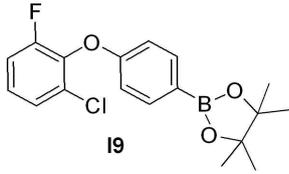
[0313] **중간체 8.** 2-(4-(3,4-디클로로페녹시)-3-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0314]

[0315] 상기 표제의 화합물을 3,4-디클로로페놀 및 1-플루오로-2-메톡시-4-니트로벤젠으로부터 중간체 2에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

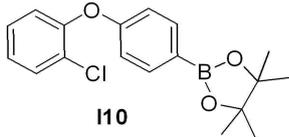
[0316] **중간체 9.** 2-(4-(2-클로로-6-플루오로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0317]

[0318] 상기 표제의 화합물을 2-클로로-6-플루오로페놀 및 1-플루오로-4-니트로벤젠으로부터 중간체 2에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

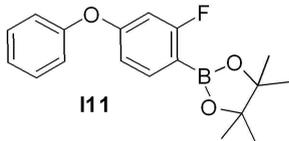
[0319] **중간체 10.** 2-(4-(2-클로로페녹시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0320]

[0321] 상기 표제의 화합물을 2-클로로페놀 및 1-플루오로-4-니트로벤젠으로부터 중간체 2에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

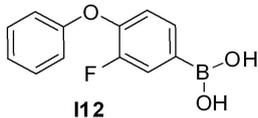
[0322] **중간체 11.** 2-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란



[0323]

[0324] 상기 표제의 화합물을 페놀 및 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠으로부터 중간체 2에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다.

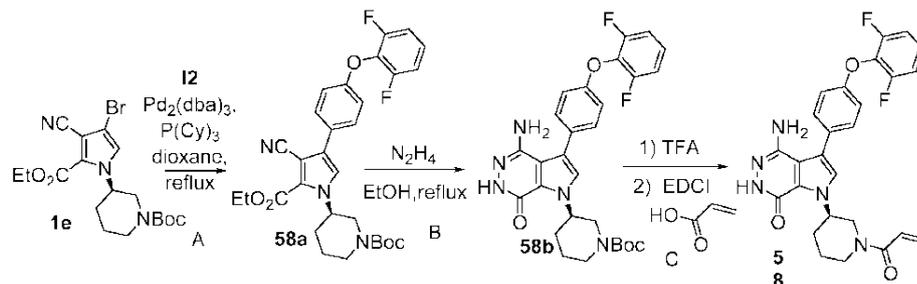
[0325] **중간체 12.** (3-플루오로-4-페녹시페닐)보론산



[0326]

[0327] -78°C에서 THF (20 ml) 중 4-브로모-2-플루오로-1-페녹시벤젠 (0.5 g, 3.6 mmol)의 용액에 n-BuLi 용액 (헥산 중 2.5 M, 2.16 ml, 5.4 mmol)을 점적으로 첨가하였다. 30분 후, 트리이소프로필 보레이트 (1.15 ml, 5.4 mmol)를 점적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 물로 중단시키고, EtOAc로 세 번 추출하였다. 상기 결합된 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 밝은 황색 오일 I12 (0.18 g)를 수득하였다.

[0328] **실시예 58.** (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피콜로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0329]

[0330] · 단계 58A

[0331] 1,4-디옥산/물(10 ml/1 ml) 중 1e (2.8 g, 6.6 mol), I2 (2.2 g, 6.6 mol) 및 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (2.6g, 9.9 mol)의 혼합물을 N_2 로 탈기체화 하였다. 그 다음 $Pd_2(dba)_3$ (300mg, 0.33 mmol) 및 $P(Cy)_3$ (185 mg, 0.66 mmol)을 첨가 하였다. 생성된 혼합물을 N_2 하에 16시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 고체를 여과하고, 그 여과 물을 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 58a (1.2 g)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=552 [M+H]^+$.

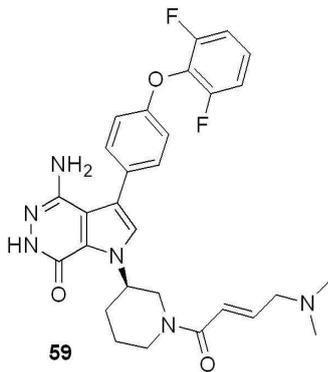
[0332] · 단계 58B

[0333] EtOH (5 ml) 중 58a (1.2 g) 및 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1 mL)의 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 58b (0.66 g)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=538 [M+H]^+$.

[0334] · 단계 58C

[0335] DCM (5 ml) 중 58b (880 mg, 1.63 mol) 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하여 오일 58c (940 mg)를 수득하였다. DCM (5 ml) 중 58c (940 mg) 용액에 아크릴산(210 mg, 2.5 mol), EDCI (627 mg, 3.3 mmol) 및 TEA (340 mg, 3.3 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 58 (450 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 492 [M+H]^+$.

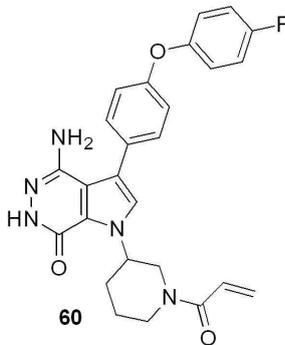
[0336] **실시예 59.** 4-아미노-3-[4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐]-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0337]

[0338] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 아민 58c로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 549 [M+H]^+$.

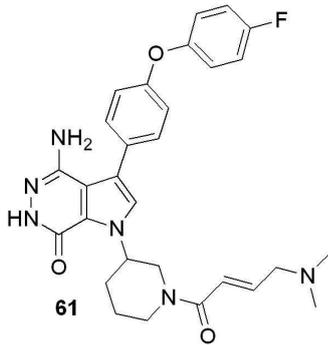
[0339] **실시예 60.** 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(4-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0340]

[0341] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 4로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$.

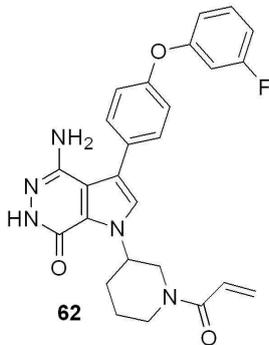
[0342] 실시예 61. 4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0343]

[0344] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 60의 전구체)로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531 [M+H]^+$.

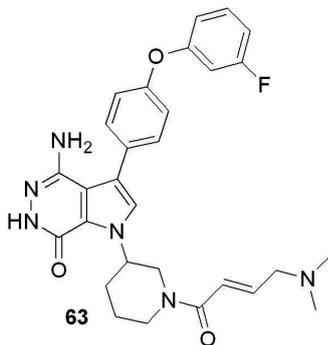
[0345] 실시예 62. 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(3-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0346]

[0347] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 5로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$.

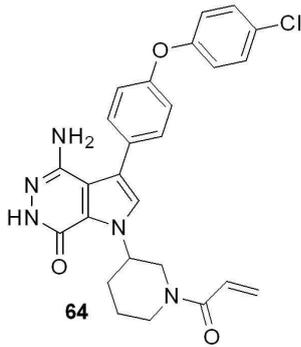
[0348] 실시예 63. 4-아미노-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-[4-(3-플루오로페녹시)페닐]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0349]

[0350] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 62의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531 [M+H]^+$.

[0351] 실시예 64. 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(4-클로로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



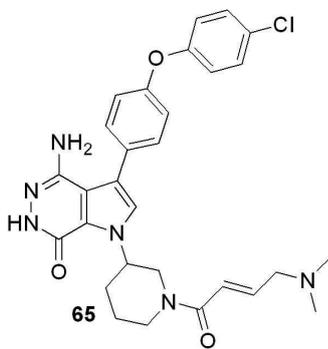
[0352]

[0353]

상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 3으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

[0354]

실시예 65. 4-아미노-3-[4-(4-클로로페녹시)페닐]-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



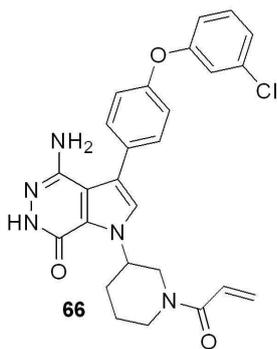
[0355]

[0356]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 64의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

[0357]

실시예 66. 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(3-클로로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



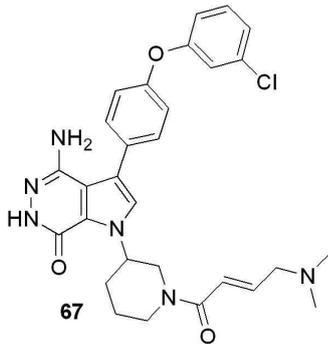
[0358]

[0359]

상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 6으로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

[0360]

실시예 67. 4-아미노-3-[4-(3-클로로페녹시)페닐]-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



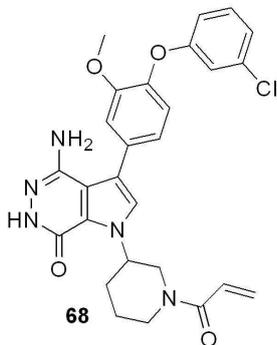
[0361]

[0362]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 66의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

[0363]

실시예 68. 1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(3-클로로페녹시)-3-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



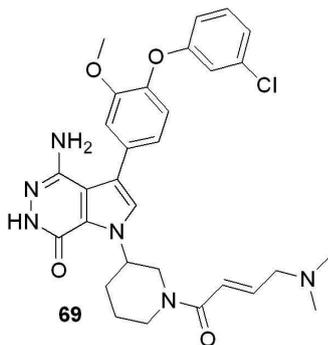
[0364]

[0365]

상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 7로부터 실시예 1의 단계 1D 내지 1G에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 520$ $[M+H]^+$.

[0366]

실시예 69. 4-아미노-3-[4-(3-클로로페녹시)-3-메톡시-페닐]-1-[1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



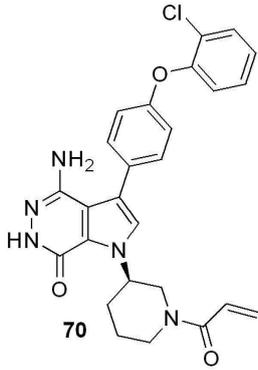
[0367]

[0368]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 68의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 577$ $[M+H]^+$.

[0369]

실시예 70. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-클로로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0370]

[0371]

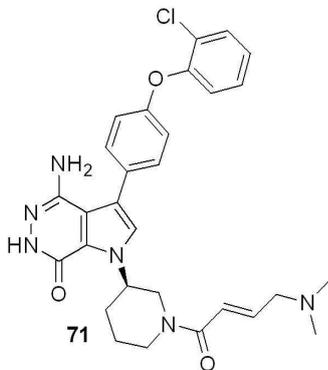
상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 10으로부터 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

[0372]

실시예

71.

4-아미노-3-[4-(2-클로로페녹시)페닐]-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



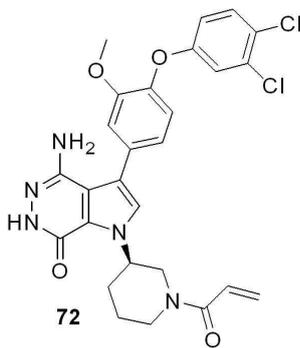
[0373]

[0374]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 70의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 547$ $[M+H]^+$.

[0375]

실시예 72. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(3,4-디클로로페녹시)-3-메톡시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



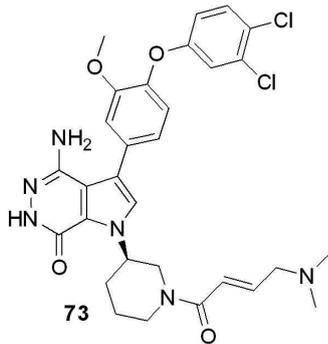
[0376]

[0377]

상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 8으로부터 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 554$ $[M+H]^+$.

[0378]

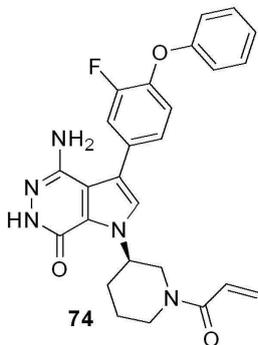
실시예 73. 4-아미노-3-[4-(3,4-디클로로페녹시)-3-메톡시-페닐]-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0379]

[0380] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 72의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 611 [M+H]^+$.

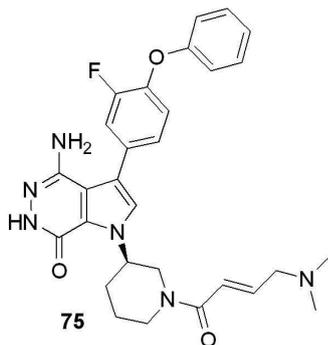
[0381] 실시예 74. (R)-1-(1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(3-플루오로-4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0382]

[0383] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 12로부터 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$.

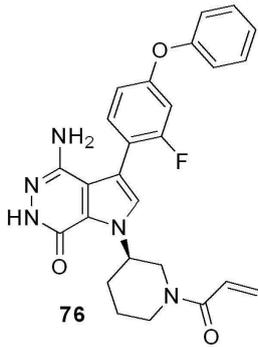
[0384] 실시예 75. 4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(3-플루오로-4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0385]

[0386] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 74의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531 [M+H]^+$.

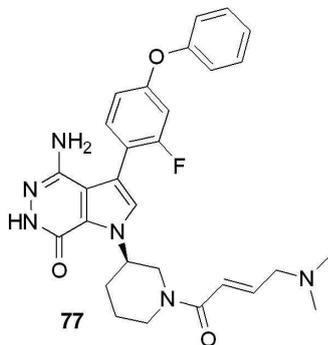
[0387] 실시예 76. (R)-1-(1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(2-플루오로-4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0388]

[0389] 상기 표제의 화합물을 라세믹 1e 및 중간체 11로부터 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474 [M+H]^+$.

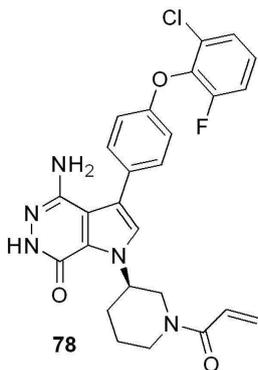
[0390] 실시예 77. 4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-3-(2-플루오로-4-페녹시-페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0391]

[0392] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 76의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531 [M+H]^+$.

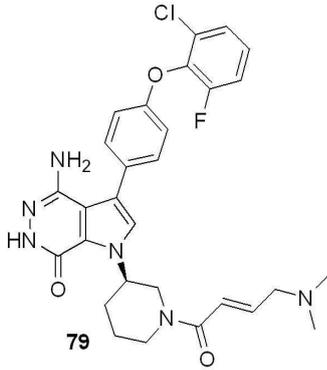
[0393] 실시예 78. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-클로로-6-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0394]

[0395] 상기 표제의 화합물을 1e 및 중간체 9로부터 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 508 [M+H]^+$.

[0396] 실시예 79. 4-아미노-3-[4-(2-클로로-6-플루오로-페녹시)페닐]-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



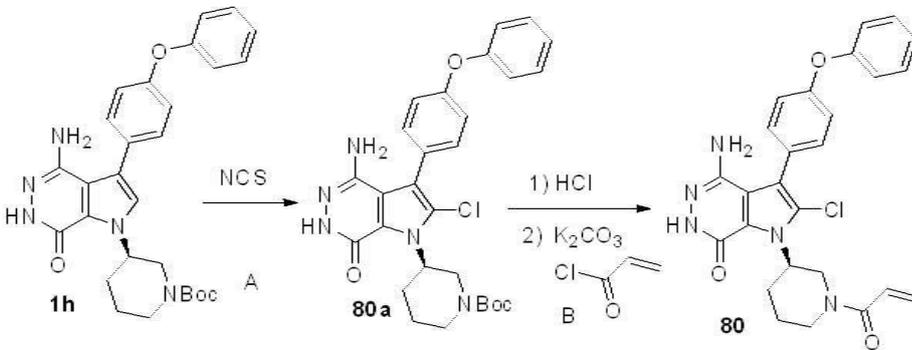
[0397]

[0398]

상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 78의 전구체)으로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 565$ $[M+H]^+$.

[0399]

실시예 80. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-2-클로로-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0400]

[0401]

· 단계 80A

[0402]

DCM (1.5 ml) 중 1h (23 mg) 및 NCS (15 mg) 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체 80a (13 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 536$ $[M+H]^+$.

[0403]

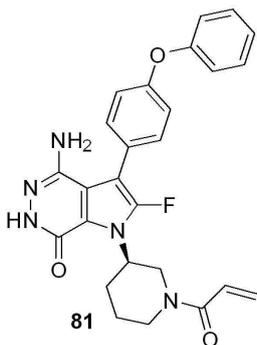
· 단계 80B

[0404]

DCM (1 ml) 중 80a (13 mg) 및 HCl 용액 (0.2 ml, 디옥산 중 4M) 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 조생성물을 THF 중에 용해시키고, 얼음 조에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 K_2CO_3 (2 M, 30 μl) 및 THF 중 아크릴로일 클로리드 용액(5 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고 역상 조제용 HPLC로 정제하여 황백색 고체인 표제의 화합물 80 (2.1 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 490$ $[M+H]^+$.

[0405]

실시예 81. (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-2-플루오로-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온

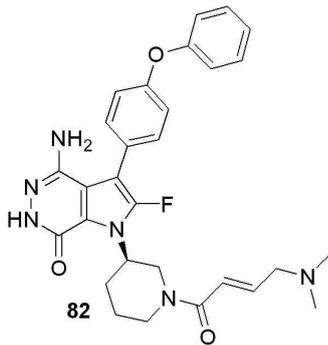


[0406]

[0407] CH₃CN (10 ml) 중 1g (120 mg, 0.23 mmol) 및 선택불소(selectflour) (98.9 mg, 0.28 mmol) 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc로 세 번 세척하였다. 상기 결합된 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 오일 81a (71 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 534$ [M+H]⁺.

[0408] 상기 표제의 화합물을 81a 및 실시예 1의 단계 1E 내지 1G에 기재된 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 474$ [M+H]⁺.

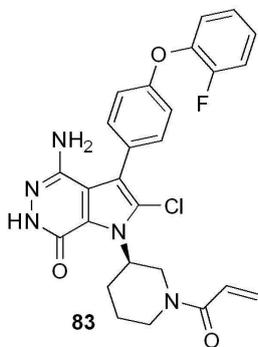
[0409] **실시예 82.**
4-아미노-1-[(3R)-1-[(E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노일]-3-피페리딜]-2-플루오로-3-(4-페녹시페닐)-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



[0410]

[0411] 상기 표제의 화합물을 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에논산 및 이에 상응하는 아민 (실시예 81의 전구체)로부터 실시예 16의 단계 16C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 531$ [M+H]⁺.

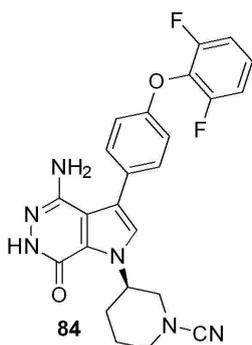
[0412] **실시예 83.** (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-2-클로로-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0413]

[0414] 상기 표제의 화합물을 실시예 80에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=508$ [M+H]⁺.

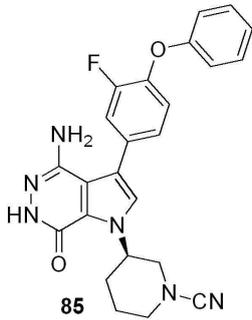
[0415] **실시예 84.** (R)-3-(4-아미노-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피페리딘-1-카르보니트릴



[0416]

[0417] 상기 표제의 화합물을 실시예 20에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=463$ $[M+H]^+$.

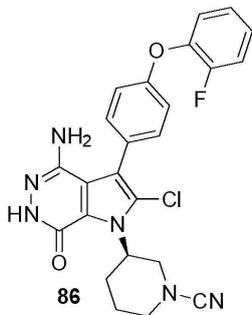
[0418] **실시예 85.** (R)-3-(4-아미노-3-(3-플루오로-4-페녹시페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피페리딘-1-카르보니트릴



[0419]

[0420] 상기 표제의 화합물을 실시예 20에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=445$ $[M+H]^+$.

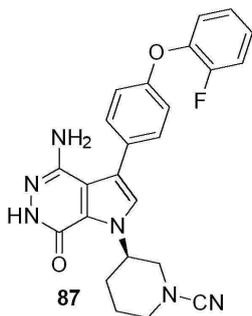
[0421] **실시예 86.** (R)-3-(4-아미노-2-클로로-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피페리딘-1-카르보니트릴



[0422]

[0423] 상기 표제의 화합물을 실시예 20, 80에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=479$ $[M+H]^+$.

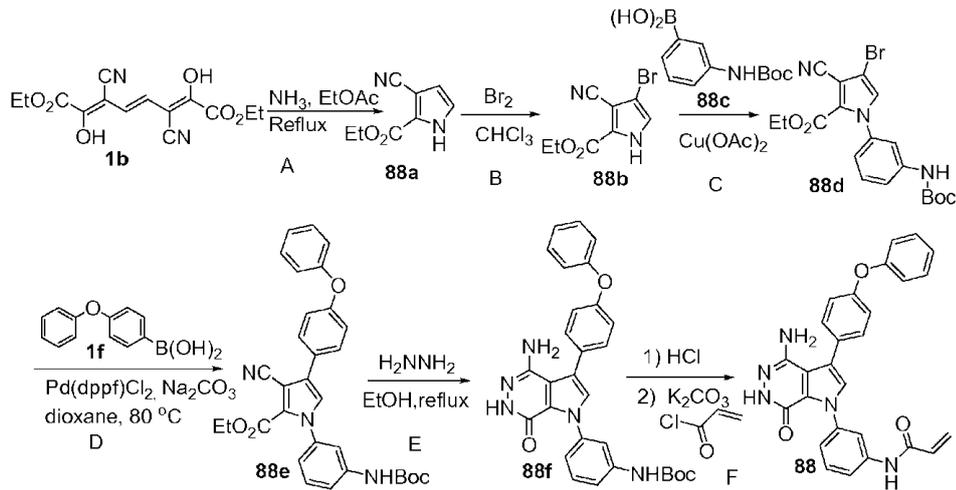
[0424] **실시예 87.** (R)-3-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피페리딘-1-카르보니트릴



[0425]

[0426] 상기 표제의 화합물을 실시예 20에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=445$ $[M+H]^+$.

[0427] **실시예 88.** N-(3-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)페닐)아크릴아미드



[0428]

[0429] · 단계 88A

[0430] 60 °C에서 EtOAc (30 ml) 중 1b (1.62 g) 용액에 디옥산 (22 ml) 중 0.5 M NH₃ 용액을 점적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황색 고체 88a (0.37 g)를 수득하였다.

[0431] · 단계 88B

[0432] -20 °C에서 CHCl₃ (17 ml) 중 88a (320 mg) 용액에 CHCl₃ (3 ml) 중 Br₂ (350 mg) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10 °C 보다 낮은 온도에서 5시간 동안 교반한 후, 10% Na₂S₂O₃ 용액 및 포화된 NaHCO₃ 용액으로 중단시켰다. 상기 두 계를 분리시키고; 수성계를 DCM으로 세 번 추출하였다. 상기 결합된 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 88b (400 mg)를 수득하였다.

[0433] · 단계 88C

[0434] 0 °C에서 DCM (10ml) 중 88b (200 mg, 0.82 mmol), 88c (390 mg, 1.64 mmol) 혼합물에 Cu(OAc)₂ (224 mg, 1.23 mmol) 및 피리딘 (185 μl)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20시간 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 상기 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 상기 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 88d (360 mg)를 수득하였다.

[0435] · 단계 88D

[0436] 1,4-디옥산(8 ml) 중 88d (133 mg, 0.306 mmol), 1f (131 mg, 0.612 mmol), K₂CO₃ (2M, 0.5 ml), 및 Pd(dppf)Cl₂ (49 mg, 0.06 mmol) 혼합물을 80 °C에서 N₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc로 두 번 세척하였다. 상기 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일 88e (135 mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=524 [M+H]⁺.

[0437] · 단계 88E

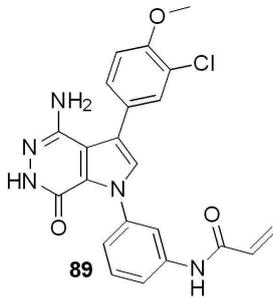
[0438] EtOH (10 ml) 중 88e (130 mg) 및 N₂H₄ (1.2 ml)를 24시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시키고, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 88f (38 mg)를 수득하였다. MS (ESI): m/z=510 [M+H]⁺.

[0439] · 단계 88F

[0440] 88f (18 mg) 및 HCl 용액 (1 ml, 디옥산 중 4 M) 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 조생성물을 THF 중에 용해시키고 얼음 조에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 K₂CO₃ (2 M, 40 μl) 및 THF 중 아크릴로일 클로리드 용액 (4 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 °C에서 20분 동안 교반하고 역상 조제용 HPLC로 정제하

여 백색 고체인 표제의 화합물 88 (7.2 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 464 [M+H]^+$.

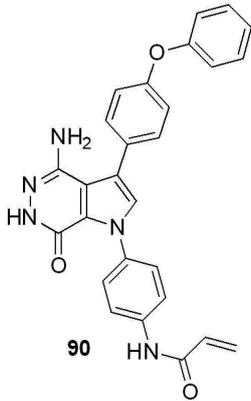
[0441] **실시예 89.** N-(3-(4-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)페닐)아크릴아미드



[0442]

[0443] 상기 표제의 화합물을 88d 및 (3-클로로-4-메톡시페닐)보론산으로부터 실시예 88의 단계 88C 내지 88F에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 436 [M+H]^+$.

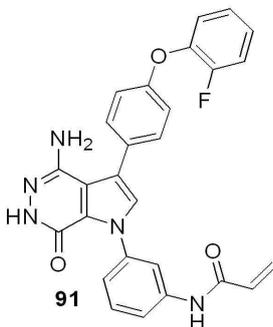
[0444] **실시예 90.** N-(4-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤[2,3-d]피리다진-1-일)페닐)아크릴아미드



[0445]

[0446] 상기 표제의 화합물을 88b 및 (4-((tert-부톡시카보닐)아미노)페닐)보론산으로부터 실시예 88의 단계 88C 내지 88F에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 464 [M+H]^+$.

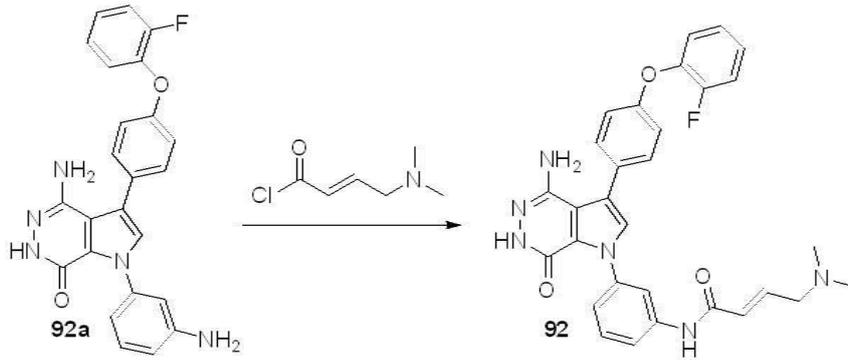
[0447] **실시예 91.** N-(3-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)페닐)아크릴아미드



[0448]

[0449] 상기 표제의 화합물을 88d 및 (4-(2-플루오로페녹시)페닐)보론산으로부터 실시예 88의 단계 88C 내지 88F에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 482 [M+H]^+$.

[0450] **실시예 92.** (E)-N-[3-[4-아미노-3-[4-(2-플루오로페녹시)페닐]-7-옥소-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일]페닐]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드



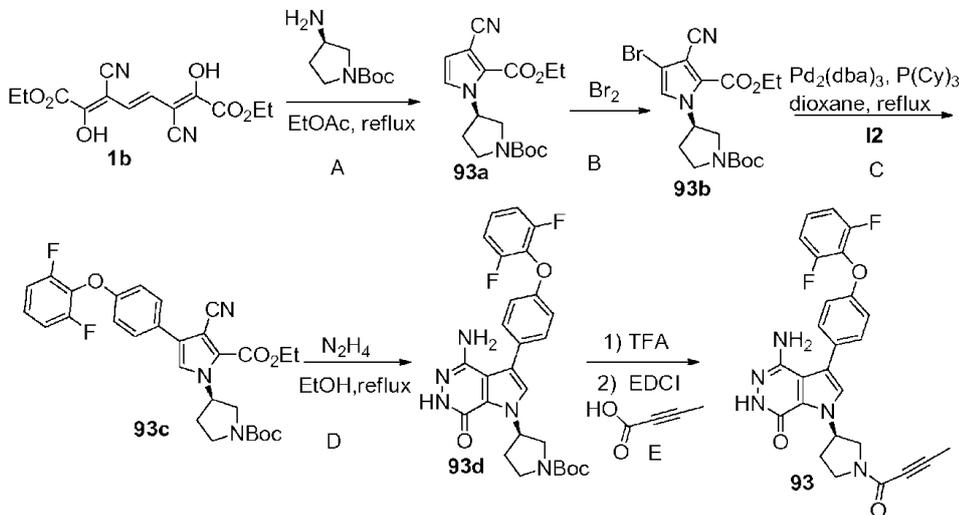
[0451]

[0452]

0°C에서 DCM 중 92a (10mg) 용액에 갖 제조된 (E)-4-(디메틸아미노)부트-2에노일 클로리드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하고 역상 조제용 HPLC로 정제하여 표제의 화합물 92(1 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 539 [M+H]^+$.

[0453]

실시예 93. (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0454]

[0455]

· 단계 93A

[0456]

60°C에서 EtOAc (84 ml) 중 1b (1.5 g) 용액에 EtOAc (21 ml) 중 (R)-tert-부틸-3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트(1.41 g)의 용액을 점적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 93a (0.686 g)를 수득하였다.

[0457]

· 단계 93B

[0458]

0°C에서 DCM (120 ml) 중 93a (0.686 g) 용액에 DCM (5 ml) 중 Br₂ (3.7 g) 용액을 천천히 첨가하였다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 후, 10% Na₂S₂O₃ 용액 및 NaHCO₃ 포화 용액으로 중단시켰다. 그 두 계를 분리시키고; 수성 계를 DCM으로 추출하였다. 상기 결합된 유기 추출물을 과량의 Boc₂O로 처리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 93b (0.342 g)를 수득하였다.

[0459]

· 단계 93C

[0460]

1,4-디옥산/물 (10 ml/1 ml) 중 93b (198 mg, 0.48 mmol), I2 (160 mg, 0.48 mmol) 및 K₃PO₄·3H₂O (188 mg, 0.72 mmol) 혼합물을 N₂로 탈기화하였다. 그 다음 Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol) 및 P(Cy)₃ (14 mg, 0.048 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 하에 16시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 고체를 여과하고, 여과물을 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 93c (59 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=538 [M+H]^+$.

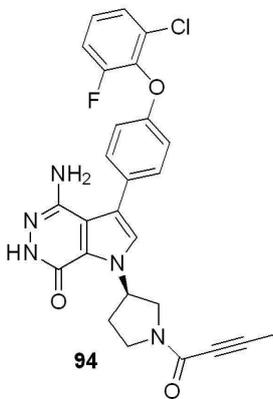
[0461] · 단계 93D

[0462] EtOH (5 ml) 중 93c (72 mg, 0.13 mmol) 및 N₂H₄ · H₂O (1 mL) 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체 93d (24 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=524$ [M+H]⁺.

[0463] · 단계 93E

[0464] DCM (5 ml) 중 93d (40 mg, 0.08 mmol) 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 농축하여 오일 93e (49 mg)를 수득하였다. DCM (5 ml) 중 93e (49 mg) 용액에 부트-2-이논산 (13 mg, 0.16 mmol), EDCI (31 mg, 0.16 mmol) 및 TEA (17 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 표제의 화합물 93 (20 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 490$ [M+H]⁺.

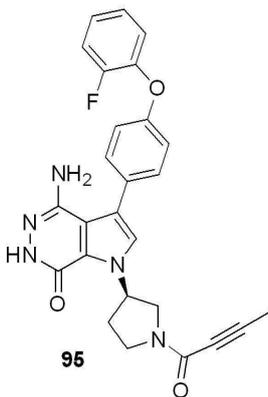
[0465] **화합물 94.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-클로로-6-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0466]

[0467] 상기 표제의 화합물을 93b 및 중간체 9로부터 실시예 93의 단계 93C 내지 93E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 506$ [M+H]⁺.

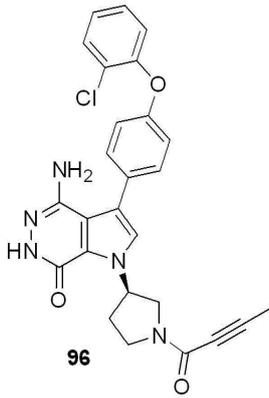
[0468] **실시예 95.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0469]

[0470] 상기 표제의 화합물을 93b 및 ((4-(2-플루오로페녹시)페닐)보론산으로부터 실시예 93의 단계 93C 내지 93E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 472$ [M+H]⁺.

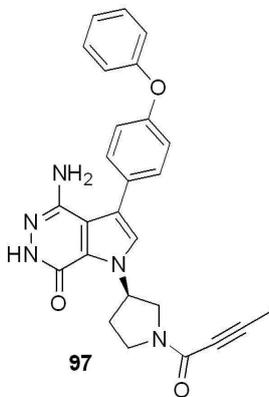
[0471] **실시예 96.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-클로로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0472]

[0473] 상기 표제의 화합물을 93b 및 중간체 10으로부터 실시예 93의 단계 93C 내지 93E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. (ESI): $m/z = 488$ [M+H]⁺.

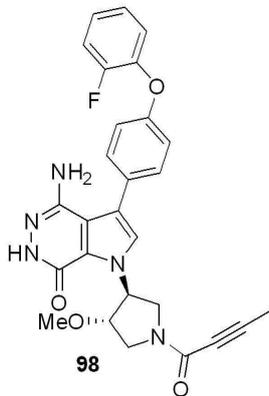
[0474] **실시예 97.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0475]

[0476] 상기 표제의 화합물을 93b 및 (4-페녹시페닐)보론산으로부터 실시예 93의 단계 93C 내지 93E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 454$ [M+H]⁺.

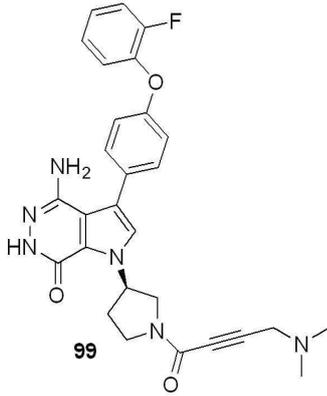
[0477] **실시예 98.** 4-아미노-1-((3S,4S)-1-(부트-2-이노일)-4-메톡시피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온 및 거울상이성질체



[0478]

[0479] 상기 표제의 화합물을 트랜스-tert-부틸 3-아미노-4-메톡시피롤리딘-1-카복실레이트로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 환경을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=502$ [M+H]⁺.

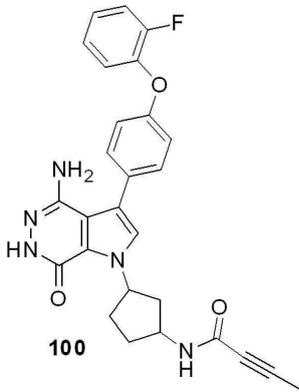
[0480] **실시예 99.** (R)-4-아미노-1-(1-(4-(디메틸아미노)부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0481]

[0482] 상기 표제의 화합물을 실시예 93에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

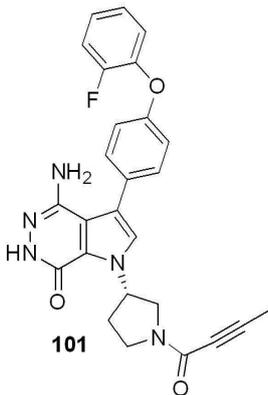
[0483] **실시예 100.** N-(3-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로펜틸)부트-2-인아미드



[0484]

[0485] 상기 표제의 화합물을 실시예 93에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=486$ $[M+H]^+$.

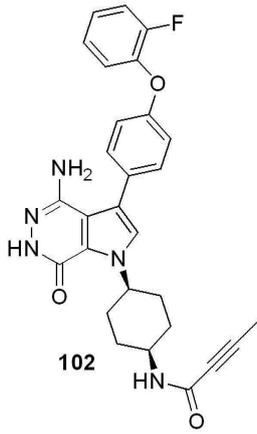
[0486] **실시예 101.** (S)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0487]

[0488] 상기 표제의 화합물을 실시예 93에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=472$ $[M+H]^+$.

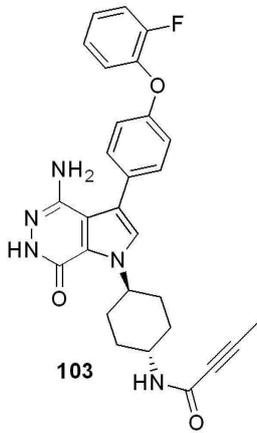
[0489] **실시예 102.** N-((1s,4s)-4-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로헥실)부트-2-인아미드



[0490]

[0491] 상기 표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=500$ $[M+H]^+$.

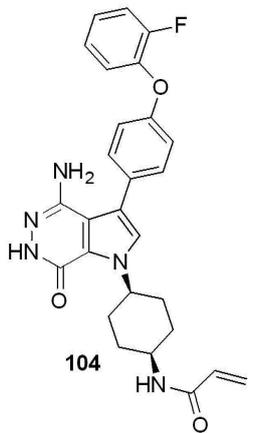
[0492] **실시예 103.** N-((1r,4r)-4-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로헥실)부트-2-인아미드



[0493]

[0494] 상기 표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=500$ $[M+H]^+$.

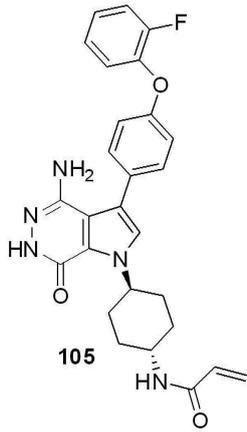
[0495] **실시예 104.** N-((1s,4s)-4-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로헥실)아크릴아미드



[0496]

[0497] 상기 표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=488$ $[M+H]^+$.

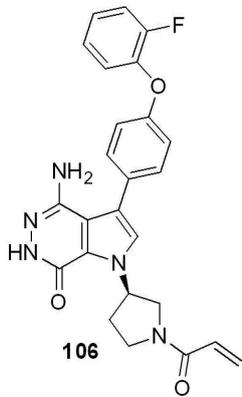
[0498] **실시예 105.** N-((1r,4r)-4-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)시클로헥실)아크릴아미드



[0499]

[0500] 상기 표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=488$ $[M+H]^+$.

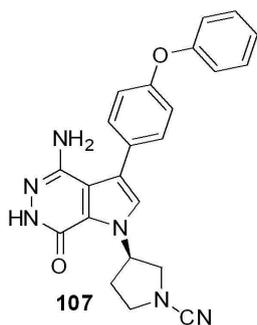
[0501] 실시예 106. (R)-1-(1-아크릴로일피롤리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0502]

[0503] 상기 표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 과정을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=460$ $[M+H]^+$.

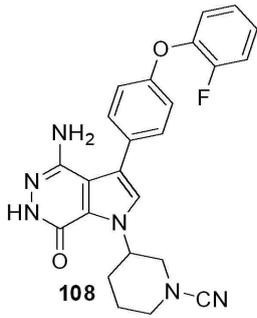
[0504] 실시예 107. (R)-3-(4-아미노-7-옥소-3-(4-페녹시)페닐)-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피롤리딘-1-카르보닐트릴



[0505]

[0506] 상기 표제의 화합물을 실시예 20에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=413$ $[M+H]^+$.

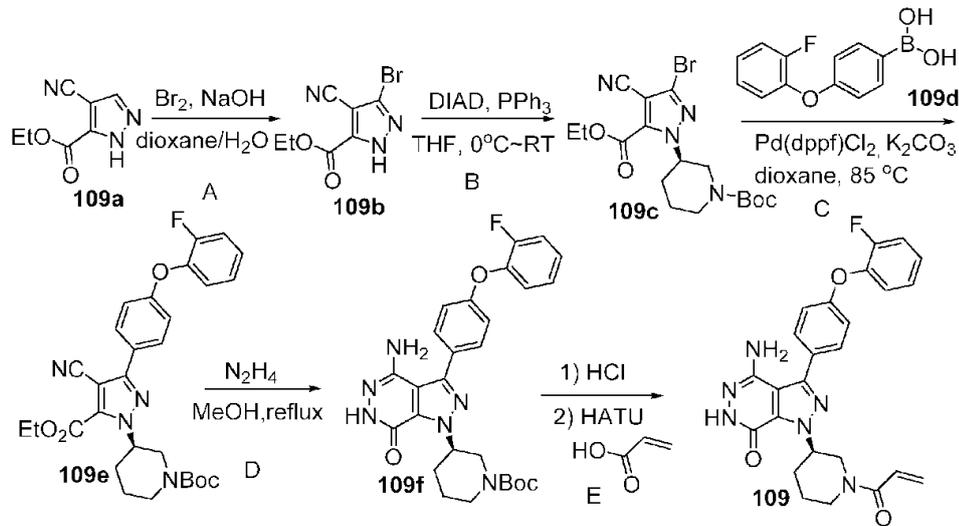
[0507] 실시예 108. 3-(4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-7-옥소-6,7-디히드로-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-1-일)피롤리딘-1-카르보닐트릴



[0508]

[0509] 상기 표제의 화합물을 실시예 20에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z=445$ $[M+H]^+$.

[0510] **실시예 109.** (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온



[0511]

[0512] · 단계 109A

[0513] 0°C에서 디옥산 (4 ml) 중 109a (200mg) 및 NaOH (2 M, 1.2 ml) 혼합물에 디옥산 (2 ml) 중 Br₂ (380 mg) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 109b (340 mg)을 수득하였다.

[0514] · 단계 109B

[0515] 0°C에서 THF (5 ml) 중 109b (50 mg), (S)-tert-부틸 3-히드록시피페리딘-1-카복실레이트 (80 mg) 및 PPh₃ (100 mg) 용액에 DIAD (80 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 농축하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 109c (76 mg)를 수득하였다.

[0516] · 단계 109C

[0517] 디옥산/물(5 ml/0.5 ml) 중 109c (70 mg), 109d (114 mg), K₂CO₃ (113 mg), 및 Pd(dppf)Cl₂ (66 mg)의 혼합물을 85°C에서 N₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 109e (100 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=535$ $[M+H]^+$.

[0518] · 단계 109D

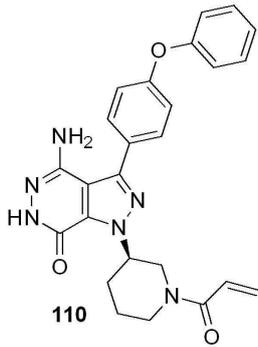
[0519] MeOH (5 ml) 중 109e (100 mg) 및 N₂H₄ (2.5 ml)의 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 그 용매를 제거하였다. 그 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 109f (70 mg)를 수득하였다. MS (ESI): $m/z=521$ $[M+H]^+$.

[0520] · 단계 109E

[0521] 109f (70 mg) 및 HCl 용액 (4 ml, 디옥산 중 4M)의 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고 농축하여 다음 단계에 직접적으로 사용될 109g (100 mg)를 수득하였다.

[0522] DMF (1 ml) 중 109g (9 mg)의 용액에 DIEA (13 mg), 산 (6 mg) 및 HATU (18 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고 역상 조제용 HPLC로 정제하여 표제의 화합물 109 (3.1 mg)을 수득하였다. MS (ESI): $m/z = 475$ [M+H].

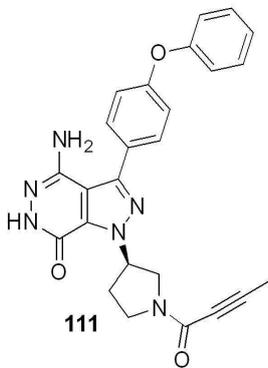
[0523] **실시예 110.** (R)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온



[0524]

[0525] 상기 표제의 화합물을 109c 및 (4-페녹시페닐)보론산으로부터 실시예 109의 단계 109C 내지 109E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 457$ [M+H]⁺.

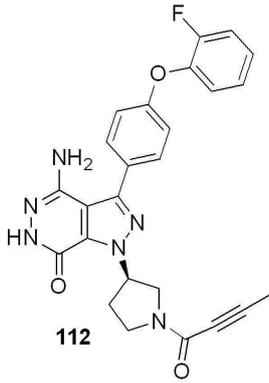
[0526] **실시예 111.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-페녹시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온



[0527]

[0528] 상기 표제의 화합물을 109b 및 적절한 시약으로부터 실시예 109의 단계 109B 내지 109E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 455$ [M+H]⁺.

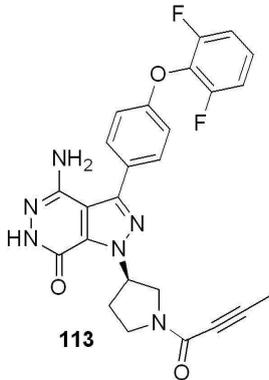
[0529] **실시예 112.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2-플루오로페녹시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온



[0530]

[0531] 상기 표제의 화합물을 109b 및 적절한 시약으로부터 실시예 109의 단계 109B 내지 109E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 473$ [M+H]⁺.

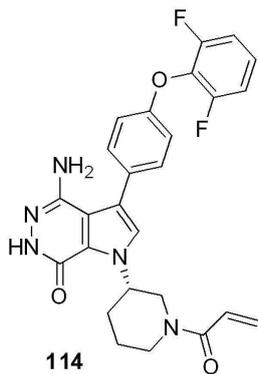
[0532] **실시예 113.** (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피롤리딘-3-일)-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리다진-7(6H)-온



[0533]

[0534] 상기 표제의 화합물을 109b 및 적절한 시약으로부터 실시예 109의 단계 109B 내지 109E에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 491$ [M+H]⁺.

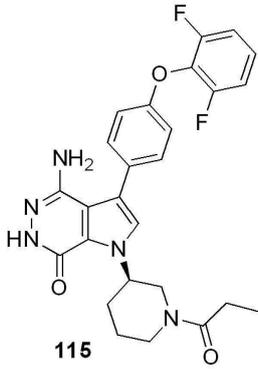
[0535] **실시예 114.** (S)-1-(1-아크릴로일피페리딘-3-일)-4-아미노-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0536]

[0537] 상기 표제의 화합물을 실시예 58에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 492$ [M+H]⁺.

[0538] **실시예 115.** (R)-4-아미노-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1-(1-프로피오닐피페리딘-3-일)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



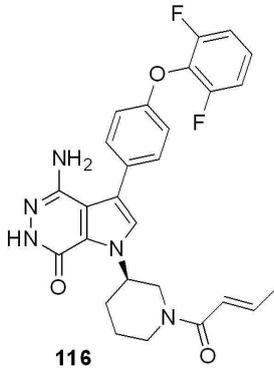
[0539]

[0540]

상기 표제의 화합물을 화합물 58로부터 실시예 19에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 494 [M+H]^+$.

[0541]

실시예 116. 4-아미노-3-[4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐]-1-[(3R)-1-[(E)-부트-2-에노일]-3-피페리딜]-6H-피롤로[2,3-d]피리다진-7-온



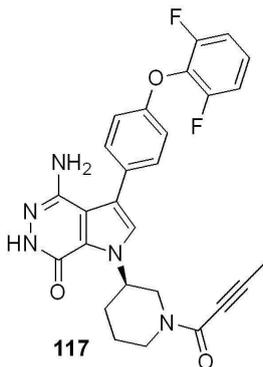
[0542]

[0543]

상기 표제의 화합물을 (E)-부트-2-에논산 및 아민 58c로부터 실시예 58의 단계 58C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 506 [M+H]^+$.

[0544]

실시예 117. (R)-4-아미노-1-(1-(부트-2-이노일)피페리딘-3-일)-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



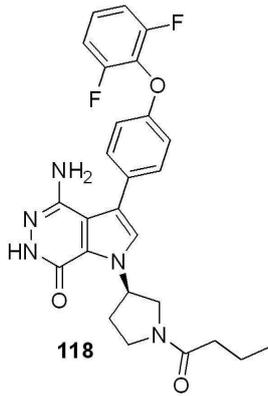
[0545]

[0546]

상기 표제의 화합물을 부트-2-이논산 및 아민 58c로부터 실시예 58의 단계 58C에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 504 [M+H]^+$.

[0547]

실시예 118. (R)-4-아미노-1-(1-부티릴피롤리딘-3-일)-3-(4-(2,6-디플루오로페녹시)페닐)-1H-피롤로[2,3-d]피리다진-7(6H)-온



[0548]

[0549]

상기 표제의 화합물을 화합물 93으로부터 실시예 19에 기재된 것과 유사한 조건을 통해 제조하였다. MS (ESI): $m/z = 494 [M+H]^+$.

[0550]

실시예 119. BTK 활성의 평가

[0551]

생물화학적 및 세포-기반 분석 방법:

[0552]

Btk 키나제 분석 - 상기 Btk 키나제 분석을 Promega (Madison, WI)로부터 구입한 ADP-Glo Btk 키나제 분석 키트를 이용하여 수행하였다. 상기 분석을 상기 분석 키트에서 제공된 프로토콜에 따라 수행하였다. 요약하면, 상기 효소 반응을 Btk (2ng/ μ l), ATP (1.2 μ M), 폴리 GT 펩티드 (0.3 μ M), DTT (40 nM), $MnCl_2$ (1.4 mM), 및 1 \times 키나제 완충액 (상기 키트 내 포함됨)을 함유하는 상기 키나제 반응 완충액 중에 상기 시험 물질(article)의 존재 또는 부재 하에 다양한 농도로 384-웰 플레이트, 실온 (22 \pm 1 $^\circ$ C)에서 60분 동안 수행하였다. 각 반응 당 상기 최종 반응 부피는 10 μ l였다. 그런 다음, ADP-Glo 시약(상기 키트 내 포함됨) 4 μ l를 상기 반응물에 첨가하고, 상기 플레이트를 추가적으로 40분 동안 더 인큐베이션하여 반응을 끝내고 남아있는 ATP를 제거하였다. 최종적으로, 키나제 검출 시약 10 μ l를 각 반응물에 첨가하여 동시에 ADP를 ATP로 전환시키고, 상기 새로이 합성된 ATP를 플레이트-관독 루미노미터 (Victor X5 2030 multilabel reader, PerkinElmer)로 측정하였다. IC₅₀ 값을 비히클 (DMSO) 대조군과 비교하여 농도의 저해 백분율에 대한 대수(logarithm)를 플로팅함으로써 GraphPad Prism 중 적절한 프로그램을 이용하여 계산하였다. 상기 실시예 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 표 4에 나타내었다.

[0553]

세포 증식 분석: TMD-8 및 SU-DHL-1 세포를 37 $^\circ$ C, 5% CO₂의 습한 공기 중에 추천되는 배지 및 혈청 농도에서 유지하였다. 세포 증식 분석을 위해, 세포를 96-웰 플레이트에 각 웰마다 밀도 5,000 내지 10,000 세포로 접종하고, 5 내지 10% FBS로 보충된 추천되는 배지 중에 37 $^\circ$ C에서 밤새 배양하였다. 바로 다음날, 다양한 농도의 상기 시험 물질 또는 비히클 대조군 (0.5% DMSO)을 세포 배양물에 첨가하였다. 처리 5일 후, 세포의 성장을 CellTiter-Glo® Luminescent 세포 생존능력 분석 (Promega)으로 분석하였다. IC₅₀ 값을 비히클 대조군과 비교하여 농도의 세포 성장 저해 백분율에 대한 대수(logarithm)를 플로팅함으로써 GraphPad Prism 중 적절한 프로그램을 이용하여 계산하였다. 상기 실시예 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 표 4에 나타내었다.

[0554]

· 표 4. 생물학적 시험 결과

[0555]

A \leq 0.01 μ M; 0.01 μ M < B \leq 1 μ M ; 1 μ M < C < 100 μ M

표 4

실시예	BTK 효소 IC ₅₀ (μ M)	TMD8 세포 성장 IC ₅₀ (μ M)
1	A	A
2	A	A
3	B	B
4	B	B
5	B	B
6	B	A
7	C	-

[0556]

실시예	BTK 효소 IC ₅₀ (μM)	TMD8 세포 성장 IC ₅₀ (μM)
8	B	B
9	C	-
10	B	B
11	B	A
12	B	A
13	A	A
14	A	A
15	B	A
16	A	B
17	B	B
18	A	A
19	B	B
20	B	A
21	C	-
22	B	B
23	B	B
24	B	B
25	B	B
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	B	A
30	B	B
31	A	B
32	B	B
33	A	A
34	A	A
35	A	A
36	A	B
37	C	-
38	A	A
39	A	A
40	B	B
41	B	B
42	C	-
43	B	B
44	B	B
45	A	A
46	B	B
47	A	A
48	B	B
49	B	B
50	B	B
51	A	B
52	A	C
53	A	B
54	A	B

[0557]

실시예	BTK 효소 IC ₅₀ (μM)	TMD8 세포 성장 IC ₅₀ (μM)
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	B	A
60	B	B
61	B	B
62	B	A
63	A	A
64	B	A
65	B	B
66	B	A
67	A	B
68	B	A
69	A	A
70	B	A
71	A	A
72	B	B
73	B	B
74	B	A
75	A	B
76	B	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	B	B
81	B	A
82	A	A
83	C	-
84	B	A
85	B	A
86	C	-
87	A	A
88	A	A
89	B	B
90	B	A
91	B	A
92	B	A
93	B	A
94	B	A
95	B	A
96	B	B
97	B	A
98	B	B
99	A	B
100	B	A
101	C	-

[0558]

실시예	BTK 효소 IC ₅₀ (μM)	TMD8 세포 성장 IC ₅₀ (μM)
102	B	A
103	B	A
104	B	A
105	B	B
106	B	A
107	A	C
108	A	A
109	B	A
110	B	A
111	A	A
112	B	A
113	B	A
114	B	A
115	B	B
116	B	B
117	B	B
118	C	-

[0559]

[0560]

약물동력학 시험: 상기 시험된 물질을 Sprague-Dawley 랫트 또는 비글개에 정맥 또는 구강 투여로 투여하였다.

혈장 시료를 다양한 시점에 수집한 혈액 시료로부터 제조하였다. 상기 시험된 물질의 혈장 농도를 특이적 LC-MS/MS 분석 방법으로 결정하였다. 약물동력학적 파라미터를 WinNonlin®으로 계산하였다. 상기 실시예 화합물에 대한 약물동력학적 시험 결과를 하기의 표 5(랫트) 및 표 6(개)에 나타내었다.

[0561] · 표 5. 선택된 실시예의 랫트 PK 파라미터

표 5

실시예	58		93	
	IV(0.5mg/kg)	PO (5mg/kg)	IV (0.5mg/kg)	PO (5mg/kg)
용량	IV(0.5mg/kg)	PO (5mg/kg)	IV (0.5mg/kg)	PO (5mg/kg)
Cmax(ng/ml)	1509	1297	710	914
AUC 0-t (ng/ml*h)	1511	6837	395	2290
t1/2(h)	0.64	4.09	0.63	4.62
CLz/F (ml/min/kg)	5.45	11.0	22.9	39.2
Vz/F(ml/kg)	301	3827	1371	15421
F%	-	51.9%	-	58.1%

[0562]

[0563] · 표 6. 선택된 실시예의 개 PK 파라미터

표 6

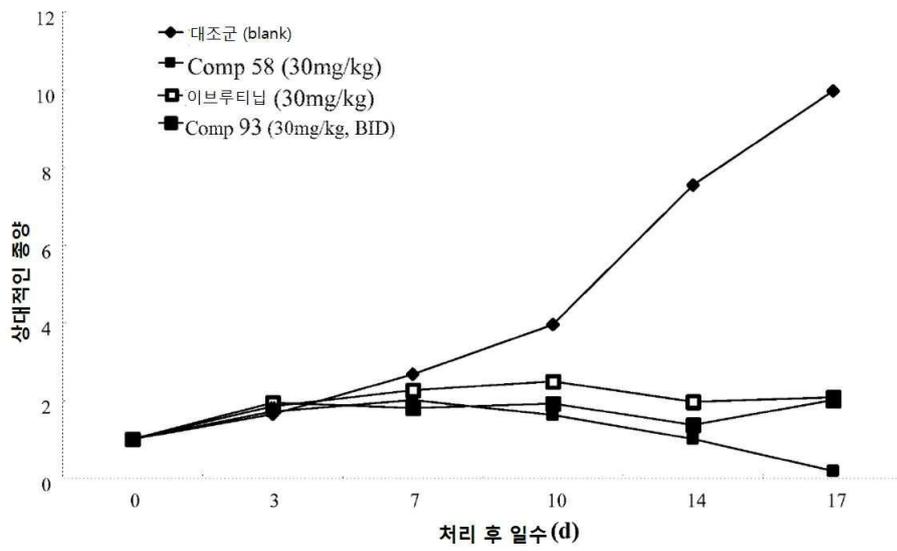
실시예	58		93	
	IV(0.2mg/kg)	PO (2mg/kg)	IV (0.5mg/kg)	PO (2mg/kg)
용량	IV(0.2mg/kg)	PO (2mg/kg)	IV (0.5mg/kg)	PO (2mg/kg)
Cmax(ng/ml)	145	656	212	315
AUC 0-t (ng/ml*h)	94.4	1094	525	1290
t1/2(h)	0.43	0.66	1.5	1.78
CLz/F (ml/min/kg)	35.4	31.1	15.9	26.3
Vz/F(ml/kg)	1281	1753	2050	4010
F%	-	114%	-	61.6%

[0564]

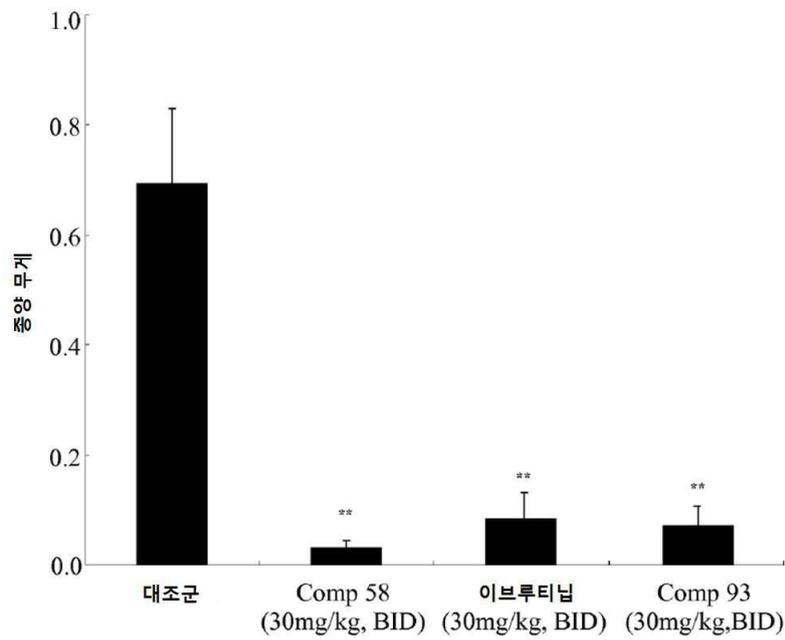
[0565] **인 비보 효능 시험:** 상기 인 비보 항종양 활성을 TMD-8 이종이식 모델로 평가하였다. 요약하면, TMD-8 세포를 NOD-SCID 누드 마우스에 이식하고 처리 전 지정된 크기 (평방 (c.a.) 100-200 mm³)로 성장하도록 하였다. 상기 시험 물질을 연이은 14일 동안 매일 1회(QD) 또는 1일 2회(BID) 다양한 용량 수준으로 경구로 투여하였다. 종양 및 체중을 시험 동안 측정하고, 종양 부피를 식 [장방/2]×[평방²]으로 평가하였다. 각 동물의 평가된 종양을 개별적으로 상기 실험 개시 시점에서의 이들의 크기에 대해 평균화하였고, 그 데이터를 상대적 종양 부피 (relative tumor volume; RTV) 식으로서, TV_x는 임의의 날의 종양 부피이고, TV₀는 투여 개시시 종양 부피인 RTV=TV_x/TV₀의 사용에 의해 0일 제 부피에 대해 상대적인 종양 부피에서의 변화로서 계산하였다. 실시예 58 (98% 종양 성장 억제율) 및 93 (80% 종양 성장 억제율)에서 종양 성장의 상당한 억제가 관찰되었다.

도면

도면1



도면2



** : p<0.01, vs 대조군