



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0136995  
(43) 공개일자 2021년11월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2013.01)  
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7026123
- (22) 출원일자(국제) 2020년01월17일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년08월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/014214
- (87) 국제공개번호 WO 2020/150681  
국제공개일자 2020년07월23일
- (30) 우선권주장  
62/794,284 2019년01월18일 미국(US)

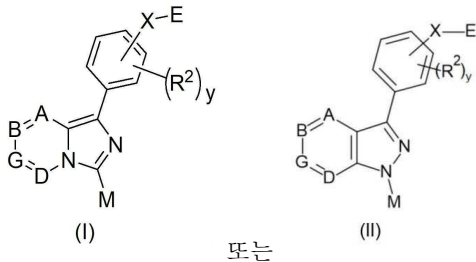
- (71) 출원인  
리아오, 시빈  
미국 뉴저지주 08820 에디슨 서먼 불러바드 101  
항저우 방순 파마슈티컬 컴퍼니, 리미티드  
중국 저지양 31112 항저우 위항 디스트릭트 량주 서브-디스트릭트 진창 로드 2069 빌딩 2 룬 101
- (72) 발명자  
리아오, 시빈  
미국 뉴저지주 08820 에디슨 서먼 불러바드 101  
루 유빈  
중국 저지양 31112 항주 위항 디스트릭트 량주 서브-디스트릭트 진창 로드 2069 빌딩 2 룬 101
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 브루톤 티로신 키나아제 억제제

(57) 요약

본 발명은 하기 식 (I) 또는 (II)의 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제에 관한 것이다:



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4985* (2013.01)

*C07D 471/04* (2013.01)

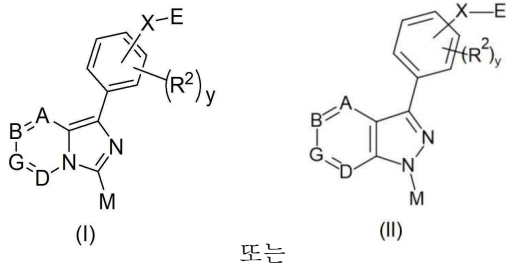
---

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 이의 이성질체, 이의 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 전구약물:



상기 식에서,

A, B, G 및 D는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>1</sup>이되, A, B, G 및 D 중의 1 또는 2개만이 N일 수 있고;

R<sup>1</sup>은 수소, 알킬기, -OR<sup>1A</sup>, 아미노기, -OH, -CN, -NHOH, -NR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup> 또는 -CONH<sub>2</sub>이고;

R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CZ<sub>3</sub>, -CHZ<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Z, -OCZ<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Z, -OCHZ<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>n</sub>NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -NHC(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -N(O)<sub>n</sub>, -NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -C(O)R<sup>2A</sup>, -C(O)-OR<sup>2A</sup>, -C(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -SO<sub>n</sub>R<sup>2A</sup>, -OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2C</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)R<sup>2A</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2A</sup>OR<sup>2B</sup>, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, 이때, 2개의 서로 인접한 R<sup>2</sup> 치환기는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, y는 0 내지 5의 정수이고;

M은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-10</sub>사이클로알케닐기, 치환된 또는 비치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알케닐기 또는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고, 이때, M은, 치환된 경우, 1 내지 9개의 치환기를 포함하고, 상기 치환기는 각각의 경우 독립적으로 할로젠, -OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, =O, -CN, -C(O)OR<sup>2A</sup>, -OC(O)R<sup>2A</sup>, -C(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)R<sup>2A</sup>, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>할로알킬기, -OR<sup>2A</sup>에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, -SO<sub>2</sub>R<sup>2A</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>2A</sup>, -C(O)R<sup>2A</sup> 및 3 내지 8원 헤테로환형 고리로부터 선택되고;

(1) X는 0, -OCR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>NR<sup>2C</sup>(C=O)-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>(C=O)NR<sup>2C</sup>-, -(C=O)NR<sup>2C</sup>CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -NR<sup>2C</sup>(C=O)CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>- 또는 결합이고; E는 수소, 1 내지 5개의 R<sup>3</sup>에 의해 치환된 아릴기 또는 헤테로아릴기, 또는 3 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환형 고리, 8 내지 10원 이환형 포화 또는 부분 불포화 아릴 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 일환형 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환형 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 가지는 7 내지 10원 이환형 포화 또는 부분 불포화 헤테로환형 고리, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 가지는 8 내지 10원 이환형 헤테로아릴 고리이거나;

(2) -X-E는 수소, 할로젠,  $-OR^{2A}$ ,  $-O(CH_2)_{1-4}R^{2A}$ ,  $-CN$  또는  $-NO_2$ 이고;

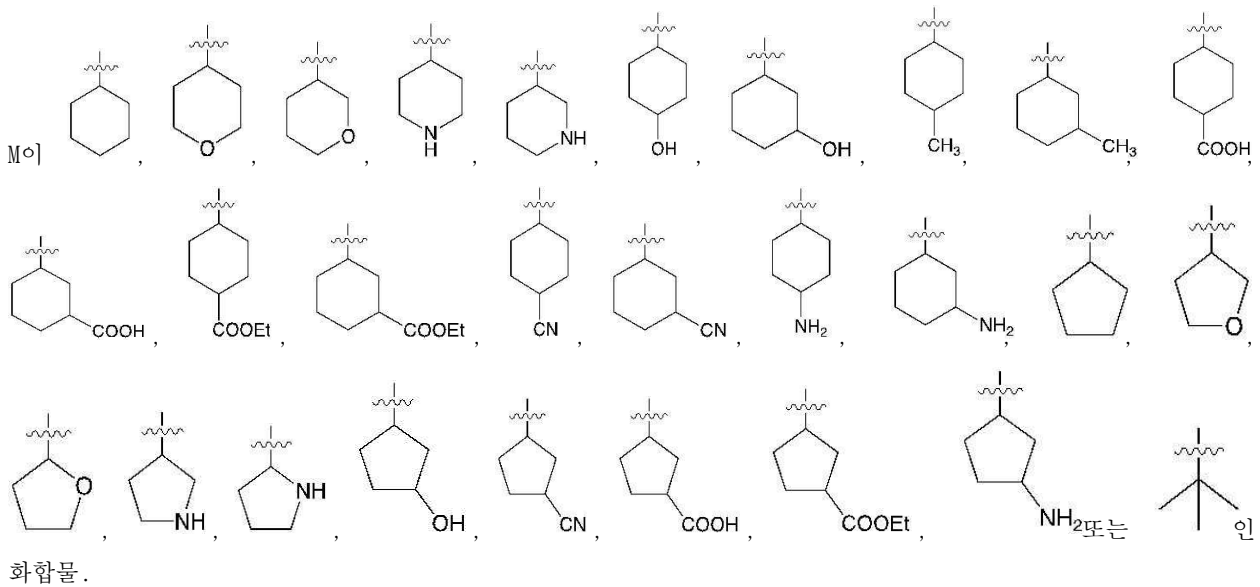
$R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  및  $R^{2C}$ 는 각각 독립적으로 수소,  $-CZ_3$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CHZ_2$ ,  $-CH_2Z$ , 치환된 또는 비치환된 알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, 이때 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1A}$  및  $R^{1B}$  치환기는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성하고, 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{2A}$  및  $R^{2B}$  치환기는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성하고;

Z는 독립적으로  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  또는  $-I$ 이고;

n은 독립적으로 1 또는 2의 정수이다.

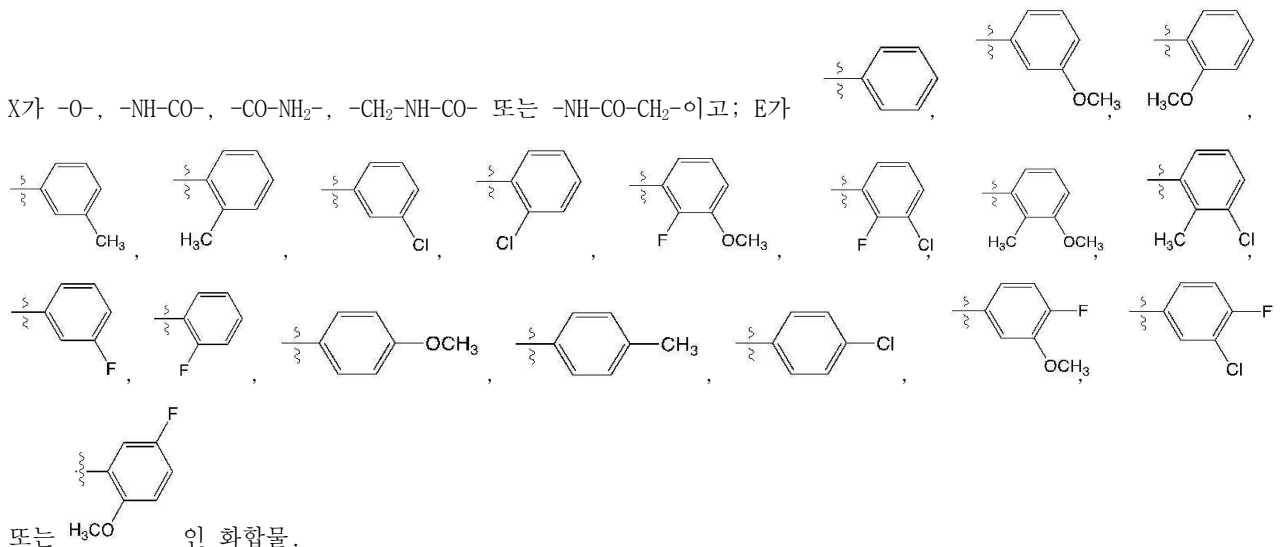
### 청구항 2

제1항에 있어서,



### 청구항 3

제1항에 있어서,



**청구항 4**

제1항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 H, F, Cl, OCH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>3</sub>이고, y가 1 또는 2인 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

A가 CR<sup>1</sup>이고, B, G 및 D중의 하나가 N인 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

A가 C-H 또는 C-NH<sub>2</sub>인 화합물.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

B가 N이고, G 및 D가 C-H인 화합물.

**청구항 8**

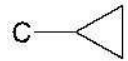
제6항에 있어서,

B가 N이고, G가 C-H이고, D가 CR<sup>1</sup>인 화합물.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

D가 C-H, C-OCH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,



또는 인 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

- 3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- 4-{8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- N-{4-[1-(3-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- (3-{8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- 4-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- 4-{8-아미노-1-[4-(3-클로로-2-플루오로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- 4-{8-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- 4-[8-아미노-1-(4-m-톨릴옥시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- 4-{8-아미노-1-[4-(3-메톡시-2-메틸-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- N-{4-[1-(4-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,

N-{4-[8-아미노-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,  
 N-{4-[8-아미노-3-(3-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,  
 N-[4-(8-아미노-3-사이클로펜틸-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,  
 N-[4-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,  
 3-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올,  
 4-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올,  
 3-(4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-사이클로헥산올,  
 4-(4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)-사이클로헥산올,  
 1-사이클로펜틸-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일아민,  
 3-(8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올,  
 4-(8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올,  
 4-[8-아미노-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,  
 3-사이클로헥실-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,  
 3-사이클로펜틸-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,  
 N-{4-[8-아미노-5-에톡시-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,  
 N-[4-(8-아미노-3-사이클로헥실-5-에톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,  
 N-[4-(8-아미노-3-사이클로펜틸-5-에톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,  
 5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-3-(테트라히드로피란-4-일)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,  
 3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산카르복실산,  
 4-(8-아미노-1-[4-(2-메톡시-벤조일아미노)-메틸]-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산카르복실산  
 에틸 에스터, 및  
 N-{4-[8-아미노-3-(4-메톡시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드로부터 선  
 택되는 화합물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 출원은 2019년 1월 18일자 출원된 미국 가출원 제62/794,284호를 우선권 주장하고, 이는 본 명세서에서 충분히 설명된 것과 같이 모든 목적으로 인용하는 방식으로 본문에 포함된다.

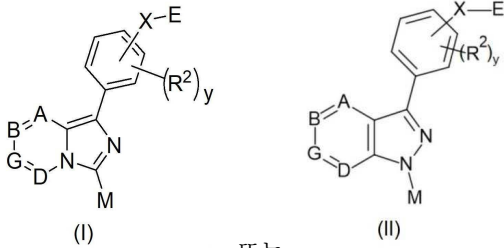
[0002] 본 발명은 브루톤 티로신 키나아제 억제제, 이러한 억제제의 제조 방법 및 이러한 억제제를 함유하는 약학 조성물을 기재하였다.

**배경 기술**

[0003] 브루톤 티로신 키나아제(BTK)는 B 세포의 신호전달에서 중요한 역할을 하고, B 세포의 생존, 분화, 증식 및 활성화에 유리한 인자이다. 현재 B 세포 또는 비만 세포가 관여하는 질병을 치료하는 효과적인 방법이 필요하다. 모두 알고 있듯이, BTK는 비만 세포 활성화에 관여하고 혈소판의 생리적 기능에도 관련되어 있다. 따라서, BTK 억제제는 예를 들어 알레르기 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환, 혈전색전성 질환 및 암과 같은 B 세포 또는 비만 세포가 관여하는 질병의 치료에 효과적이다.

**발명의 내용**

[0004] 한 실시 양태에 있어서, 본 발명은 하기 식 (I) 또는 (II)의 화합물, 이의 이성질체, 이의 호변이성질체, 이의 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 전구약물을 개시한다:



[0005] 또는

[0006] 상기 식에서,

[0007] A, B, G 및 D는 각각 독립적으로 N 또는 CR<sup>1</sup>이 되, A, B, G 및 D 중의 1 또는 2개만이 N일 수 있고;

[0008] R<sup>1</sup>은 수소, 알킬기, -OR<sup>1A</sup>, 아미노기, -OH, -CN, -NHOH, -NR<sup>1A</sup>R<sup>1B</sup> 또는 -CONH<sub>2</sub>이고;

[0009] R<sup>2</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CZ<sub>3</sub>, -CHZ<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Z, -OCZ<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>Z, -OCHZ<sub>2</sub>, -CN, -SO<sub>n</sub>NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -NHC(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -N(O)<sub>n</sub>, -NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -C(O)R<sup>2A</sup>, -C(O)-OR<sup>2A</sup>, -C(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -SO<sub>n</sub>R<sup>2A</sup>, -OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2C</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)R<sup>2A</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2A</sup>OR<sup>2B</sup>, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, 이때, 2개의 서로 인접한 R<sup>2</sup> 치환기는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성할 수 있고, y는 0 내지 5의 정수이고;

[0010] M은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-10</sub>사이클로알케닐기, 치환된 또는 비치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 3 내지 10원 헤테로사이클로알케닐기 또는 5 내지 10원 헤테로아릴기이고, 이때, M은, 치환된 경우, 1 내지 9개의 치환기를 포함하고, 상기 치환기는 각각의 경우 독립적으로 할로젠, -OR<sup>2A</sup>, -NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, =O, -CN, -C(O)OR<sup>2A</sup>, -OC(O)R<sup>2A</sup>, -C(O)NR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, -NR<sup>2C</sup>C(O)R<sup>2A</sup>, C<sub>1-6</sub>알킬기, C<sub>1-6</sub>할로알킬기, -OR<sup>2A</sup>에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기, 1 내지 5개의 불소에 의해 임의로 치환된 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬기, -SO<sub>2</sub>R<sup>2A</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>2A</sup>, -C(O)R<sup>2A</sup> 및 3 내지 8원 헤테로환형 고리로부터 선택되고;

[0011] (1) X는 O, -OCR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>O-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>NR<sup>2C</sup>(C=O)-, -CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>(C=O)NR<sup>2C</sup>-, -(C=O)NR<sup>2C</sup>CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>-, -NR<sup>2C</sup>(C=O)CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>- 또는 결합이고; E는 수소, 1 내지 5개의 R<sup>3</sup>에 의해 치환된 아릴기 또는 헤테로아릴기, 또는 3 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 탄소환형 고리, 8 내지 10원 이환형 포화 또는 부분 불포화 아릴 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 가지는 5 또는 6원 일환형 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지는 4 내지 7원 포화 또는 부분 불포화 헤테로환형 고리, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 가지는 7 내지 10원 이환형 포화 또는 부분 불포화 헤테로환형 고리, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 헤테로원자를 가지는 8 내지 10원 이환형 헤테로아릴 고리이거나;

(2) -X-E는 수소, 할로젠, -OR<sup>2A</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>R<sup>2A</sup>, -CN 또는 -NO<sub>2</sub>이고;

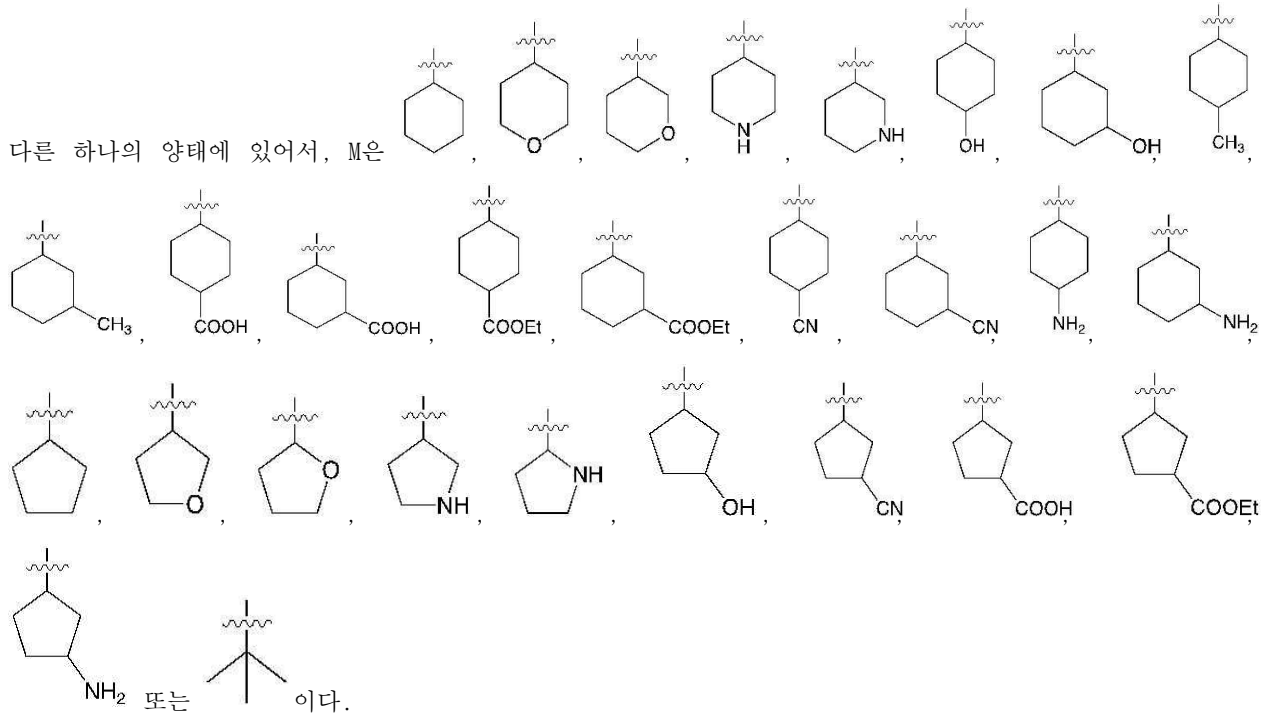
[0012] R<sup>1A</sup>, R<sup>1B</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup> 및 R<sup>2C</sup>는 각각 독립적으로 수소, -CZ<sub>3</sub>, -CN, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CHZ<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Z, 치환된 또는 비치환된 알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬기, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기, 치환된 또는 비치환된 아릴기, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기이고, 이때, 동

일한 질소 원자에 결합된  $R^{1A}$  및  $R^{1B}$  치환기는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성하고, 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{2A}$  및  $R^{2B}$ 는 임의로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬기 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴기를 형성하고;

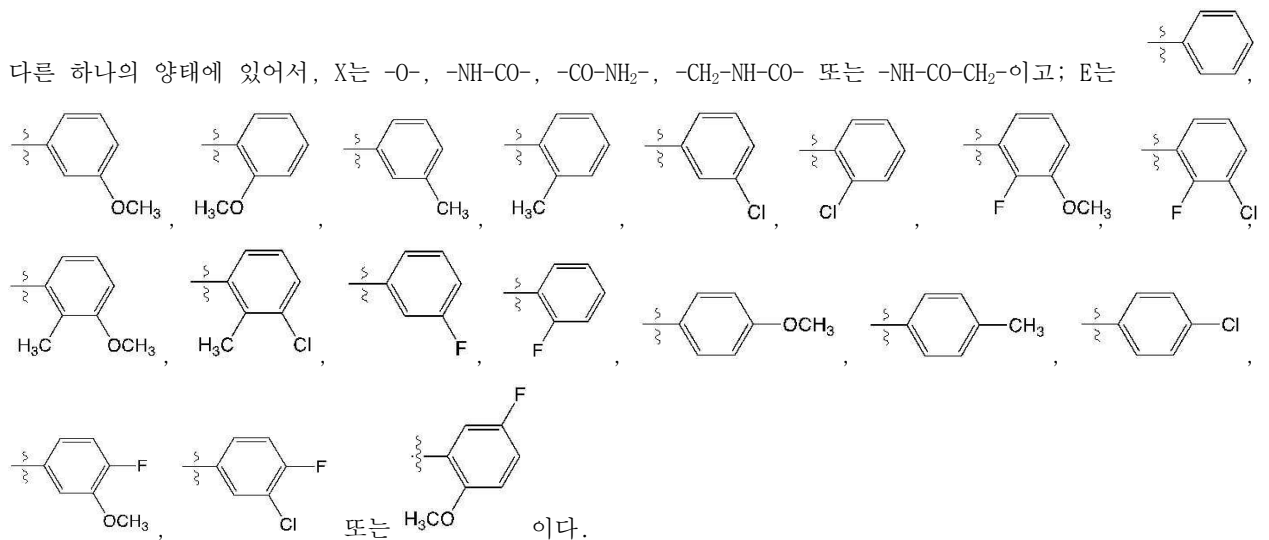
[0013] Z는 독립적으로 -F, -Cl, -Br 또는 -I이고;

[0014] n은 독립적으로 1 또는 2의 정수이다.

[0015] 다른 하나의 양태에 있어서, M은



[0016] 다른 하나의 양태에 있어서, X는 -O-, -NH-CO-, -CO-NH-, -CH<sub>2</sub>-NH-CO- 또는 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-이고; E는



[0017] 다른 하나의 양태에 있어서,  $R^2$ 는 H, F, Cl, OCH<sub>3</sub> 또는 CH<sub>3</sub>이고, y는 1 또는 2이다.

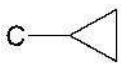
[0018] 다른 하나의 양태에 있어서, A는 CR<sup>1</sup>이고, B, G 및 D중의 하나는 N이다.

[0019] 다른 하나의 양태에 있어서, A는 C-H 또는 C-NH<sub>2</sub>이다.

[0020] 다른 하나의 양태에 있어서, B는 N이고, G 및 D는 C-H이다.

[0021] 다른 하나의 양태에 있어서, B는 N이고, G는 C-H이고, D는 CR<sup>1</sup>이다.



- [0022] 다른 하나의 양태에 있어서, D는 C-H, C-OCH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  또는  이다.
- [0023] 다른 하나의 양태에 있어서, 상기 화합물은 3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- [0024] 4-{8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0025] N-{4-[1-(3-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0026] (3-{8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0027] 4-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- [0028] 4-{8-아미노-1-[4-(3-클로로-2-플루오로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0029] 4-{8-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0030] 4-[8-아미노-1-(4-m-톨릴옥시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- [0031] 4-{8-아미노-1-[4-(3-메톡시-2-메틸-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0032] N-{4-[1-(4-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0033] N-{4-[8-아미노-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0034] N-{4-[8-아미노-3-(3-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0035] N-[4-(8-아미노-3-사이클로펜틸-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0036] N-[4-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0037] 3-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올,
- [0038] 4-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올,
- [0039] 3-{4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-사이클로헥산올,
- [0040] 4-{4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-사이클로헥산올,
- [0041] 1-사이클로펜틸-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일아민,
- [0042] 3-{8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0043] 4-{8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올,
- [0044] 4-[8-아미노-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올,
- [0045] 3-사이클로헥실-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,
- [0046] 3-사이클로펜틸-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,
- [0047] N-{4-[8-아미노-5-에톡시-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0048] N-[4-(8-아미노-3-사이클로헥실-5-에톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0049] N-[4-(8-아미노-3-사이클로펜틸-5-에톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드,
- [0050] 5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-3-(테트라히드로피란-4-일)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민,
- [0051] 3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산카르복실산,
- [0052] 4-(8-아미노-1-{4-[(2-메톡시-벤조일아미노)-메틸]-페닐}-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산카르복실산 에틸 에스터, 및

[0053] N-{4-[8-아미노-3-(4-메톡시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드로부터 선택된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0054] 본 명세서에 기재된 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료 유효량의 하나 이상의 본 출원에 기재된 BTK 억제제 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 방법을 포함한다.

[0055] 전구약물은 상기 전구약물이 포유동물 대상에 투여될 때 생체내에서 식 (I) 또는 (II)의 활성의 모체 약물을 방출하는 임의의 화합물을 지칭한다. 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물의 전구약물은 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물에 존재하는 작용기를 변형시켜 수식물이 생체내에서 절단되어 모체 화합물을 방출하는 형태로 제조된다. 전구약물은 화합물에 존재하는 작용기를 변형시켜 변형물이 통상적인 작업에서 또는 생체내에서 모체 화합물로 절단되는 형태로 제조될 수 있다.

[0056] 호변이성질체는 분자의 1개 원자의 양성자가 다른 원자로 이동하는 현상에 의해 생성되는 화합물을 의미한다. 호변이성질체는 또한 평형 상태로 존재하고 용이하게 한가지 이성질체의 형태에서 다른 한가지 이성질체의 형태로 전환되는 두가지 이상의 구조이성질체 중의 하나의 구조이성질체를 지칭한다. 통상의 기술자는 다른 호변이성질체 고리 원자 배열이 존재할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 화합물의 이러한 모든 이성질체 형태는 명백히 본 개시에 포함된다.

[0057] 이성질체는 동일한 분자식을 가지나 원자 결합의 성질이나 순서 또는 공간에서 원자의 배열이 상이한 화합물을 지칭한다. 공간에서 원자의 배열이 상이한 이성질체를 입체이성질체라고 한다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체를 부분입체이성질체라고 하고, 서로 중첩되지 않는 거울상의 입체이성질체를 거울상이성질체라고 한다. 예를 들어, 화합물이 4개의 상이한 기와 결합하는 것과 같이 비대칭 중심을 가지는 경우, 한 쌍의 거울상이성질체를 가질 수 있다. 카이랄 화합물은 개별 거울상이성질체 또는 이들의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 별도로 설명되지 않는 한, 본 명세서에서는 개별 입체이성질체 및 혼합물을 포함함을 지칭한다.

[0058] 본 개시의 일부 화합물은 비용매화 형태 또는 용매화 형태(수화물 형태를 포함)로 존재할 수 있다. 용매화물은 용매 분자가 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물에 결합하여 형성된 복합물을 의미한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0059] 약학적으로 허용 가능한 염은 의학 판단 범위 내에서 인간과 하등 동물의 조직과 접촉에 사용하기에 적합하되, 과도한 독성, 자극성, 과민성 반응 등이 없으며 합리적인 이익/위험 비율을 갖는 상응한 염을 의미한다. 이러한 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 과정에 의해 얻을 수 있거나, 유리 염기 작용기를 염산, 인산 또는 황산과 같은 적합한 무기산, 또는 아스코르브산, 구연산, 타르타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 글리콜산, 숙신산, 프로피온산, 아세트산, 메탄술폰산 등과 같은 유기산과 반응시켜 단독으로 얻는다. 산 작용기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬과 같은 유기 또는 무기 염기와 반응할 수 있다.

[0060] 치료 유효량은 브루톤 티로신 키나아제를 효과적으로 억제하여 원하는 치료 효과를 생성하는데 필요한 본 발명의 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0061] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 알킬기는 특정 범위의 탄소 원자 수를 갖는 1가 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 예를 들어, C<sub>1-6</sub>알킬기는 모든 헥실알킬과 펜틸알킬의 이성질체 및 n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기 및 tert-부틸기, n-프로필기 및 이소프로필기, 에틸기 및 메틸기 중의 임의의 하나를 지칭한다. 알킬기는 또한 하나 이상의 수소가 중수소에 의해 치환된 포화 탄화수소기를 포함하고, 예를 들어 CD<sub>3</sub>이다.

[0062] 용어 분지쇄 알킬기는 상기 정의된 바와 같으나 지정된 범위내의 직쇄 알킬기가 제외된 알킬기를 지칭한다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 분지쇄 알킬기는 2차 또는 3차 탄소를 통해 화합물의 나머지 부분에 연결된 알킬기를 포함한다. 예를 들어, 이소프로필기가 분지쇄인 알킬기이다.

[0063] 용어 사이클로알킬기는 지정된 범위의 탄소 원자 수를 가지는 알칸의 임의의 일환형 고리를 지칭한다. 예를 들어, C<sub>3-6</sub>사이클로알킬기는 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기 및 사이클로헥실기를 지칭한다.

[0064] 용어 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드(또는 플루오로, 클로로, 브롬 및 요오딘이라고도 함)를 지칭한다.

[0065] 용어 할로알킬기는 하나 수소 원자 중의 하나 이상의 수소 원자가 할로겐(즉, F, Cl, Br 및/또는 I)에 의해 치

환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, C<sub>1-6</sub>할로알킬기는 하나 이상의 할로젠 치환기를 가지는 상기 정의된 바와 같은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 지칭한다. 용어 플루오로알킬기는 유사한 의미를 가지나 할로젠 치환기가 불소로 한정된다. 적합한 플루오로알킬기는 (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> 시리즈를 포함한다.

[0066] 용어 C(O) 또는 CO는 카르보닐기를 지칭한다. 용어 S(O)<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>는 술폰닐기를 지칭한다. 용어 S(O) 또는 SO는 설피닐기를 지칭한다.

[0067] 용어 아릴기는 페닐기, 나프틸기, 테트라히드로푸라닐기, 인데닐기, 디히드로인데닐기 등을 지칭한다. 특히 관심이 가는 부분은 아릴기가 페닐기라는 것이다.

[0068] 용어 헤테로아릴기는 (i) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴기, 또는 (ii) 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기 및 퀴녹살리닐기로부터 선택되는 이환형 헤테로환형 고리를 지칭한다. 적합한 5 또는 6원 헤테로방향 고리는 예를 들어 피리딜기, 피롤릴기, 피라지닐기, 피리미디닐기, 피리다지닐기, 트리아지닐기, 티에닐기, 푸라닐기, 이미다졸릴기, 피라졸릴기, 트리아졸릴기, 테트라졸릴기, 옥사졸릴기, 이소옥사졸릴기, 옥사디아졸릴기, 옥사트리아졸릴기, 티아졸릴기, 이소티아졸릴기 및 티아디아졸릴기를 포함한다. 관심이 가는 헤테로아릴기는 (i) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로방향족 고리, 및 (ii) 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기 및 퀴녹살리닐기로부터 선택되는 이환형 헤테로환형 고리로 이루어진다는 점이다. 특히 관심이 가는 부분은 헤테로아릴기는 피롤릴기, 이미다졸릴기, 피리딜기, 피라지닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기, 및 퀴녹살리닐기라는 것이다.

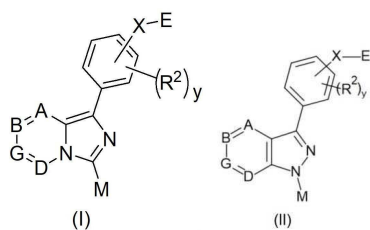
[0069] 본 발명의 범위 내의 4 내지 7원 포화 헤테로환형 고리의 예로는 예를 들어 아제티디닐기, 피페리디닐기, 모르폴리닐기, 티오모르폴리닐기, 티아졸리디닐기, 이소티아졸리디닐기, 옥사졸리디닐기, 이소옥사졸리디닐기, 피롤리디닐기, 이미다졸리디닐기, 피페라지닐기, 테트라히드로푸닐기, 테트라히드로티에닐기, 피라졸리디닐기, 헥사히드로피리미디닐기, 티아지나닐기, 티아제파닐기, 아제파닐기, 디아제파닐기, 테트라히드로피라닐기, 테트라히드로티오피라닐기 및 디옥사닐기를 포함한다. 본 발명의 범위내의 4 내지 7원 불포화 헤테로환형 고리의 예로는 위에 열거된 포화 헤테로환형 고리에 대응되는 단일 불포화 헤테로환형 고리를 포함하고, 이때 단일 결합은 이중 결합(예를 들어, 탄소-탄소 단일 결합이 탄소-탄소 이중 결합에 의해 치환됨)에 의해 치환된다.

[0070] 위에 열거된 구체적인 고리는 본 발명에 사용될 수 있는 고리에 대한 한정이 아님을 이해하여야 한다. 이러한 고리는 단지 대표적인 것이다.

[0071] 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 합성 방법은 하기 반응식, 방법 및 실시예에서 설명된다. 출발 원료는 시판되거나 본 기술분야의 공지된 공정 또는 본 명세서에 기재된 방법으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 하기의 구체적인 실시예에 의해 설명된다. 그러나, 이러한 구체적인 실시예가 본 발명으로 간주되는 유일한 범위를 형성하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이러한 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 대한 세부사항을 추가로 설명한다. 통상의 기술자는 조건 및 공정의 공지된 변형은 이러한 화합물의 제조에 사용될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있다.

[0072] 비가역적 및 가역적 BTK 억제제는 BTK의 시스테인 잔기 C481을 표적화한다. 이브루티닙 치료 후 일부 환자에서는 약물 내성이 나타났다. 이미 C481S, C481Y, C481R, C481F와 같은 BTK내의 돌연변이가 보도되었다. 시간이 지남에 따라 약물 내성은 임상 시험 이외의 임상 사용이 확대됨에 따라 증가할 것이다.

[0073] 본 발명은 상이한 결합 방식을 가질 수 있는 식 (I), 식 (II)의 BTK 억제제 화합물을 제공한다. 구체적으로, 식 (I), 식 (II)의 BTK 억제제 화합물은 BTK에 대하여 양호한 활성을 가지며, BTK 돌연변이를 효과적으로 억제할 수 있다. 예를 들어 이러한 화합물은 C481 BTK 돌연변이를 효과적으로 억제할 수 있다:



[0074]

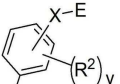
[0075] 식 (I) 또는 (II)의 BTK 억제제 화합물은 유기 화학 분야의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물

의 합성에 사용되는 출발 원료는 합성되거나 중국 화학 회사(China National Chemical Corporation) 또는 Sigma-Aldrich Chemical Co.(St. Louis, Mo.) 중국지사와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물 및 상이한 치환기를 갖는 기타 관련 화합물은 예를 들어 March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 제4 버전, (Wiley, 1992년); Carey 및 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 제4 버전, A 및 B권 (Plenum, 2000년, 2001년); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 제1 내지 17권 (John Wiley and Sons, 1991년); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 제1 내지 5권 및 부록(Elsevier Science Publishers, 1989년); Organic Reactions, 제1 내지 40권(John Wiley and Sons, 1991년) 및 Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989년)에 기재된 바와 같은 기술 및 재료를 사용하여 임의로 합성된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 기타 합성 방법은 국제 출원 공개 번호 WO2013/010868A1, Liu, J. et, ACS Medicinal Chemistry Letters 제10권 (2016년) 198 내지 203 페이지를 참조할 수 있다. 본 명세서에 사용된 화학 용어의 정의는 이러한 참고문헌을 참조할 수 있다(본 명세서에서 따로 정의되지 않은 경우). 하기의 합성 방법을 지침으로 사용할 수 있다.

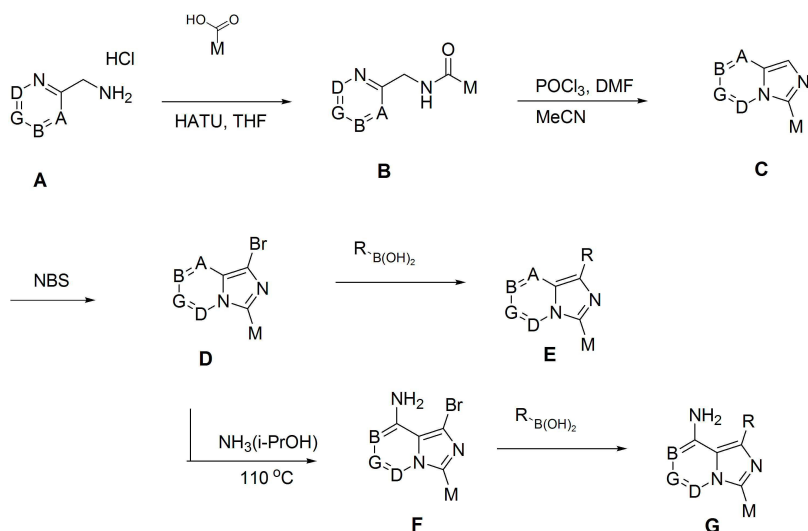
[0076] 합성 단계 동안 관련 분자의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/필요하거나 바람직할 수 있다. 이는 T.W Greene 및 P.G.M. Wutts "Protective groups in Organic Synthesis" 제3 버전, John Wiley and Sons, 1999년에 기재된 보호기와 같은 통상의 보호기를 통해 실현된다. 보호기는 본 기술분야의 공지의 방법으로 적당한 후속 단계에서 임의로 제거된다. 선택적으로 반응 생성물을 분리 및 정제한다. 수요에 따라, 여과, 증류 결정화, 크로마토그래피 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 통상적인 기술을 사용할 수 있다. 통상의 수단 (물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함)을 사용하여 이러한 재료를 임의로 특정화한다.

[0077] 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 가질 수 있으며 각각의 중심은 R 또는 S 배치로 존재할 수 있다. 본 명세서에 의해 제공된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체와 에피머이성질체 형태 및 이들의 적당한 혼합물을 포함한다.

[0078] 식 (I)의 BTK 억제제 화합물은 예를 들어 이미다조[1,5-a]피라진 유도체일 수 있다. 구체적으로, 식 (I)의 BTK 억제제 화합물은 예를 들어 화합물 E 또는 G일 수 있으며, 이때 A, B, D, G 및 M은 이전에 정의된 의미를 가지

며, R은  이다. 화합물 E 및 G를 제조하는 합성방법의 비한정적인 예로 반응식 I에 나타낸 일반적인 합성 경로에 의해 제조할 수 있다.

[0079] 반응식 I




[0080]

[0081] 반응식 I을 참조하면, 상이한 아민(A)은 방향족 니트릴의 수소화에 의해 얻을 수 있으며, 그 다음 예를 들어 TEA, DIPEA, DMAP와 같은 염기의 존재하에 예를 들어 DMF, THF 또는 DCM과 같은 용매 중에서 적당한 아민에 의해 보호된 아미노산과 반응시킬 수 있으며, 예를 들어 PyBOP, TBTU, EDCI 또는 HATU와 같은 상이한 커플링 시약과 반응시켜 중간체 B를 형성한다. 예를 들어 POCl<sub>3</sub>과 같은 축합시약을 사용하여, 가열하는 조건하에 B를 고리화시켜 핵심 중간체 C를 제공할 수 있으며, 그 다음 적당한 온도에서 브롬 또는 N-브로모숙신이미드를 사용하여

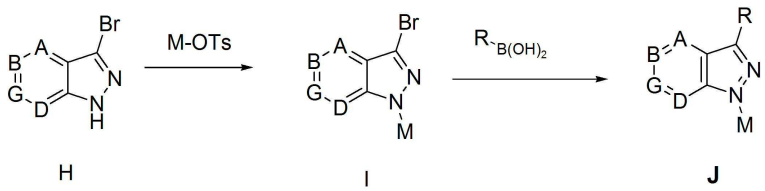
예를 들어 DCM 또는 DMF와 같은 용매에서 브롬화를 실현하여 화합물 D를 얻으며, 그런 다음 적절하게 치환된 페닐보론산(상응한 보론산 에스터도 사용할 수 있음)과 직접 반응시켜 원하는 화합물 E를 얻는다. A가 화합물 D의 C-Cl인 경우, NH<sub>3</sub>의 조건하에 110℃의 PrOH에서 화합물 F로 전환될 수 있으며 그 다음 적당히 치환된 페닐보론산(상응한 보론산 에스터를 사용할 수도 있음)과 직접 커플링시켜 원하는 화합물 G를 얻는다.

[0082] 식 (II)의 BTK 억제제 화합물은 예를 들어 화합물 J일 수 있으며, 이때 A, B, D, G 및 M은 이전에 정의된 의미

를 가지며, R은  이다. 화합물 J를 제조하는 합성방법의 비한정적인 예로 반응식 II에 나타난 일반적인 합성 경로에 의해 제조할 수 있다.

[0083] 하기 반응식 II는 본 발명의 화합물 J의 제조에 사용되는 일반적인 합성 경로를 나타낸다. 중간체 H는 국제 특허 공개 번호 WO2017127371에 기재된 것과 기본상 유사한 방법으로 얻을 수 있다. 인다졸 상의 1-질소는 MOH와의 Mitsunobu 반응을 통하여 또는 MOTs와의 치환을 통한 커플링 반응을 통하여 중간체 I를 얻으며, 그 다음 적당히 치환된 페닐보론산(상응한 붕소산 에스터도 사용될 수 있음)을 사용하여 금속 촉매 커플링 반응을 통하여 유도하여 원하는 화합물 J를 얻는다.

[0084] 반응식 2



[0085] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 화합물과 동일하지만, 하나 이상의 원자가 원자 질량 또는 질량수가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자에 의해 치환되는 동위원소로 표기되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 예를 들어 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F 및 <sup>36</sup>Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다.

[0087] 일부 동위원소로 표기된 식 (I) 또는 (II)로 표시되는 화합물(예를 들어 <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C로 표기되는 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포의 검출에 사용될 수 있다. 중수소 및 탄소-14 동위원소는 제조 및 검출이 용이함으로 특히 바람직하다. 또한, 비교적 무거운 동위원소(예를 들어 중수소)로 대체하면 더 높은 대사 안정성(예를 들면, 생체내에서의 반감기를 증가 또는 사용량에 대한 요구를 감소)으로 인하여 특정된 치료에 장점을 가져다 주어 일부 특정된 상황에서는 바람직할 수 있다. 동위원소 표기된 식 (I)로 표시되는 화합물은 일반적으로 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 단계에 따라 동위원소로 표기되지 않은 시약을 적당한 동위원소 표기된 시약으로 대체하여 제조할 수 있다.

[0088] 통상적인 실험 조건: 분취 박막 크로마토그래피(Prep-TLC)는 20cm x 20cm 플레이트(500 μm의 실리카겔)에서 수행된다. 실리카겔 크로마토그래피는 Biotage Horizon 플래시 크로마토그래피 시스템에서 수행된다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 Bruker Ascend TM 400 분광계로 400MHz, 298K에서 기록하고, 화학적 이동은 중수소화 용매의 잔류 양성자 신호의 백만분율(ppm)을 참조하여 제공되며: CHCl<sub>3</sub>은 δ=7.26ppm에 존재하고 CH<sub>3</sub>OH 또는 CH<sub>3</sub>OD는 δ=3.30ppm에 존재한다. LCMS스펙트럼은 Agilent Technologies 1260 Infinity 또는 6120 사중극자 질량분석기에 의해 채집된다. LC의 이동상은 아세토니트릴(A) 및 0.01%의 포름산을 포함하는 물(B)이고, SBC18 50mm x 4.6mm x 2.7 모세관 컬럼을 사용하고, 용리액 구배는 6.0분 내에 5 내지 95% A이고, 5.0분 내에 60 내지 95% A이고, 5.0분 내에 80 내지 100% A 및 10분 내에 85 내지 100% A이다. 질량 스펙트럼(MS)은 전자분무 이온과 질량 분광법(ESI)으로 검출된다. 다른 설명이 없는 한 온도는 모두 섭씨 온도이다.

[0089] 분석용 HPLC 질량 분석 조건:

[0090] LC1: 칼럼: SB-C18 50mm x 4.6mm x 2.7 μm; 온도: 50℃; 용리액: 6분 내에 5:95 v/v 아세토니트릴/물+0.01%의 포름산; 유속: 1.5mL/min, 샘플의 주입량: 5 μL; 검출:PDA, 200nm 내지 600nm; MS: 질량범위 150amu 내지

750amu; 양이온 전자분무 이온화.

[0091] LC2: 칼럼: SB-C18 50mm x 4.6mm x 2.7 μm; 온도: 50°C; 용리액: 3.00분 내에 5:95에서 95:5 v/v 아세트니트릴/물+0.05%의 TFA; 유속: 1.5mL/min, 샘플의 주입량: 5 μL; 검출: PDA, 200nm 내지 600nm; MS: 질량범위 150amu 내지 750amu; 양이온 전자분무 이온화.

[0092] LC3: 칼럼: SB-C18 50mm x 4.6mm x 2.7 μm; 온도: 50°C; 용리액: 3.75분 내에 10:90에서 98:2 v/v 아세트니트릴/물+0.05%의 TFA; 유속: 1.0mL/min, 샘플의 주입량: 10 μL; 검출: PDA, 200nm 내지 600nm; MS: 질량범위 150amu 내지 750amu; 양이온 전자분무 이온화.

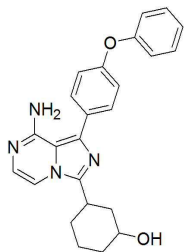
[0093] 약어 목록:

[0094] AcOH=아세트산; Alk=알킬기; Ar=아릴기; Boc=tert-부톡시카르보닐; bs=넓은 싱글렛; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=디클로로메탄; d=이중선; dd=이중 이중렛; DBU=1,8-디아자비사이클로-[5.4.0]운데크-7-엔; DCM=디클로로메탄; DEAD=디에틸 아조디카르복실레이트; DMF=N,N-디메틸포름아미드; DMSO=디메틸설폭시드; EA=에틸 아세테이트; ESI=전자분무 이온화; Et=에틸기; EtOAc=에틸 아세테이트; EtOH=에탄올; h=시간; HOAc=아세트산; LiOH=수산화리튬; m=다중선; Me=메틸기; MeCN=아세트니트릴; MeOH=메탄올; MgSO<sub>4</sub>=황산마그네슘; min=분; MS=질량 분광법; NaCl=염화나트륨; NaOH=수산화나트륨; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=황산나트륨; NMR=핵자기 공명 분광기; PE=석유 에터; PG=보호기; Ph=페닐기; rt=실온; s=싱글렛; t=삼중선; TFA=트리플루오로아세트산; THF=테트라히드로푸란; Ts=p-톨루엔술포닐기(토실기).

[0095] 본 발명의 화합물은 하기에 상세히 기재된 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 본 출원은 본 명세서에 기재된 티로신 키나아제 억제제 화합물의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시양태에 있어서, 본 출원에 기재된 화합물은 하기의 합성방법으로 합성된다. 다른 실시양태에 있어서, 화합물은 하기에 기재된 방법과 유사한 방법으로 적당한 대체 출발 원료를 사용하여 합성된다. 모든 관건적인 중간체는 하기의 방법으로 제조된다.

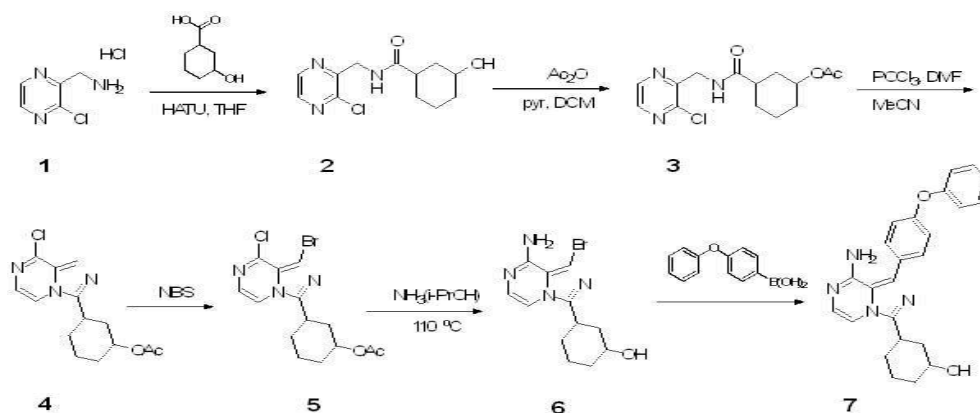
[0096] 실시예 1

[0097] 3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올



[0098]

[0099] 반응식



[0100]

[0101] 단계 1: N-((3-클로로피라진-2-일)메틸)-3-히드록시사이클로헥산카르복사미드(2)

[0102] (3-클로로피라진-2-일)메탄아민 염산염(1)(1.25g, 6.94mmol) 및 3-히드록시사이클로헥산카르복실레이트(1g, 6.94mmol)의 DCM(20mL) 혼합물에 TEA(2.8g, 27.76mmol) 및 HATU(3.2g, 8.32mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간

동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 부어넣고 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하였다. 잔여물을 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=30/1)로 정제하여 2(410mg, 21.9%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 4.69 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.71 내지 2.78 (m, 1H), 1.69 내지 1.95 (m, 5H), 1.60 내지 1.65 (m, 2H), 1.25 내지 1.40 (m, 3H);

[0103] 화학식: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 269.73; LCMS: (ES+): m/z 270.1 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1.36min.

[0104] 단계 2: 3-(((3-클로로피라진-2-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 아세테이트(3)

[0105] 2(360mg, 1.33mmol) 및 Ac<sub>2</sub>O(2.7g, 26.60mmol)의 피리딘(20mL) 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 잔여물을 Pre-TLC(DCM/MeOH=15/1)로 정제하여 3(210mg, 50.6%)을 얻었다. 화학식: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; 분자량: 311.77; LCMS: (ES+): m/z 312.1, 314.1 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3.26min.

[0106] 단계 3: 3-(8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥실 아세테이트(4)

[0107] 3(210mg, 0.67mmol) 및 DMF(49mg, 0.67mmol)의 ACN(10mL) 혼합물에 POCl<sub>3</sub>(410mg, 2.68mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>으로 pH=10으로 퀴칭시키고, EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 4(180mg, 91.4%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 2.08 내지 2.15 (m, 4H), 1.88 내지 2.04 (m, 4H), 1.62 내지 1.82 (m, 4H); 화학식: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 293.75; LCMS: (ES+): m/z 294.1, 296.1 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3.73min.

[0108] 단계 4: 3-(1-브로모-8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥실 아세테이트(5)

[0109] 4(180mg, 0.61mmol)의 THF(10mL) 혼합물에 NBS(109mg, 0.61mmol)를 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭시키고 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고 여액을 농축하고 잔여물을 Pre-TLC(DCM/MeOH=15/1)로 정제하여 5(205mg, 89.5%)를 얻었다. 화학식: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 372.65; LCMS: (ES+): m/z 372.0, 374.0 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=4.32min.

[0110] 단계 5: 3-(8-아미노-1-브로모이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥산올(6)

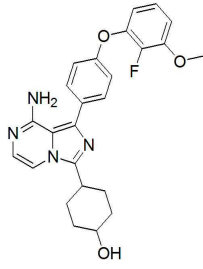
[0111] 5(205mg, 0.55mmol)의 85%의 NH<sub>3</sub>(5mL) 및 i-PrOH(5mL) 혼합물을 110°C로 가열하고, 6시간동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔여물을 EA에 용해시키고, 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하고 여액을 농축하여 6(145mg, 84.8%)을 얻었다. 화학식: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O; 분자량: 311.18; LCMS: (ES+): m/z 311, 313 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2.39min.

[0112] 단계 6: 3-(8-아미노-1-(4-페녹시페닐)이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥산올(7)

[0113] 6(70mg, 0.23mmol), (4-페녹시페닐)보론산(96mg, 0.45mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(19mg, 0.023mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(62mg, 0.45mmol)의 다이옥산(10mL) 및 물(2mL)의 혼합물을 100°C로 가열하고, N<sub>2</sub> 조건하에 5시간 동안 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔여물을 Pre-HPLC로 정제하여 7(30mg, 32.6%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sup>3</sup>-MeOD): δ 7.59 내지 7.61 (m, 3H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.54 내지 3.60 (m, 1H), 1.91 내지 2.04 (m, 4H), 1.74 내지 1.82 (m, 2H), 1.59 내지 1.71 (m, 2H); 화학식: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 400.48; LCMS: (ES+): m/z 401.2 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3.22min.

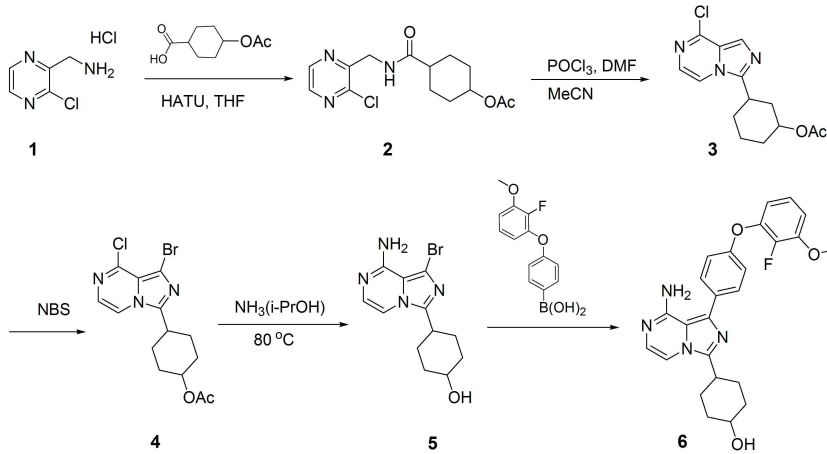
[0114] 실시예 2

[0115] 4-{(8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올



[0116]

[0117] 반응식



[0118]

[0119] 단계 1: 4-((3-클로로피라진-2-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 아세테이트(2)

[0120] 0°C하에, 4-아세톡시사이클로헥산-1-카르복실산(207mg, 1.11mmol), (3-클로로피라진-2-일)메탄아민 염산염 (1)(200mg, 1.11mmol), HATU(422mg, 1.11mmol)의 DCM(10mL) 혼합물에 TEA(449mg, 4.44mmol)를 적가하였다. 30분 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mL)로 퀴칭시키고, DCM(20mL)으로 3회 추출하였다. 합병한 유기층을 5%의 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30mL), 식염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축시키고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=200:1 내지 50:1)로 정제하여 생성물 2(246mg, 수율: 71%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.77 내지 4.63 (m, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.39 내지 2.20 (m, 1H), 2.14 내지 2.08 (m, 1H), 2.06 (d, J = 9.8 Hz, 5H), 2.00 내지 1.90 (m, 1H), 1.87 내지 1.77 (m, 1H), 1.60 (dd, J = 12.6, 8.1 Hz, 1H), 1.44 (dd, J = 19.0, 8.2 Hz, 1H).

[0121] 단계 2: 4-(8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥실 아세테이트(3)

[0122] 빙수욕하에, 2(246mg, 0.79mmol)의 MeCN(20mL) 용액 및 DMF(57mg, 0.79mmol)에 POCl<sub>3</sub>(483mg, 3.15mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH=10인 얼음(20g)과 암모니아수(10mL)의 혼합물에 부어넣었다. 혼합물을 DCM(30mL)으로 3회 추출하고 합병한 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(50mL), 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조질의 생성물 3(230mg, 수율: 95%)을 얻었다. 화학식: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 293.8; LCMS: (ES<sup>+</sup>): m/z 294.1, 296.2 [M+1]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1.98min.

[0123] 단계 3: 4-(1-브로모-8-클로로이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥실 아세테이트(4)

[0124] 0°C에서, 3(230mg, 0.78mmol)의 THF(10mL) 용액에 NBS(137mg, 0.78mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반한 다음 물(50mL)로 혼합물 용액을 희석하고 EA(30mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 탄산수소나트륨(20mL), 물(20mL) 및 식염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 증발하여 건조시켜 용매를 제거하고 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=100:1)로 정제하여 4(265mg, 수율: 91%)를 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.89 내지 4.70 (m, 1H), 3.05 내지



2.86 (m, 1H), 2.24 내지 2.13 (m, 2H), 2.04 (d,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 1.91 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 1.87 내지 1.78 (m, 1H), 1.77 내지 1.63 (m, 1H), 1.52 (dt,  $J = 24.0, 6.5$  Hz, 2H). 화학식:  $C_{14}H_{15}BrClN_3O_2$ ; 분자량: 372.6; LCMS: (ES+):  $m/z$  374.0  $[M+1]^+$ ,  $t_R=2.30$ min.

[0125] 단계 4: 4-(8-아미노-1-브로모이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥산-1-올(5)

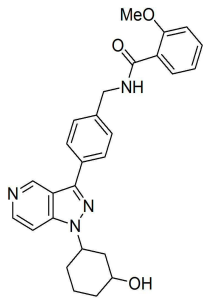
[0126] 밀폐된 튜브내에 4(265mg, 0.71mmol)의 이소프란올(5mL) 용액에 암모니아 수용액(5.0mL)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 용액을 증발하여 건조시키고 에틸 아세테이트(50mL)로 희석하였다. 유기층을 물(20mL) 및 식염수(20mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조질의 생성물 5(160mg, 수율: 72%)를 얻었다. 화학식:  $C_{12}H_{15}BrN_4O$ ; 분자량: 311.2; LCMS: (ES+):  $m/z$  313.1,  $[M+1]^+$ ,  $t_R=1.15$ min.

[0127] 단계 5: 4-(8-아미노-1-(4-(2-플루오로-3-메톡시페녹시)페닐)이미다조[1,5-a]피라진-3-일)사이클로헥산-1-올(6)

[0128] 5(90mg, 0.29mmol), (4-(2-플루오로-3-메톡시페녹시)페닐)-보론산(189mg, 0.72mmol),  $PdCl_2(dppf)$ (42mg, 0.058mmol) 및 탄산칼륨(80mg, 0.58mmol)의 혼합물을 다이옥산(5.0mL) 및 물(1.0mL)에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 Ar 조건하에 환류시키면서 4시간 동안 교반하였다. 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하고 EA(20mL)로 3회 세척하였다. 유기층을 물(20mL) 및 식염수(20mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$ 로 건조시켰다. 용매를 제거하고 Prep-TLC(50:1)로 정제하여 6(20mg, 수율: 20%)을 얻었다.  $^1H$ NMR (400 MHz, MeOD- $d_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 14.0, 5.3$  Hz, 3H), 7.05 내지 6.94 (m, 2H), 6.80 (dd,  $J = 11.1, 4.1$  Hz, 1H), 3.71 내지 3.60 (m, 1H), 3.22 내지 3.10 (m, 1H), 2.14 내지 2.00 (m, 4H), 1.82 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 2H), 1.57 내지 1.44 (m, 2H). 화학식:  $C_{25}H_{25}FN_4O_3$ ; 분자량: 448.5; LCMS: (ES+):  $m/z$  449.3  $[M+1]^+$ ,  $t_R=1.68$ min.

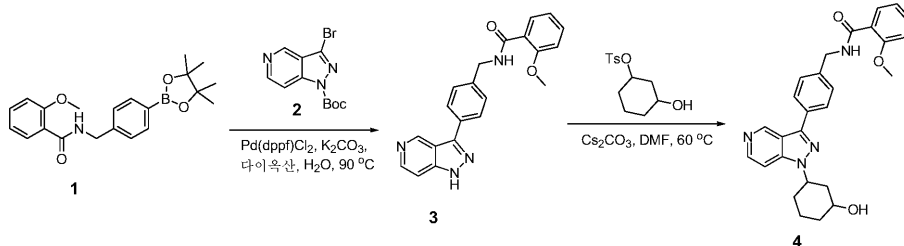
[0129] 실시예 3

[0130] N-(4-[1-(3-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]벤질)-2-메톡시벤즈아미드



[0131]

[0132] 반응식



[0133]

[0134] 단계 1: N-(4-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤질)-2-메톡시벤즈아미드(3):

[0135] 2(228mg, 0.77mmol), 2-메톡시-N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)벤즈아미드(1,620mg, 1.69mmol),  $PdCl_2(dppf)$ (56mg, 0.077mmol) 및 탄산칼륨(212mg, 1.54mmol)의 혼합물을 다이옥산(10mL) 및 물(2.0mL)에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 Ar 조건하에 환류시키면서 8시간 교반하였다. 다음, 혼합물을 실온으로

냉각시키고 여과하고 EA(20mL)로 3회 세척하였다. 유기층을 물(20mL) 및 식염수(20mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거하고 Prep-TLC로 정제하여 3(50mg, 수율: 18%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.86 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.40 내지 8.26 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

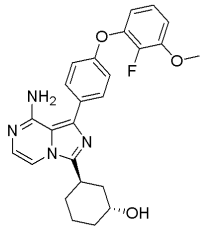
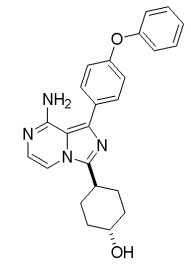
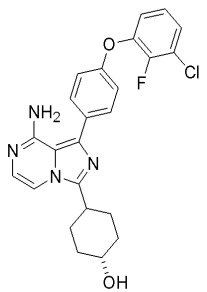
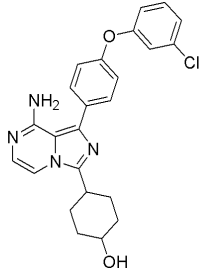
[0136] 화학식: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>; 분자량: 358.4; LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z 359.2 [M+H]<sup>+</sup>. t<sub>R</sub>=1.52min.

[0137] 단계 2: N-(4-(1-(3-히드록시사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)벤질)-2-메톡시벤즈아미드(4):

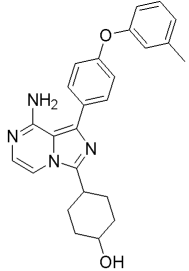
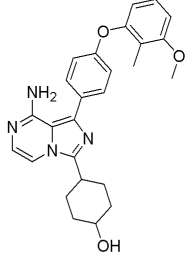
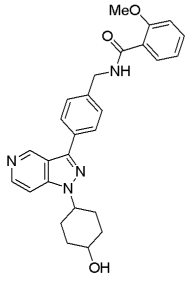
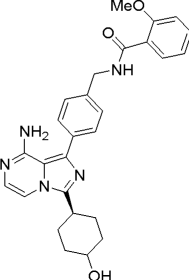
[0138] 3(50mg, 0.14mmol), 3-히드록시사이클로헥실-4-메틸벤젠술포네이트(76mg, 0.28mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(132mg, 0.40mmol)의 DMF(5.0mL) 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(10mL)로 퀀칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20mL)로 3회 추출하였다. 유기층을 합병하여 식염수(20mL)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과한 다음 여액을 감압농축하고 Prep-TLC로 정제하여 4(6.0mg, 수율: 2.8%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.29 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.54 내지 7.47 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 내지 3.75 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 19.4, 18.2, 7.5 Hz, 5H), 1.67 내지 1.51 (m, 1H), 1.43 내지 1.32 (m, 1H). 화학식: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 분자량: 456.5. LC-MS: (ES<sup>+</sup>): m/z 457.2 [M+H]<sup>+</sup>. t<sub>R</sub>=1.62min.

[0139] 실시예 4 내지 31은 상기 실시예 1 내지 3의 단계에 따라 제조되었다:

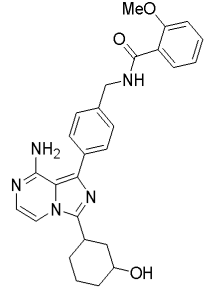
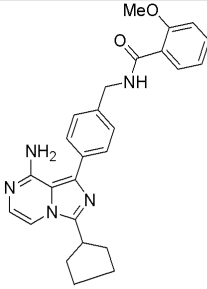
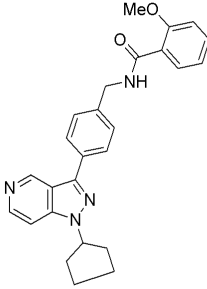
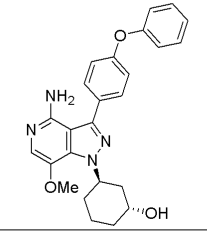
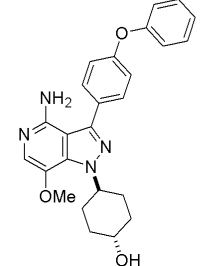
실시예 4 내지 31은 상기 실시예 1 내지 3의 공정에 따라 제조되었다 :

실시예	구조	MS(calcd.)[M+H] <sup>+</sup> /MS(found)	명칭
4		449.2	3-(8-아미노-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올
5		401.2	4-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올
6		453.1	4-(8-아미노-1-[4-(3-클로로-2-플루오로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올
7		434.15	4-(8-아미노-1-[4-(3-클로로-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올

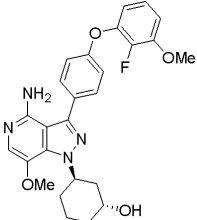
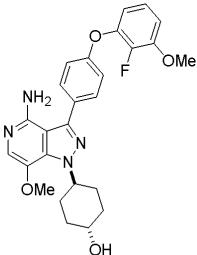
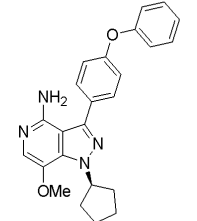
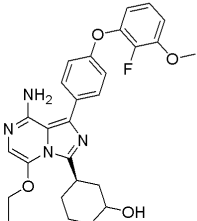
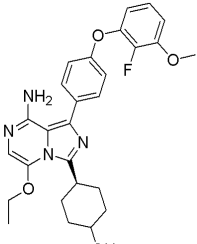
[0140]

8		414.21	4-[8-아미노-1-(4-m-톨릴옥시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올
9		445.2	4-(8-아미노-1-[4-(3-메톡시-2-메틸-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산올
10		456.22	N-{4-[1-(4-히드록시-사이클로헥실)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드
11		471.23	N-{4-[8-아미노-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드

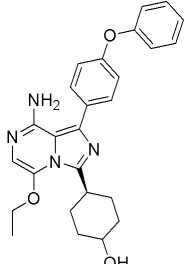
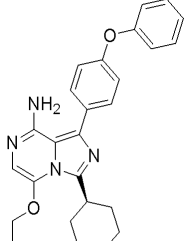
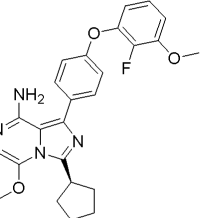
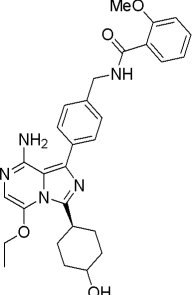
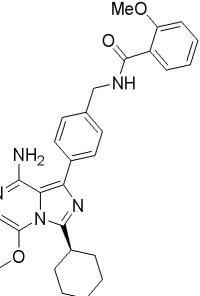
[0141]

<p>12</p>		<p>471.23</p>	<p>N-[4-[8-아미노-3-(3-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드</p>
<p>13</p>		<p>441.22</p>	<p>N-[4-(8-아미노-3-사이클로펜틸-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드</p>
<p>14</p>		<p>426.21</p>	<p>N-[4-(1-사이클로펜틸-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드</p>
<p>15</p>		<p>430.20</p>	<p>3-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올</p>
<p>16</p>		<p>430.20</p>	<p>4-[4-아미노-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]-사이클로헥산올</p>

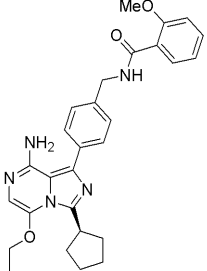
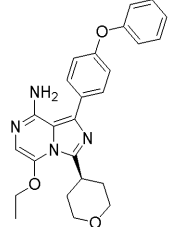
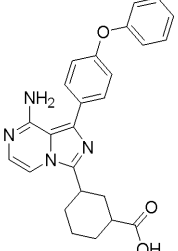
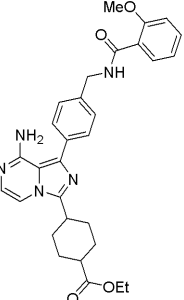
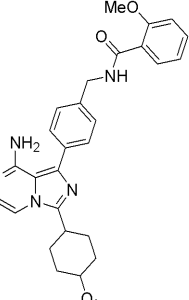
[0142]

17		478.20	3-{4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-사이클로헥산올
18		478.20	4-{4-아미노-3-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-7-메톡시-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일}-사이클로헥산올
19		401.2	1-사이클로펜틸-7-메톡시-3-(4-페녹시-페닐)-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-4-일아민
20		493.2	3-{8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올
21		493.2	4-{8-아미노-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일}-사이클로헥산올

[0143]

22		445.2	4-[8-아미노-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산올
23		429.2	3-사이클로헥실-5-에톡시-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민
24		463.2	3-사이클로펜틸-5-에톡시-1-[4-(2-플루오로-3-메톡시-페녹시)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민
25		516.2	N-[4-[8-아미노-5-에톡시-3-(4-히드록시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드
26		500.2	N-[4-(8-아미노-3-사이클로헥실-5-에톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드

[0144]

27		486.2	N-[4-(8-아미노-3-사이클로헥실-5-메톡시-이미다조[1,5-a]피라진-1-일)-벤질]-2-메톡시-벤즈아미드
28		431.2	5-메톡시-1-(4-페녹시-페닐)-3-(테트라히드로피란-4-일)-이미다조[1,5-a]피라진-8-일아민
29		429.2	3-[8-아미노-1-(4-페녹시-페닐)-이미다조[1,5-a]피라진-3-일]-사이클로헥산카르복실산
30		528.2	4-(8-아미노-1-{4-[(2-메톡시-벤조일아미노)-페닐]-이미다조[1,5-a]피라진-3-일)-사이클로헥산카르복실산 에틸 에스터
31		486.2	N-{4-[8-아미노-3-(4-메톡시-사이클로헥실)-이미다조[1,5-a]피라진-1-일]-벤질}-2-메톡시-벤즈아미드

[0145]

[0146]

BTK 키나아제의 검출

[0147]

BTK 키나아제 효소 시스템(Promega; 카탈로그 번호: V2941) 및 ADP-Glo™ 키나아제 검출 키트(Promega; 카탈로그 번호: V9101)를 사용하여 BTK 검출을 수행하였다. 384웰 검출 플레이트(Corning; 카탈로그 번호: 3570)를 사용하여 5µL의 반응 체적에서 측정하였다. 6ng의 BTK 효소, 억제제 또는 1%의 DMSO, 1µg의 폴리(Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>)펩티드 및 50µM의 ATP를 40mM의 Tris-Cl(pH 7.5), 20mM의 MgCl<sub>2</sub>, 0.1mg/mL의 BSA, 50µM의 DTT 및 2mM의 MnCl<sub>2</sub>로 조성된 반응 완충액에서 한시간 동안 온육하였다. ADP-Glo™ 키나아제 검출 키트의 설명에 따라 5µL의 ADP-Glo™ 시약 및 10µL의 키나아제 검출 시약으로 ADP를 검출하였다. 멀티 플레이트 판독기(EnVision® 멀티 플레이트 판독기, Perkin Elmer)를 사용하여 발광 신호를 기록하였다. 발광 신호와 반응 완충액중의 AD 양 사이에는 선형 관계가 존재하였다. 각 화합물에 대하여 각종 농도의 화합물에서 효소의 활성을 측정하고, 억제제가 존재하지 않는 상황하에 음성 대조 반응을 수행하였으며 3회 반복하였고, 효소가 없는 대조군 6개를 사용하여 기준



선 발광 레벨을 확정하였다. BTK 활성의 IC<sub>50</sub>에 필요한 농도를 확정하기 위해 용량 반응 곡선을 생성하였다

[0148] 실시예 32

[0149] 하기 표는 본 발명로부터 선택한 화합물이 BTK 억제 측정 중에서의 활성을 보여준다. 화합물 번호는 상기 표 중의 화합물 번호에 대응된다. 활성이 "A"로 나타내어지는 화합물은 IC<sub>50</sub> ≤ 10nM이고; 활성이 "B"로 나타내어지는 화합물의 IC<sub>50</sub>는 10nM 내지 100nM이고; 활성이 "C"로 나타내어지는 화합물의 IC<sub>50</sub>은 100nM 내지 1000nM이고; 활성이 "D"로 나타내어지는 화합물의 IC<sub>50</sub>는 1000nM 내지 10000nM이고; 활성이 "E"로 나타내어지는 화합물은 IC<sub>50</sub> ≥ 10000nM이다.

BTK억제 데이터							
화합물 번호	BTK억제	화합물 번호	BTK억제	화합물 번호	BTK억제	화합물 번호	BTK억제
1	A	2	A	3	N/A	4	A
5	A	6	A	7	B	8	A
9	B	10	N/A	11	A	12	N/A
13	N/A	14	N/A	15	N/A	16	N/A
17	N/A	18	N/A	19	N/A	20	N/A
21	N/A	22	N/A	23	N/A	24	N/A
25	N/A	26	N/A	27	N/A	28	N/A
29	N/A	30	N/A	31	N/A		

[0150]