



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2018-0067584  
(43) 공개일자 2018년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/519 (2013.01)  
A61P 29/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2018-7012886  
(22) 출원일자(국제) 2016년06월30일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2018년05월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/CN2016/087857  
(87) 국제공개번호 WO 2017/059702  
국제공개일자 2017년04월13일  
(30) 우선권주장  
PCT/CN2015/091536 2015년10월09일 중국(CN)

(71) 출원인  
아세아 테라퓨틱스 인코포레이티드  
미국, 캘리포니아 92121, 샌디에고, #100, 메사  
릿지 로드 6779  
(72) 발명자  
마오, 룡  
미국, 캘리포니아 92131, 샌디에고, 위스퍼링 릿  
지 로드 14533  
리유, 지아  
미국, 캘리포니아 92129, 샌디에고, 실버 아이비  
레인 13491  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김순웅

전체 청구항 수 : 총 73 항

(54) 발명의 명칭 **피롤로피리미딘 키나아제 억제제의 약학적 염, 물리적 형태 및 조성물, 및 이들의 제조 방법**

**(57) 요약**

본 발명은 증식 질환 및 키나아제 (EGFR (HER을 포함), A1k, PDGFR, BLK, BMX/ETK, BTK, FLT3(D835Y), ITK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC, 및 TXK와 같은 것들이나 이에 한정되지는 않음)의 조절 장애와 관련된 다른 질환의 치료에 효과적인 특정한 피롤로피리미딘 화합물을 제조하는 방법. 상기 화합물들의 개개의 경로, 염, 다형체 및 비정질 형태, 상기 화합물을 제조하는 합성 중간체, 및 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 이러한 조성물들의 제조방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 487/04* (2013.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자

**첸, 일레**

중국, 저지앙 310012, 항저우, 시후 디스트릭트, 고오지 로드, 룸 401, 유닛 2, 빌딩 넘버 3, 마오 지아웨이아공유

**화, 유닝**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**다이, 쿵젠**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**마오, 이메이**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**웡, 보지에**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**모, 샤오핑**

중국, 저지앙 311106, 항저우, 위항 디스트릭트, 탕기, 룸 202, 유닛 1, 빌딩 넘버 6, 유안쉬휴아유 앤

**우, 지안**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**수, 샤오**

미국, 캘리포니아 92129, 샌디에고, 워터포드 레인 14052

**수, 완홍**

중국, 저지앙 310030, 항저우, 산던, 웨스트 레이 크 테크놀로지 앤 이코노미 파크 2# 지유안 5 로드, 빌딩 3, 플로어 1

**왕, 샤오보**

미국, 캘리포니아 92129, 샌디에고, 엔트레켄 웨이 8335

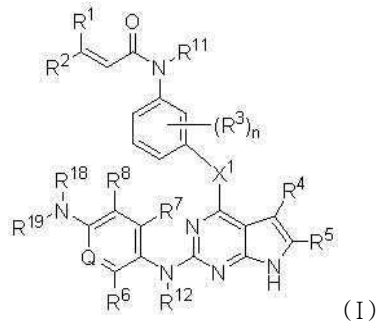
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는 약학 조성물:

(a) 구조식 (I)의 화합물:



여기서

$X^1$ 은 O, NH, 또는 S;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬;

$R^3$ 은 할로, 하이드록실,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 또는 니트로;

$n$ 은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

$R^4$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는  $-NR^{22}R^{23}$ ;

여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 비치환 또는 하이드록실기 또는 아미노기로 치환되고;

$R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 생성하고;

$R^5$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

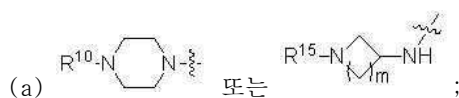
$R^8$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬;

Q는  $CR^9$  또는 N;

여기서  $R^9$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

$-NR^{18}R^{19}$ 는:



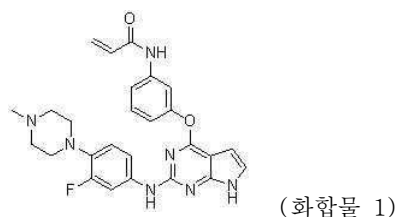
여기서  $R^{10}$ 은 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

$R^{15}$ 는 치환되지 않은 메틸, 또는 비치환 또는 하이드록시, 메톡시, 또는 할로로 치환된  $C_{2-4}$ 알킬이고;

m은 1 또는 2인 것; 또는

(b)  $R^{19}$  및  $R^9$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로  $C_{1-6}$ 알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 생성하고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬로 치환되고;  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는  $R^{18}$ 은 헤테로아릴 고리의 원자가를 만족하기 위해 존재하지 않는 것;

또는 화합물 1:



또는 구조식(I)의 화합물 또는 화합물1의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

(b) 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체 생성을 감소시키거나 제거하는 흡착제.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 3

제 1 항에 있어서, 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 4

제 3 항에 있어서, 화합물 1의 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 말레산염, 염산염, 푸마르산염, 말산염, 황산염, 메실산염, 토실산염, 및 브롬산염으로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

## 청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 말레산염은 다형체 형태 I을 갖는 것인 약학 조성물.

## 청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 말레산염 다형체 형태 I은 약 1% (v/v) 내지 약 90% (v/v)의 에탄올, 또는 약 100% (v/v)의 에틸아세테이트를 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

## 청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 말레산염 다형체 형태 I은 약 50% 부피비 (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

## 청구항 8

제 4 항에 있어서, 상기 말레산염은 다형체 형태 II를 갖는 것인 약학 조성물.

## 청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 말레산염 다형체 형태 II는 약 100% (v/v)의 메탄올 또는 에탄올로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 10

제 4 항에 있어서, 상기 말레산염은 다형체 형태 III을 갖는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 말레산염 다형체 형태 III은 약 100% (v/v)의 테트라하이드로퓨란으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 12

제 4 항에 있어서, 상기 말레산염은 비정질 형태를 갖는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 말레산염 비정질 형태는 약 100% (v/v)의 아세톤 또는 아세토니트릴로부터 결정화 또는 건조에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 14

제 4 항에 있어서, 상기 염산염은 다형체 형태 IV를 갖는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 염산염 다형체 형태 IV는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액 으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 16

제 4 항에 있어서, 상기 푸마르산염은 다형체 형태 V를 갖는 약학 조성물.

#### 청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 푸마르산염 다형체 형태 V는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액 으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 18

제 4 항에 있어서, 상기 말산염은 다형체 형태 VI를 갖는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 말산염 다형체 형태 VI는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액 으로부터 결정화에 의해 생성되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 20

제 4 항에 있어서, 상기 황산염, 메실산염, 토실산염, 또는 브롬산염은 비정질 형태를 갖는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡착제는 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체 생성을 감소시키는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 22

제 1 항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡착제는 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체 생성을 제거하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 23

제 1 항 내지 제 22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡착제는 아카시아, 알긴산, 크로스카멜로오스, 젤라틴,

젤라틴 가수분해물, 만니톨, 말토오스, 프럭토오스, 플라스돈, 포비돈, 전분글리콜산나트륨, 소르비톨, 수크로오스, 락토오스, 미결정셀룰로오스, 규화미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 인산이칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 규화미결정셀룰로오스는 Prosolv® SMCC 50, Prosolv® SMCC 50 LD, Prosolv® SMCC 90, Prosolv® SMCC HD 90, 또는 Prosolv® SMCC 90 LM인 약학 조성물.

#### 청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 또는 약 15% (w/w) 내지 약 85% (w/w), 또는 약 35% (w/w) 내지 약 75% (w/w)의 상기 흡착제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 2종 이상의 서로 다른 흡착제를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 27

제 26 항에 있어서, 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 28

제 27 항에 있어서, Prosolv® SMCC 50 및 Prosolv® SMCC 90를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 29

제 28 항에 있어서, 약 1% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 Prosolv® SMCC 50 및 약 30% (w/w) 내지 약 70% (w/w)의 Prosolv® SMCC 90를 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 31

제 30 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 구조식 I의 화합물 1 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체 생성을 증가시키지 않는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 32

제 30 항 또는 제 31 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 희석제, 결합제, 운반제, 담체, 부형제, 붕해제, 율활제, 팽윤제, 가용화제, 심지제, 냉각제, 보존제, 안정화제, 감미제, 향미제 및 고분자로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 붕해제는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 또는 이들의 혼합물인 약학 조성물.

#### 청구항 34

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서, 상기 율활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 알칼리금속염, 스테아릴푸마르산나트륨, 마크로골 6000, 글리세틸베헤네이트, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 카-보-실(Cab-O-Sil), 실로이드(Sylloid), 라우릴황산나트륨, 염화나트륨, 라우릴황산마그네슘, 활석, 또는 이들의 혼합물인 약학 조성물.

#### 청구항 35

제 26 항에 있어서, 붕해제 및 윤활제를 더 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 36

제 35 항에 있어서, 상기 흡착제는 Prosolv® SMCC 50 및 Prosolv® SMCC 90인 약학 조성물.

#### 청구항 37

제 36 항에 있어서, 약 1% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 Prosolv® SMCC 50 및 약 30% (w/w) 내지 약 70% (w/w)의 Prosolv® SMCC 90을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 38

제 35 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 붕해제는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 또는 크로스카멜로오스나트륨인 약학 조성물.

#### 청구항 39

제 38 항에 있어서, 약 0.1% (w/w) 내지 약 10% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 크로스카멜로오스나트륨을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 40

제 35항 내지 제 39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 윤활제는 스테아릴 푸마르산나트륨인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 41

제 40 항에 있어서, 약 0.05% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 스테아릴 푸마르산나트륨을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 42

제 1 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여형, 예를 들어 고체 경구 투여형으로 제형화된 약학 조성물.

#### 청구항 43

제 42 항에 있어서, 상기 경구 투여 형은 경구 분말, 과립, 펠릿, 정제, 캡슐, 구내정, 또는 마름모꼴 정제인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 44

제 43 항에 있어서, 상기 정제는 저작성 정제, 분산성 정제, 또는 구내정인 약학 조성물.

#### 청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 일회 용량 또는 복수 용량을 함유하도록 제형화된 약학 조성물.

#### 청구항 46

제 1 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 10일, 또는 약 1개월, 또는 약 2개월, 또는 약 3개월, 또는 약 6개월, 또는 약 12개월, 또는 약 18개월, 또는 약 24개월에 안정성 테스트를 한 후에, 약 0.001% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체를 함유하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 안정성 검사는 상온에서, 또는 약 25° C의 온도에서, 또는 약 25° C 초과와 온도에서, 또는 약 50° C, 또는 약 60° C, 또는 약 50° C 내지 약 70° C, 및/또는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 70% 초과와 상대습도 조건 하에서, 및/또는 빛, 예를 들어 가시광선에 노출된 상태에서 수행되는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 48

- 1) 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 단계; 및
  - 2) 상기 제 1 혼합물을 투여형으로 제형화하는 단계;
- 를 포함하는 제1항 내지 제 47항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 제조하는 방법.

#### 청구항 49

제 48 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 단일 단계를 통해 생성시키는 방법.

#### 청구항 50

제 48 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 복수 단계를 통해 생성시키는 방법.

#### 청구항 51

제 48 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 단일 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 방법.

#### 청구항 52

제 48 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 복수 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 방법.

#### 청구항 53

제 52 항에 있어서, 상기 복수 흡착제는 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 54

제 53 항에 있어서, 상기 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스는 Prosolv® SMCC 50 및 Prosolv® SMCC 90인 방법.

#### 청구항 55

제 50 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 순차적으로 복수의 서로 다른 흡착제와 혼합하는 것인 방법.

#### 청구항 56

제 55 항에 있어서, 상기 복수의 다른 흡착제는 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 57

제 56 항에 있어서, 상기 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스는 Prosolv® SMCC 50 및 Prosolv® SMCC 90를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 58

제 57 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 제 1 단계에서 Prosolv® SMCC 50와 혼합되고, 제 2 단계에서 Prosolv® SMCC 90와 혼합되는 것인 방법.

#### 청구항 59

제 48 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 상기 흡착제와 혼합하여 하나 이상의 혼합 단계에 의해 제 1 혼합물을 생성시키는 방법.



#### 청구항 60

제 48 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 혼합물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제의 존재 하에서 투여 형태로 제형화되는 것인 방법.

#### 청구항 61

제 60 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 붕해제 및/또는 윤활제를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 62

제 60 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 붕해제 및 윤활제를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 63

제 62 항에 있어서, 상기 붕해제는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 또는 크로스카멜로오스나트륨이고, 상기 윤활제는 스테아릴 푸마르산나트륨인 방법.

#### 청구항 64

제 48 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제 1 혼합물은 경구 투여형, 예를 들어 고체 경구 투여형으로 제조되는 것인 방법.

#### 청구항 65

제 48 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, 건조 혼합 공정, 롤러 압축 공정, 또는 직접 압축 공정을 포함하는 방법.

#### 청구항 66

제 65 항에 있어서, 상기 건조 혼합 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 캡슐내에 충전시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 67

제 65 항에 있어서, 상기 롤러 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 롤러 압축 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 캡슐내에 충전시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 68

제 65 항에 있어서, 상기 롤러 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 롤러 압축 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 혼합하여 정제(tablet)를 생성시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 69

제 65 항에 있어서, 상기 직접 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성시키는 예비 혼합 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성하는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을, 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 혼합하여 정제(tablet)를 생성시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

## 청구항 70

제 48 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항의 방법으로 제조되는 약학 조성물.

## 청구항 71

본원에 기재된, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법.

## 청구항 72

본원에 기재된, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

## 청구항 73

본원에 기재된, 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염의 다형체 또는 비정질 형태.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

증식 질환 및 키나아제 (EGFR (HER을 포함), A1k, PDGFR, BLK, BMX/ETK, BTK, FLT3(D835Y), ITK, JAK1, JAK2, JAK3, TEC, 및 TXK와 같은 것들이나 이에 한정되지는 않음)의 조절 장애 및/또는 각각의 경로와 관련된 다른 질환의 치료에 유용한 특정한 피롤로피리미딘 화합물을 제조하는 방법이 본 발명에 기재되어 있다. 또한 상기 피롤로피리미딘 화합물의 특정한 염 형태 및 물리적 형태, 상기 피롤로피리미딘 화합물을 포함하는 안정화된 약학 조성물 및 그러한 조성물을 제조하는 방법들, 및 피롤로피리미딘 화합물을 제조함에 있어 유용한 중간체가 본 발명에 기재되어 있다.

### 배경 기술

[0002]

특정한 피롤로피리미딘 화합물은 단백질 키나아제의 조절자이고 따라서 암 및 만성 염증을 포함하는 단백질 키나아제가 매개하는 질병에 유용하다. 관심의 대상인 특정한 키나아제(EGFR; ErbB-1; 사람의 HER1)는 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor)이다. 이 키나아제는 ErbB 수용체 군(family)의 구성원으로서, 티로신 키나아제 수용체와 가깝게 관련된 4개의 아군(subfamily): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) 및 Her 4 (ErbB-4)이다. 알려진 바에 따르면 폐암, 유방암 및 뇌종양과 같은 대부분의 고형암 유형에서 EGFR은 통제에서 벗어난다. 알려진 치료법에 대한 내성은 EGFR의 문지기인 T790M의 돌연변이로 인해 발생한다. 특정 피롤로피리미딘 화합물은 야생형 EGFR에 비해서 T790M 돌연변이 EGFR 억제제의 선택적 억제를 나타낸다. 야생형 단백질에 비해 실질적으로 돌연변이 EGFR을 표적으로 하는 더 효율적인 EGFR 억제제를 개발하는 것이 바람직하다. 소분자 약물을 위한 유용한 표적인 다른 단백질 키나아제는 B 림프성 티로신 키나아제(BLK), 야누스 키나아제 1 (JAK1), X 염색체 상의 골수 키나아제 (BMX/ETK), 브루톤스 티로신 키나아제 (BTK), 야누스 키나아제 2 (JAK2), 야누스 키나아제 3 (JAK3), 간세포 암에서 발현되는 티로신 키나아제 (TEC), 휴먼 림프구 키나아제 (TXK, 또한 RLK로도 알려져 있다), FMS 유사 티로신 키나아제 3 (FLT3), 및 FLT3 (D835Y)을 포함한다. 이러한 화합물들은 PCT Publ. No. WO2014/025486에 기재되어 있다.

[0003]

이러한 피롤로피리미딘 키나아제 억제제를 제조하는 효율적인 방법은 임상 시험 및 상업적 사용을 가능하게 하기 위해 필요하다. 이러한 방법, 및 이러한 화합물을 제조함에 있어서 유용한 중간체가 본 발명에 기재된다. 상기 화합물의 특정한 염 형태 및 다형체 또한 기재된다.

[0004]

N-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드를 포함하는 특정한 피롤로피리미딘 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 종양 및 본 발명에 기재된 바와 같은 키나아제 (EGFR(HER 포함), A1k 및 PDGFRP 경로를 포함하나 이에 한정되지는 않음)의 조절 장애와 관련된 관련 질환 치료에 유용하다. 예를 들어 U.S. 8,685,998 B2 참조하라.

[0005]

일반적으로 약물 안정성은 약학 조성물의 디자인, 제조 및 저장에 있어서 중요한 고려대상이다. 안정성이 결여된 약품은 의도치 않은 부작용을 야기하거나, 또는 경우에 따라, 약물 물질 자체의 효능 및 생체이용가능성의 감소를 야기하는 분해 산물을 생성시킬 수 있어, 의사가 일관되고 효율적인 용량을 처방하기가 어렵게 한다. 그러므로, 신속한 방출 특성, 뛰어난 안정성, 광범위한 적응력 및 의약적 중요성을 갖는 N-(3-((2-((3-플루오로-

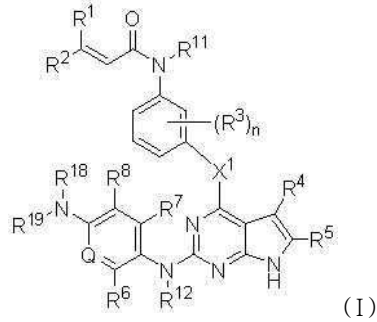
4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 본원에 기재된 것들과 같은 활성제를 함유하는 약학적 조성물이 필요하다. 이러한 약학 조성물이 본 발명에 기재된다.

## 발명의 내용

### 요약

본 발명은 특정한 피롤로피리미딘 유도체 및 이들의 제조에 유용한 중간체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 또한 상기 화합물의 특정한 염 형태, 다형체 및 비정질 형태가 본 발명에 기재된다.

본 발명은 하기 구조식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다:



여기서

$X^1$ 은 O, NH, 또는 S;

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬;

$R^3$ 은 할로, 하이드록실,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 또는 니트로;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4;

$R^4$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는  $-NR^{22}R^{23}$ ;

여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 비치환 또는 하이드록실기 또는 아미노기로 치환되고;

$R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 생성하고;

$R^5$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬;

$R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

$R^8$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

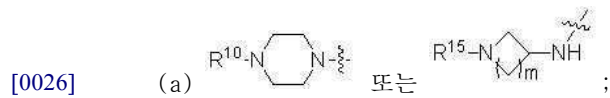
$R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬;

Q는  $CR^9$  또는 N;

여기서  $R^9$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,

$C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

[0025]  $-NR^{18}R^{19}$ 는:



[0027] 여기서  $R^{10}$ 은 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

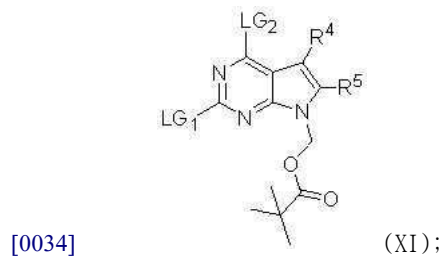
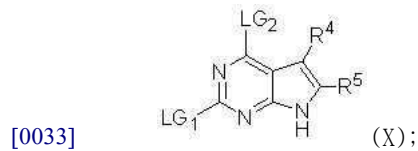
[0028]  $R^{15}$ 는 치환되지 않은 메틸, 또는 비치환 또는 하이드록시, 메톡시, 또는 할로로 치환된  $C_{2-4}$ 알킬이고; m은 1 또는 2인 것; 또는

[0029] (b)  $R^{19}$  및  $R^9$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로  $C_{1-6}$ 알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 생성하고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬로 치환되고;  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는  $R^{18}$ 은 헤테로아릴 고리의 원자가를 만족하기 위해 존재하지 않는 것;

[0030] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법을 제공한다.

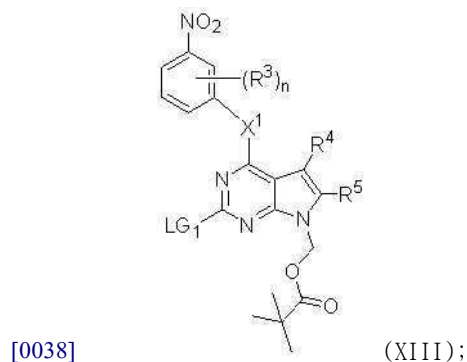
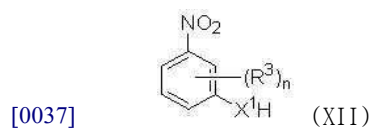
[0031] 본 발명은 하기 단계들 중 하나 이상을 포함하는 구조식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다:

[0032] (a) 구조식 (X)의 화합물을 클로로메틸 피발레이트와 반응시켜 구조식(XI)의 화합물을 생성시키는 단계로서,



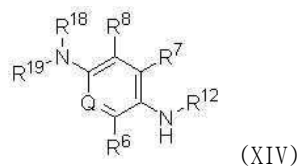
[0035] 식 중에서,  $LG_1$  및  $LG_2$ 는 각각 이탈기이고;  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 구조식 (I)에 대해 정의한 것과 같은 것;

[0036] (b) 구조식 (XI)의 화합물을 구조식 (XII)의 화합물과 반응시켜 구조식 (XIII)의 화합물을 생성시키는 단계로서,

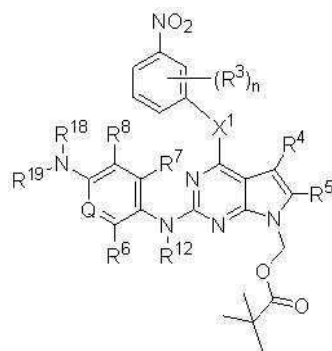


[0039] 식 중에서,  $X^1$ , n, 및  $R^3$  는 각각 구조식 (I)에서 정의된 것과 같은 것;

[0040] (c) 구조식 (XIII)의 화합물과 구조식 (XIV)의 화합물을 커플링 시켜 구조식(XV)의 화합물을 생성시키는 단계로서,



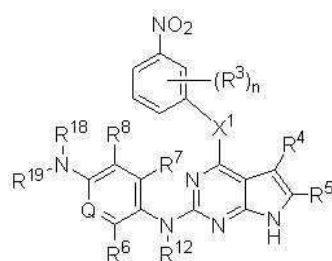
[0041]



[0042]

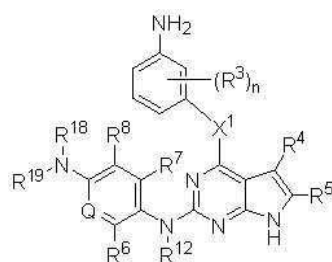
[0043] 식 중에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ , 및 Q는 구조식 (I)의 화합물에서 정의된 것과 같은 것;

[0044] (d) 구조식 (XV)의 화합물을 탈보호하여 구조식 (XVI)의 화합물을 생성시키는 단계:



[0045]

[0046] (e) 구조식 (XVI)의 화합물을 환원시켜 구조식 (XVII)의 화합물을 생성시키는 단계:



[0047]

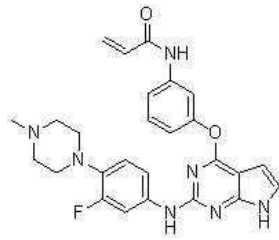
[0048] (f) 구조식(XVII)의 화합물을 아크릴로일 클로라이드와 반응시켜 구조식 (I)의 화합물을 생성시키는 단계.

[0049] 본 발명에 기재된 방법은 약학적으로 허용가능한 산과 구조식 (I)의 화합물을 반응시켜 구조식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 생성시키는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0050] 또한 기재된 방법의 합성 중간체로서 유용한, 구조식 (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물, 또는 이들의 염이 고려된다.

[0051] 또한 구조식 (I)의 화합물과 같은, 본 발명에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태, 및 그러한 염의 다형체 또는 비정질 형태가 고려된다.

[0052] 또한 화합물 1을 포함하는 약학 조성물이 고려된다:



(1)

(화학명:

N-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

다른 일면은 이러한 약학적 조성물의 투여 형태, 예를 들어 고체 경구 제형을 제조 및 생산하는 방법이 기재된다,

추가적인 상기 발명의 구체예, 특징 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명 및 실시를 통해 명백해질 것이다.

간결함을 위해, 특허를 포함하는, 본 명세서에 인용된 공보의 개시 내용은 본 발명에 참고 자료로 병합된다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 2는 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 시차주사열량계 곡선(differential scanning calorimetry curve)이다.

도 3은 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 열중량(thermogravimetric) 분석을 나타낸다.

도 4는 3:7 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 5는 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 6은 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 시차주사열량계 곡선이다.

도 7은 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 I 말레산염의 열중량 분석을 나타낸다.

도 8은 에탄올로부터 얻어진 다형체 형태 II 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 9는 메탄올로부터 얻어진 다형체 형태 II 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 10은 메탄올로부터 얻어진 다형체 형태 II 말레산염의 시차주사열량계 곡선이다.

도 11은 메탄올로부터 얻어진 다형체 형태 II 말레산염의 열중량 분석을 나타낸다.

도 12는 테트라하이드로퓨란으로부터 얻어진 다형체 형태 III 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 13은 테트라하이드로퓨란으로부터 얻어진 다형체 형태 III 말레산염의 시차주사열량계 곡선이다.

도 14는 테트라하이드로퓨란으로부터 얻어진 다형체 형태 III 말레산염의 열중량 분석을 나타낸다.

도 15는 아세톤으로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 16은 아세톤으로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 시차주사열량계 곡선이다.

도 17은 아세톤으로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 열중량 분석을 나타낸다.

도 18은 아세톤니트릴로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 19은 아세톤니트릴로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 시차주사열량계 곡선이다.

도 20은 아세톤니트릴로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 열중량 분석을 나타낸다.

도 21은 에틸아세테이트로부터 얻어진 말레산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 22는 물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

도 23은 물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.

- 도 24는 물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 25는 3:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 26은 3:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 27은 3:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 28은 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 29는 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 30은 1:1 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 31은 5:7 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 32는 5:7 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 33은 5:7 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 34는 3:2 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 35는 3:2 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 36은 3:2 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 37은 7:3 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 38은 7:3 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 39는 7:3 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 IV 염산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 40은 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 V 푸마르산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 41은 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 V 푸마르산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 42는 1:19 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 V 푸마르산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 43은 1:9 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 VI 말레산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 44는 1:9 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 VI 말레산염의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 45는 1:9 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 VI 말레산염의 열중량 분석을 나타낸다.
- 도 46은 물로부터 얻어진 황산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 47은 물로부터 얻어진 황산염의 비정질 형태의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 48은 물로부터 얻어진 황산염의 비정질 형태의 열중량 분석이다.
- 도 49는 에탄올/에틸아세테이트/물로부터 얻어진 메실산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 50은 에탄올/에틸아세테이트/물로부터 얻어진 토실산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 51은 물로부터 얻어진 브롬산염의 비정질 형태의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.
- 도 52는 물로부터 얻어진 브롬산염의 비정질 형태의 시차주사열량계 곡선이다.
- 도 53은 물로부터 얻어진 브롬산염의 비정질 형태의 열중량 분석이다.
- 도 54는 1:3 에탄올/물로부터 얻어진 다형체 형태 VII 브롬산염의 X-ray 분말 디프랙토그램이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0059] 발명의 상세한 설명

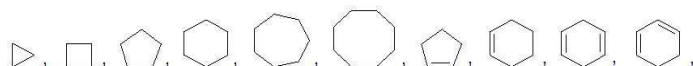
본 발명은 약학 조성물 및 증식 질환을 치료하는 방법에 유용한 특정한 피롤로피리미딘 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에서 설명하는 상기 조성물은 항종양, 항암, 항염증, 항 감염, 및 항증식 활성을 나타낸다. 예를 들어 PCT Publ. No. W02014/025486에 이러한 화합물의 생물학적 활성이 기재되어 있다



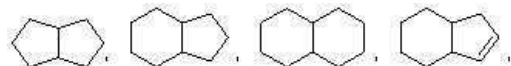
- [0061] 본 발명에 대해 더 기재하기 전에, 본 발명은 설명된 구체예에 한정되지 않으며, 당연히 변경될 수 있음이 이해되어야 한다. 또한 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이기 때문에, 본 발명에서 사용된 용어는 특정한 실시 형태만을 설명하기 위한 목적인 것이며, 한정하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다.
- [0062] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 본원에 사용된 것과 같은, "한", "하나" 및 "상기"는 문맥상 명확하게 다르게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것이 주목받아야 한다. 청구항은 임의의 선택적인 요소를 제외하도록 고안될 수 있음이 더 주목받아야 한다. 이와 같이, 본 명세서에서는 청구항 요소의 인용, 또는 "부정적" 한정 의 사용과 관련하여 "단독으로", "오직" 및 그와 유사한 것들과 같은 독점적인 용어를 사용하기 위한 선행 기초로 제공되도록 의도되었다.
- [0063] 본 발명에서 사용된 용어 "속하는", "함유하는" 및 "포함하는"은 그들의 개방적이고 한정이 없는 느낌으로 사용된다.
- [0064] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 본 발명에서 제공하는 정량적인 표현들 중 어떤 것은 "약"이라는 용어에 의해 제한되지 않는다. "약"이라는 용어가 명백하게 사용되는지 여부와 관계 없이, 본 발명에서 제공되는 모든 정량적인 값은 실제 주어진 값을 의미하는 것으로 이해되며, 주어진 값에 대한 실험적 및/또는 측정 조건에 따른 증가물 및 근사치를 포함하는, 통상의 기술자가 합리적으로 추론할 수 있는 주어진 값에 대한 근사값을 의미하기도 한다. 수율이 백분율로 제시될 때마다, 그러한 수율은 특정한 화학양론적 조건에 따라 얻어질 수 있었던 동일한 개체의 최대량에 관해 주어지는 개체의 질량을 지칭한다. 백분율로 주어진 농도는 다르게 표시되지 않는 한 질량비를 나타낸다.
- [0065] 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 이 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명에 기술된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법과 재료를 본 발명의 실행이나 시험에도 사용할 수 있지만, 선호되는 방법과 재료가 이제부터 설명된다. 본 발명에서 상기 모든 출판물은 출판물이 인용된 방법 및/또는 자료를 개시하고 기술하기 위해 참고 문헌으로 병합된다.
- [0066] 다르게 명시되지 않는 한, 본 구체예의 방법 또는 기술은 일반적으로 당해 분야에 잘 알려진 통상적인 방법에 따라 수행되고 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반적이고 구체적인 참고 자료에서 설명된 바와 같다. 참고로 예를 들어., Loudon, 유기화학, 4판, 뉴욕: 옥스퍼드대학 출판사, 2002; 스미스와 마치, 마치의 심화 유기화학: 반응, 메커니즘, 및 구조, 5판, Wiley-Interscience, 2001.
- [0067] 본 발명의 화합물을 명명하기 위해 본 발명에서 사용된 명명법은 본 발명의 구체예에 예시되어 있다. 이 명명법은 상업적으로 이용가능한 AutoNom 소프트웨어 (MDL, 산 리아드로, 캘리포니아)를 사용하여 일반적으로 얻어내었다.
- [0068] 명료성을 위해, 분리된 구체예들의 문맥에 기재된, 본 발명의 특정한 특징들이 또한 단일 구체예에서 조합하여 제공될 수 있다는 것을 알 수 있다. 역으로, 간략하게, 단일 구체예의 문맥에서 기재된 본 발명의 다양한 특징들이 또한 개별적 또는 임의의 적절한 서브조합으로 제공될 수 있다. 변수에 의해 대표되는 화학 그룹과 관련된 구체예의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 채택되며 마치 각각 및 모든 조합이 개별적이고 명백하게 공개된 것처럼, 그러한 조합이 안정한 화합물 (즉, 생물학적 활동을 위해 격리, 특성화 및 시험 될 수 있는 화합물)을 수용하는 범위까지 본 발명에서 개시된다. 또한, 그러한 변수를 기재하는 구체예에 나열된 상기 화학 그룹의 모든 서브조합은 본 발명에 의해 구체적으로 채택되며 마치 각각 및 모든 화학 그룹의 서브조합이 개별적이고 명백하게 공개된 것처럼 본 발명에 개시된다.
- [0069] 화학용어
- [0070] 용어 "알킬"은 사슬 내에 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직선형 또는 가지형 사슬 알킬기를 의미한다. 알킬기의 예시는 메틸(Me), 에틸(Et), n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 터트-부틸(tBU), 펜틸, 이소펜틸, 터트펜틸, 헥실, 이소헥실, 및 당해 분야의 통상의 기술자 및 본 발명에 기재된 교시에 비추어 상기 기 중 임의의 기와 동등한 것으로 고려되는 그룹을 포함한다.
- [0071] 용어 "알콕시"는 앞에서 정의한 것과 같은 알킬 그룹이 산소 원자와 연결되어 있는 것을 의미한다. 알콕시기는 산소 원자를 통해 모체와 연결된다.
- [0072] 용어 "아미노"는 -NH<sub>2</sub>기, 또는 모노- 또는 디알킬아미노기를 의미한다.



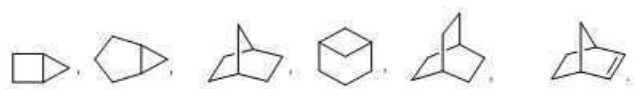
[0073] 용어 “사이클로알킬”은 포화 또는 부분 포화된, 탄소환 당 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 융합 (fused) 폴리사이클릭, 브리지형 (bridged) 폴리사이클릭, 또는 스파이로 폴리사이클릭 탄소환을 의미한다. 사이클로알킬기의 도시된 예들은 적절히 결합된 잔기의 형태로, 하기의 개체들을 포함한다:



[0074]



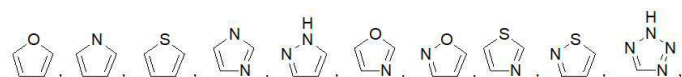
[0075]



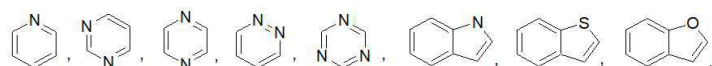
[0076]

및

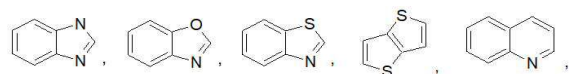
[0077] 용어 “�테로아릴”은 헤테로환 당 3 내지 12개의 고리 원자를 갖는 모노사이클릭, 융합 (fused) 바이사이클릭, 또는 융합 폴리사이클릭 방향족 헤테로환(탄소 원자, 및 질소, 산소, 황에서 선택되는 헤테로원자 중에서 4개까지 선택되는 고리 원자를 갖는 고리 구조)을 의미한다. 헤테로아릴 기의 도시된 예들은 적절히 결합된 잔기들 (moieties)의 형태로, 하기의 개체들을 포함한다:



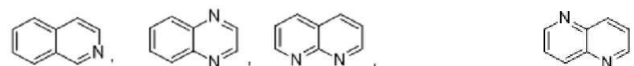
[0078]



[0079]



[0080]



[0081]

및

[0082] 용어 “할로젠”은 염소, 불소, 브롬, 요오드를 대표한다. 용어 “할로”는 클로로, 플루오로, 브로모, 또는 요오드를 나타낸다. 용어 “할로알킬”은 앞에서 정의한 것과 같은 알킬이 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 것을 의미한다. 용어 “할로알콕시”는 앞에서 정의한 것과 같은 알콕시가 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 것을 의미한다.

[0083] 용어 “아실”은 R이 직선형, 분지형, 또는 고리형 또는 이들의 조합의 1 내지 10개의 탄소 원자( $C_{1-10}$ )인 R-C(O)-기를 의미하며, 기능적으로 카보닐을 통해 모체와 연결된다. 이러한 R기는 포화 또는 불포화, 및 지방족 또는 방향족일 수 있다.

[0084] 용어 “시아노”는 -CN 기를 의미한다.

[0085] 용어 “니트로”는 -NO<sub>2</sub> 기를 의미한다.

[0086] 용어 “하이드록실”은 -OH 기를 의미한다.

[0087] 당업자는 상기 나열되거나 예시된 종들이 전부가 아니며, 이들의 정의된 용어의 범위 내의 추가적인 종들이 또한 선택될 수 있음을 인식할 것이다.

[0088] 용어 “치환”은 특정 기 또는 잔기가 하나 이상의 치환체를 갖는 것을 의미한다. 용어 “비치환”은 특정 기 또는 잔기가 하나 이상의 치환체를 갖지 않는 것을 의미한다. 용어 “선택적으로 치환된”은 특정 기가 치환되지 않거나 하나 이상의 치환체로 치환된 것을 의미한다. “치환”이란 용어가 구조적 시스템을 설명하는데 사용

되는 경우, 치환은 시스템의 임의의 가변 허용 위치에서 발생하는 것을 의미한다.

- [0089] 본 명세서에 도시된 임의의 구조식은 구조식의 화합물 뿐만 아니라 특정한 변형 또는 형태도 나타내기 위한 것이다. 예를 들어, 본 발명에 주어진 구조식은 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 또는 기하 이성질체, 또는 이들의 혼합물을 포함하도록 의도된다. 추가적으로, 본 발명에 주어진 구조식은 수화물, 용매화합물, 또는 이러한 화합물의 다형체, 또는 이들의 혼합물 역시 지칭하도록 의도된다.
- [0090] 본 발명에 묘사된 임의의 구조식은 표지되지 않은 형태 뿐만 아니라 화합물의 동위원소 표지 형태도 나타내기 위한 것이다. 선택된 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체된다는 점을 제외하면, 동위원소 표지 화합물은 본 발명에서 주어진 구조식으로 묘사된 구조를 가지고 있다. 구체예의 화합물에 병합될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인산, 플루오린, 염소, 및 요오드의 동위원소, 예를 들어  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구 (바람직하게는  $^{14}\text{C}$ ), 반응 역학 연구 (예를 들어  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$ ), 약물 또는 기질 조직 분포 분석, 또는 환자의 방사성 치료를 포함하는 검출 또는 영상 기술 [양전자 방출 단층 촬영 기술(PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층 촬영 기술(SPECT)과 같은]에 유용하다. 특히,  $^{18}\text{F}$  또는  $^{11}\text{C}$  표지 화합물은 특별히 PET 또는 SPECT 연구에 선호된다. 더 나아가, 중수소와 같은 (즉,  $^2\text{H}$ ) 더 무거운 동위원소로의 치환은 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은, 더 큰 대사 안정성으로부터 기인한 특정한 치료적 이점을 제공한다. 구체예들의 동위원소 표지 화합물 및 이들의 전구약물은 비동위원소 표지 시약을 용이 입수 가능한 동위원소 표지 시약으로 대체하여 하기 기재된 반응식 또는 실시예 및 제조방법에 개시된 절차를 수행함으로써 일 반적으로 제조될 수 있다.
- [0091]  $j > i$ 인 " $\text{C}_{i-j}$ "의 명명법은, 본 발명에서 치환체의 부류에 적용될 때,  $i$  및  $j$ 를 포함하는  $i$  내지  $j$ 의 탄소 구성원의 수가 각각 및 모두 독립적으로 실현되는 구체예를 나타내는 것을 의미한다. 예로서, 용어  $\text{C}_{1-3}$ 는 1개의 탄소 구성원을 갖는 구체예 ( $\text{C}_1$ ), 2개의 탄소 구성원을 갖는 구체예 ( $\text{C}_2$ ), 및 3개의 탄소 구성원을 갖는 구체예 ( $\text{C}_3$ )를 독립적으로 나타낸다.
- [0092] 본 발명에서 상기 임의의 이치환기는 이러한 가능성 중 하나 이상이 허용될 때 다양한 부착 가능성을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 이치환체  $\text{-A-B-}$ 는,  $\text{A} \neq \text{B}$  일 때, A가 제 1 치환 구성원에 부착되고 B가 제 2 치환 구성원에 부착되는 그러한 이치환기를 의미하며, A가 제 2 치환 구성원에 부착되고 B가 제 1 치환 구성원에 부착되는 그러한 이치환기 또한 의미한다.
- [0093] "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에 기재된 화합물의 유리 산 또는 유리 염기의 염을 의미하도록 의도되는데, 이는 비독성, 생물학적으로 견딜 수 있거나, 그렇지 않으면 대상에게 투여하기에 생물학적으로 적합하다. 일반적으로 S.M. Berge 등, "약학적 염", J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19를 참조하라. 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 과도한 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 없이 대상의 조직과의 접촉에서 약학적으로 효율적이고 적합한 것들이다. 본 발명에서 설명한 화합물은 충분한 산성기, 충분한 염기성기, 양쪽 유형의 치환기, 또는 각 유형의 하나 이상을 가질 수 있고, 그에 따라 다수의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 생성시킨다.
- [0094] 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노하이드로젠-포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피오레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수버레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-다이오에이트, 헥신-1,6-다이오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 설포네이트, 메틸 설포네이트, 프로필설포네이트, 베실레이트, 자일렌설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\gamma$ -하이드록시부티레이트, 글라이콜레이트, 타르트레이트, 및 만델레이트를 포함한다.
- [0095] 염기성 질소를 함유하는 본 발명에 기재된 화합물의 경우, 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어, 유리 염기를 염산, 브롬산, 황산, 설페릭산, 질산, 붕산, 인산과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 페닐아세트산, 프로피온산, 스테아르산, 락트산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록

시말레산, 이세티온산, 숙신산, 발레르산, 푸마르산, 말로닌산, 피루브산, 옥살릭산, 글라이콜산, 살리실린산, 올레인산, 팔미틴산, 라우린산, 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 피라노시딜산, 만델린산, 시트르산, 타르타르산과 같은 알파-하이드록시산, 아스파르트산, 글루탐산과 같은 아미노산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산과 같은 방향족산, 나프토산, 시나믹산, 라우릴술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 또는 에탄술폰산과 같은 술폰산 또는 본 발명에서 예시로서 주어진 것들과 같은 산들의 혼합물과 양립가능한 임의의 혼합물 및 이 기술의 일반적인 수준에 비추어 볼 때 등가물 또는 허용되는 대체물로서 간주되는 임의의 다른 산 및 이들의 혼합물과 같은 유기산으로 처리하는 것에 의해 제조될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 HCl염, 말레산염, HBr염, 히드록시부탄디오산염, 푸마르산염, 락트산염, 타르타르산염, 또는 메탄술폰산염이다.

[0096] 대표 구체예

[0097] 구조식(I)

[0098] 구조식 (I)의 몇몇 구체예에서,  $X^1$ 은 O, NH, 또는 S이다. 다른 구체예에서,  $X^1$ 은 O이다. 다른 구체예에서,  $X^1$ 은 NH이다. 다른 구체예에서,  $X^1$ 은 S이다.

[0099] 몇몇 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^1$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^1$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^1$ 은 메틸 또는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^2$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^2$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^2$ 는 메틸 또는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 수소이다.


[0100] 구조식 (I)에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정 사례에서, n은 0이다. 특정 사례에서, n은 1이다. 특정 사례에서, n은 2이다. 특정 사례에서, n은 3이다. 특정 사례에서, n은 4이다.

[0101] 구조식 (I)에서,  $R^3$ 는 할로, 하이드록실,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시, 시아노, 또는 니트로다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는 할로다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는 하이드록실이다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는  $C_{1-6}$ 알콕시다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는 시아노다. 특정 사례에서,  $R^3$ 는 니트로다.

[0102] 구조식 (I)에서,  $R^4$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는  $-NR^{22}R^{23}$ 이다; 여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 비치환 또는 하이드록실 또는 아미노로 치환되고; 여기서  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NR^{22}R^{23}$ 이다.

[0103] 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 하이드록실로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 하이드록실로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 아미노로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다.

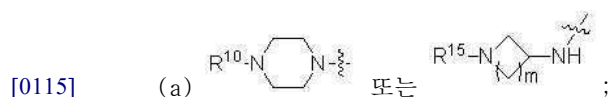
[0104] 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_3$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_4$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_{5-6}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환된  $C_7$ 사이클로알킬이다.

- [0105] 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NR^{22}R^{23}$ 인데, 여기서  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 메틸이다.
- [0106] 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며,  $R^4$ 는 와 같은 것이며, 여기서  $w$ 는 1 내지 8 중 어느 하나의 숫자이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3, 4, 5, 또는 6원 고리를 형성한다.
- [0107] 구조식 (I)에서,  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{4-6}$ 알킬이다.
- [0108] 구조식 (I)에서,  $R^6$  및  $R^7$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{2-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 하이드록실이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는  $C_{2-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 하이드록실이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 는 니트로이다.
- [0109] 구조식 (I)에서,  $R^8$ 는 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는  $C_{1-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 하이드록실이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 는 니트로이다.
- [0110] 구조식 (I)에서,  $R^{11}$ 는 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택된다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{11}$ 는  $C_{4-6}$ 알킬이다.
- [0111] 구조식 (I)에서,  $R^{12}$ 는 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택된다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{4-6}$ 알킬이다.

[0112] 구조식 (I)에서, Q는 CR<sup>9</sup> 또는 N이다. 특정 사례에서, Q는 CR<sup>9</sup>이다. 특정 사례에서, Q는 N이다.

[0113] 구조식 (I)에서, R<sup>9</sup>는 수소, 할로, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>할로알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 수소이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 할로이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 플루오로이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 클로로이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 브로모이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>할로알킬이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>알콕시이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 C<sub>1-6</sub>할로알콕시이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 하이드록실이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 시아노이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 니트로이다. 특정 사례에서, R<sup>9</sup>는 수소 또는 플루오로이다.

[0114] 구조식 (I)에서, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>는:



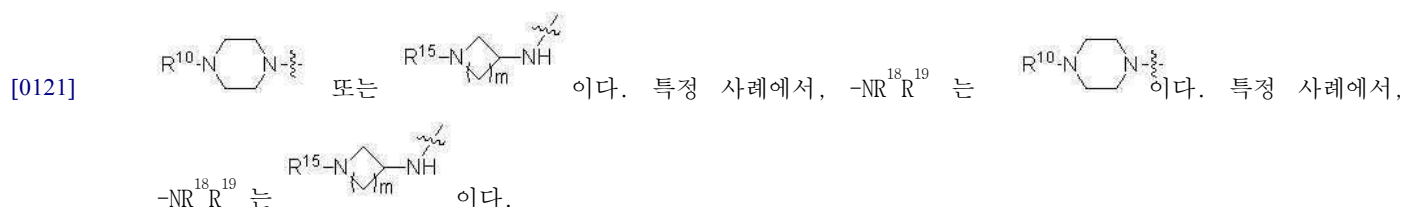
[0116] 여기서 R<sup>10</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되고;

[0117] R<sup>15</sup>는 치환되지 않은 메틸, 또는 비치환 또는 하이드록시, 메톡시, 또는 할로로 치환된 C<sub>2-4</sub>알킬이고;

[0118] m은 1 또는 2인 것; 또는

[0119] (b) R<sup>19</sup> 및 R<sup>9</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 C<sub>1-6</sub>알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬로 치환되고; R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는 R<sup>18</sup>은 헤테로아릴 고리의 원자가를 만족하기 위해 존재하지 않는다.

[0120] 특정 사례에서, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>는:



[0122] 구조식 (I)에서, R<sup>10</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 수소이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 메틸이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 에틸이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 C<sub>1-3</sub>알킬이다. 특정 사례에서, R<sup>10</sup>은 C<sub>4-6</sub>알킬이다.

[0123] 특정 사례에서, R<sup>15</sup>는 메틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 또는 플루오로에틸이다. 다른 구체예에서, R<sup>15</sup>는 플루오로에틸이다. 몇몇 구체예에서 m은 1이다. 다른 구체예에서 m은 2이다.

[0124] 구조식 (I)에서, -NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>는 다음과 같이 정의된다: R<sup>19</sup> 및 R<sup>9</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 C<sub>1-6</sub>알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬, 또는 상기 알킬은 아미노로 치환되고; R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는 R<sup>18</sup>은 헤테로아릴 고리의 원자가를 만족하기 위해 존재하지 않는다. 몇몇 구체예에서, 상기 헤테로아릴 고리는 디메틸아미노메틸 또는 피페리딘메틸로 치환된다. 다른 구

체에서,  $R^9$  및  $R^{19}$ 는 함께 선택적으로 치환된 피롤 또는 피리딘을 형성한다. 몇몇 구체예에서,  $R^{18}$ 은 디메틸아미노에틸이다.

[0125] 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소이고  $R^9$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소이고  $R^9$ 는 플루오로이다.

[0126] 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소이고  $R^9$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{10}$ 은 메틸이다.

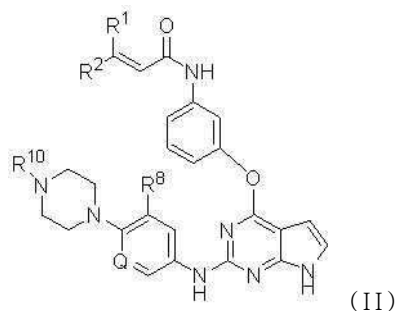
[0127] 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고  $R^{13}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{13}$ 은 수소이다.

[0128] 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고  $R^{13}$ 은  $-CH_2OH$ 이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은  $-CH_2OH$ 이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{13}$ 은  $-CH_2OH$ 이다.

[0129] 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고  $R^{13}$ 은  $-(CH_2)_mF$ 이고, 여기서  $m$ 은 1 내지 3의 숫자이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은  $-(CH_2)_mF$ 이고, 여기서  $m$ 은 1 내지 3의 숫자이다.

# [0130] 구조식(II)

[0131] 본 개시는 구조식 (II)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:



[0132]

[0133] 여기서

[0134]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 할로알콕시;

[0135]  $R^8$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알콕시,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로;

[0136] Q는  $CR^9$  또는 N;

[0137] 여기서  $R^9$  is은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알

[0138] 시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로이고;

[0139]  $R^{10}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬;

[0140] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

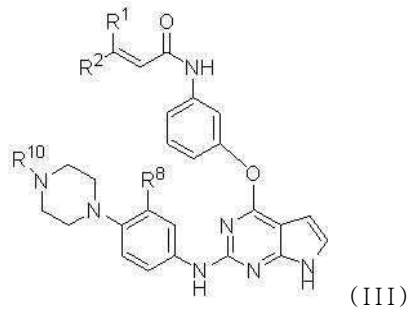
[0141] 구조식(II)의 몇몇 구체예는,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 수소이다. 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 할로, 메틸, 메톡시, 또는 시아노이다. 또 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 할로다. 또 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 플루오로다. 몇몇 구체예에서,  $R^{10}$ 은



메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 다른 구체예에서,  $R^{10}$ 은 메틸이다.

[0142] 구조식(III)

[0143] 본 개시는 구조식 (III)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:



[0144]

[0145] 여기서

[0146]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬 또는  $C_{1-6}$ 할로알콕시;

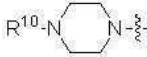
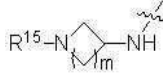
[0147]  $R^8$ 은 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알콕시,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로이고;

[0148]  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알킬;

[0149] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0150] 구조식 (III)의 몇몇 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 수소이다. 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 할로, 메틸, 메톡시, 또는 시아노이다. 또 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 할로이다. 또 다른 구체예에서,  $R^8$ 은 플루오로이다. 다른 구체예에서,  $R^{10}$ 은 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이다. 다른 구체예에서,  $R^{10}$ 은 메틸이다.

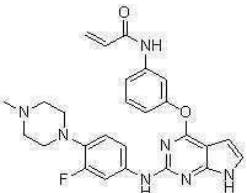
[0151] 구조식 (I)의 몇몇 구체예에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 또한 메톡시일 수 있다. 다른 구체예에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 메톡시이나,  $R^{10}$ 이 메틸일 때는  $R^6$  및  $R^7$ 어떤 것도 메톡시가 아니다. 몇몇 구체예에서,  $R^6$ 은 메톡시이다. 다른 구체예에서,  $R^7$ 은 메톡시이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 수소 또는 메톡시이다.

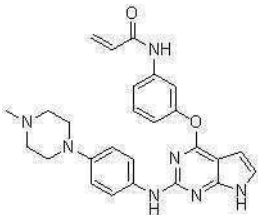
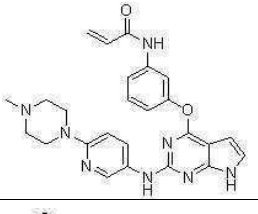
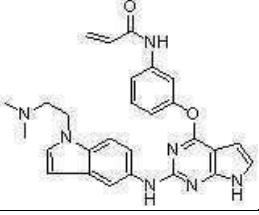
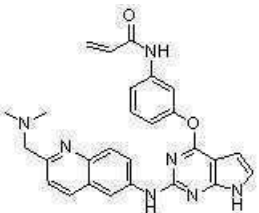
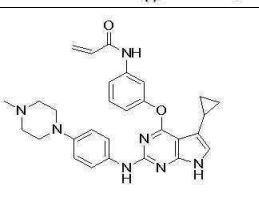
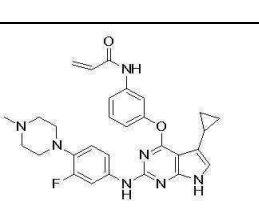
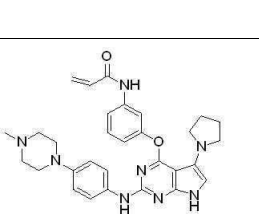
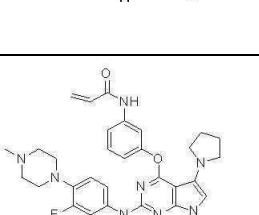
[0152] 구조식 (II) 또는 (III)의 다른 구체예에서, 상기  기는  으로 대체되며, 여기서 m 및  $R^{15}$ 는 본 발명에서 정의된 것과 같다.

[0153] 특정 구체예에서, 본 개시는 표 1의 화합물로부터 선택되는 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다.

**표 1**

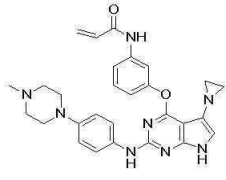
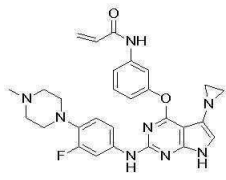
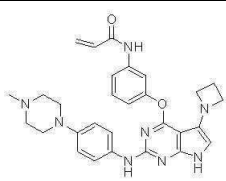
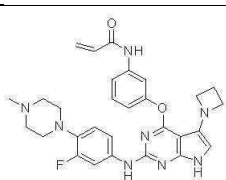
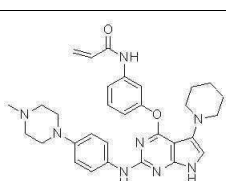
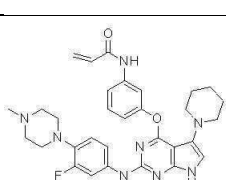
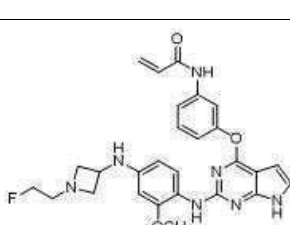
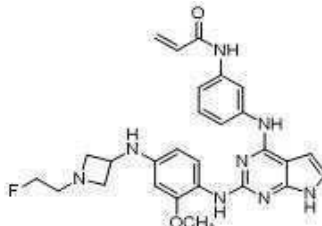
[0154]

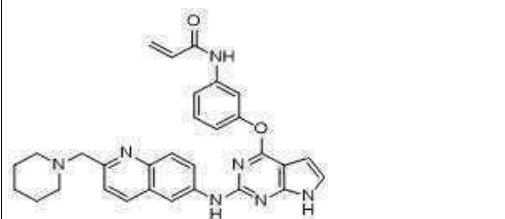
화합물	구조	화학명
1		N-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드

2		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
3		<i>N</i> -(3-((2-((6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
4		<i>N</i> -(3-((2-((1-(2-(디메틸아미노)에틸)-1H-인돌-5-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
5		<i>N</i> -(3-((2-((2-(디메틸아미노)메틸)퀴놀린-6-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
6		<i>N</i> -(3-((5-사이클로프로필-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
7		<i>N</i> -(3-((5-사이클로프로필-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
8		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(피롤리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
9		<i>N</i> -(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(피롤리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드



10		<i>N</i> -(3-((5-(2-하이드록시에틸)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
11		<i>N</i> -(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(2-하이드록시에틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
12		<i>N</i> -(3-((5-((디메틸아미노)메틸)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
13		<i>N</i> -(3-((5-((디메틸아미노)메틸)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
14		<i>N</i> -(3-((5-(디메틸아미노)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
15		<i>N</i> -(3-((5-(디메틸아미노)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
16		<i>N</i> -(3-((5-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
17		<i>N</i> -(3-((5-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드

18		<i>N</i> -(3-((5-(아지리딘-1-일)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
19		<i>N</i> -(3-((5-(아지리딘-1-일)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
20		<i>N</i> -(3-((5-(아제티딘-1-일)-2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
21		<i>N</i> -(3-((5-(아제티딘-1-일)-2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
22		<i>N</i> -(3-((2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(피페리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
23		<i>N</i> -(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-5-(피페리딘-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드
24		<i>N</i> -(3-(2-(4-(1-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-일아미노)-2-메톡시페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드
25		<i>N</i> -(3-(2-(4-(1-(2-플루오로에틸)아제티딘-3-일아미노)-2-메톡시페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)페닐)아크릴아미드 및

26		<p><i>N</i>-(3-((2-((2-(피페리딘-1-일메틸)퀴놀린-6-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드</p>
----	---	--

[0155] 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[0156] 화학적 구체예

[0157] (a)단계의 몇몇 구체예에서, LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 각각 이탈기이다. 몇몇 구체예에서, LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 할로 또는 트리플루오로설포네이트(트리플레이트)이다. 몇몇 구체예에서, LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 같은 이탈기이다; 다른 구체예에서, 이들은 서로 다른 이탈기이다. 몇몇 구체예에서, LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 각각 할로, 또는 각각 Cl, Br, 또는 I, 또는 각각 Cl이다.

[0158] 몇몇 구체예에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 본 발명에서 기재된 다양한 순열들 중 어느 하나의 것으로 정의된 것과 같은 것이다.

[0159] (a)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 반응은 클로로메틸 피발레이트 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, 또는 KOH와 같은 이온성 염기, 또는 트리알킬아민, 예를 들어 Et<sub>3</sub>N 또는 iPr<sub>2</sub>NEt와 같은 아민 염기의 존재 하에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 상기 반응은 이온성 염기의 존재하에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 상기 이온성 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>이다. 몇몇 구체예에서, 상기 (a)단계를 위한 용매는 THF, DMF, 또는 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 극성 용매이다. 몇몇 구체예에서, 상기 용매는 THF와 물의 혼합물이다.

[0160] (b)단계의 몇몇 구체예에서 X<sup>1</sup>, n, 및 R<sup>3</sup>는 각각 본 발명에서 기재된 다양한 순열들 중 어느 하나의 것으로 정의된 것과 같은 것이다. (b)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 반응은 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, 또는 KOH와 같은 이온성 염기, 또는 트리알킬아민, 예를 들어 Et<sub>3</sub>N 또는 iPr<sub>2</sub>NEt와 같은 아민 염기의 존재 하에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 상기 반응은 이온성 염기의 존재하에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 상기 이온성 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>이다. 몇몇 구체예에서, 상기 (b)단계를 위한 용매는 THF, DMF, 또는 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 극성 용매이다. 몇몇 구체예에서, 상기 용매는 DMF이다.

[0161] (c)단계의 몇몇 구체예에서, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, 및 Q는 각각 본 발명에서 기재된 다양한 순열들 중 어느 하나의 것으로 정의된 것과 같은 것이다. 몇몇 구체예에서 상기 커플링은 버치왈드-하트윅(Buchwald-Hartwig) 크로스 커플링 반응 또는 친핵성 방향족 치환이다. 다른 구체예에서 상기 커플링은 팔라듐 촉매 존재 및 분리된 포스핀 리간드 시약의 선택적 존재 하에서 수행된다. 몇몇 구체예에서, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 (0) 촉매이다. 다른 구체예에서, 상기 팔라듐 촉매는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(P(o-톨릴)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 몇몇 구체예에서, 상기 포스핀 리간드는 PPh<sub>3</sub>, 트리알킬포스핀, dppf, P(o-톨릴)<sub>3</sub>, P(t-Bu)<sub>3</sub>, BINAP, 디알킬바이아릴포스핀, 엑스포스, 잔트포스, 또는 스펀포스, 또는 그밖에 유사한 것이다. 다른 구체예에서, 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 (II) 촉매이다.

[0162] 다른 구체예에서, 상기 팔라듐 촉매는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(P(o-톨릴)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 또는 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이다. 몇몇 구체예에서, 상기 포스핀 리간드는 PPh<sub>3</sub>, 트리알킬포스핀, dppf, P(o-톨릴)<sub>3</sub>, P(t-Bu)<sub>3</sub>, BINAP, 디알킬바이아릴포스핀, 엑스포스, 잔트포스, 또는 스펀포스, 또는 그밖에 유사한 것이다. 몇몇 구체예에서, 상기 팔라듐 촉매는 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>이다. 몇몇 구체예에서, 상기 커플링은 수산화물, 카보네이트, 알콕사이드, 실릴아미드, 또는 인산 염기와 같은 염기의 존재 하에서 이루어진다. 몇몇 구체예에서, 상기 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOtBu, 또는 KOH이다. 다른 구체예에서, 상기 염기는 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>이다. (c)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 커플링은 t-BuOH, THF, DMF, 또는 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 극성용매에 내에서 이루어진다. 다른 구체예에서, 상기 용매는 t-BuOH이다.

[0163] (d)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 탈보호는 알콜 용매 내에서 수산화물 염기 수용액 존재 하에서 이루어진다. 몇몇 구체예에서, 상기 수산화물 염기는 NaOH 수용액 또는 KOH 수용액 이다. 몇몇 구체예에서, 상기 염기는 NaOH 수용액이고, 상기 용매는 메탄올이다.

[0164] (e)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 환원 과정은 수소 가스 (대기압 또는 대기압보다 압력이 높은 상태에서) 및 팔라듐, 백금, 철 또는 니켈 촉매와 함께 하는 촉매 수소화다. 몇몇 구체예에서, 상기 금속 촉매는 Pd/C이다. 몇몇 구체예에서, 상기 수소 가스의 압력은 1 MPa이다.

[0165] 몇몇 구체예에서, (d) 및 (e) 단계는 단일단계 (d/e)로 합쳐지고, 그에 의해 구조식 (XV)의 화합물은 한 단계에서 탈보호되고 환원되어 구조식 (XVII)의 화합물을 생성시킨다. 이 경우에, 상기 반응은 히드라진 수화물 및 메탄올의 존재하에서 수행된다.

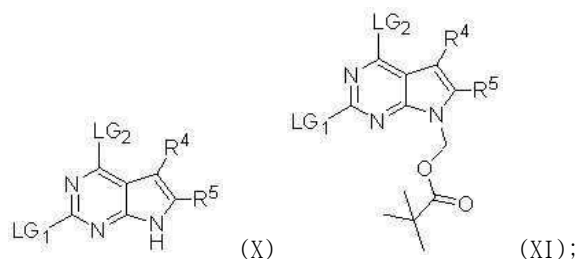
[0166] (f)단계의 몇몇 구체예에서, 상기 반응은 아민 또는 이온성 염기의 존재 하에서 이루어진다. 몇몇 구체예에서, 상기 염기는 아민 염기이다. 다른 구체예에서, 상기 염기는  $iPr_2NEt$  이다.

[0167] 몇몇 구체예에서, 상기 구조식 (I)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 산과의 반응에 의해 약학적으로 허용가능한 염으로 전환된다. 몇몇 구체예에서, 상기 구조식 (I)의 화합물은 말레산으로 처리된다. 다른 구체예에서, 상기 산은 말레산, HCl, 또는 HBr이다.

[0168] 몇몇 구체예에서, 본 발명에 기재된 상기 반응은 구조식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 구조식 (III)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 사용된다.

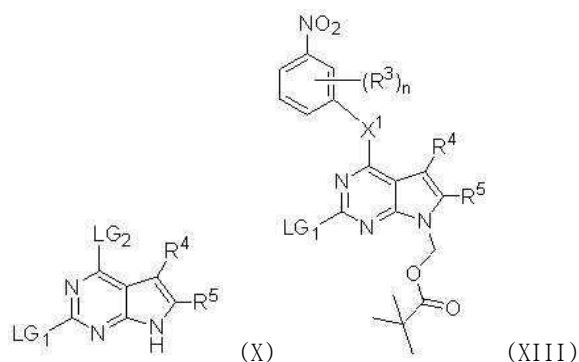
[0169] 몇몇 구체예에서, 상기 제조 방법은 (f)단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 (e) 및 (f)단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 (d), (e) 및 (f)단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 (b), (c), (d), (e) 및 (f)단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 (a)-(f)단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 (d) 및 (e) 단계 대신에 (d/e) 단계를 포함한다.

[0170] 구조식 (X) 및 (XI)의 화합물의 몇몇 구체예에서:

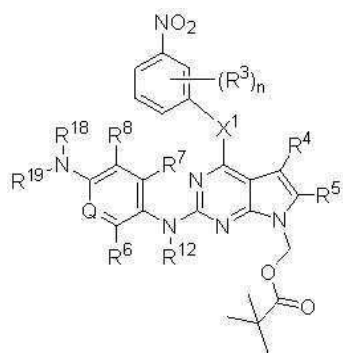


[0172]  $LG_1$  및  $LG_2$ 는 각각 이탈기이고;  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 구조식 (I)에서 정의된 것과 같다. 몇몇 구체예에서,  $LG_1$  및  $LG_2$ 는 각각 독립적으로 할로 또는 트리플루오로설포네이트(트리플레이트)이다. 몇몇 구체예에서,  $LG_1$  및  $LG_2$ 는 같은 이탈기이다; 다른 구체예에서, 이들은 서로 다른 이탈기이다. 몇몇 구체예에서,  $LG_1$  및  $LG_2$ 는 각각 할로, 또는 각각 Cl, Br, 또는 I, 또는 각각 Cl이다.

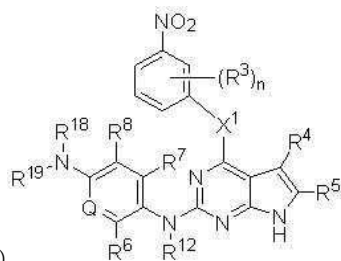
[0173] 구조식 (X), (XIII), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 몇몇 구체예에서:



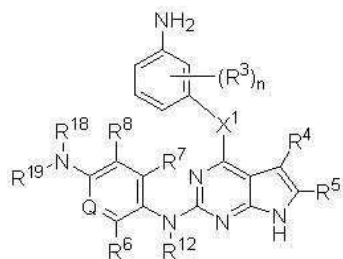
[0174]



(XV)




(XVI)



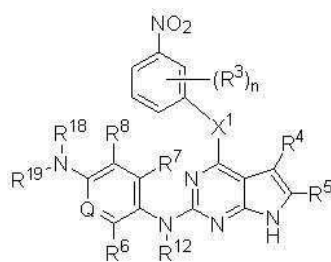
(XVII)

$R^4$ 는 수소,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬, 또는  $-NR^{22}R^{23}$ 이고; 여기서 상기 알킬 및 사이클로알킬은 비치환 또는 하이드록실 또는 아미노로 치환되고; 여기서  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NR^{22}R^{23}$ 이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 하이드록실로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 하이드록실로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 아미노로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NH_2$ 로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_{3-7}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_3$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_4$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_{5-6}$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는 비치환  $C_7$ 사이클로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^4$ 는  $-NR^{22}R^{23}$ , 여기서  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬; 또는  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 각각 메틸이다.

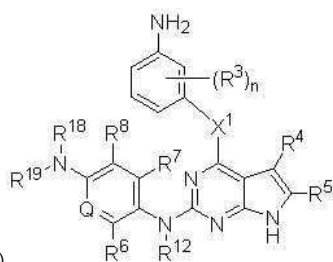
특정 사례에서,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착된 질소와 함께,  $R^4$ 가 와 같은, 여기서 w는 1 내지 8의 숫자인 3 내지 10원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 특정 사례에서, 이들이 부착된 질소와 함께 3, 4, 5, 또는 6원 고리를 형성한다.

구조식 (X), (XIII), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 몇몇 구체예에서,  $R^5$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^5$ 는  $C_{4-6}$ 알킬이다.





(XVI)



(XVII);

[0187]

[0188]

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ , 및 Q는 각각 구조식(I)에서 정의된 것과 같다;

[0189]

구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{2-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{2-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 히드록실이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^6$ 는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 할로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은  $C_{2-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 히드록실이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^7$ 은 니트로이다.

[0190]

구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^8$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 할로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 히드록실이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^8$ 은 니트로이다.

[0191]

구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{12}$ 는  $C_{4-6}$ 알킬이다.

[0192]

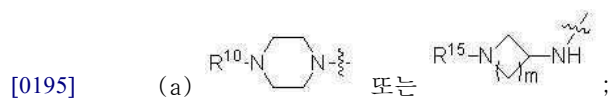
구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서, Q는  $CR^9$  또는 N이다. 특정 사례에서, Q는  $CR^9$ 이다. 특정 사례에서, Q는 N이다.

[0193]

구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^9$ 은 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 할로이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 클로로이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 브로모이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은  $C_{1-6}$ 할로알킬이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은  $C_{1-6}$ 알콕

시이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은  $C_{1-6}$ 할로알콕시이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 히드록실이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 시아노이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 니트로이다. 특정 사례에서,  $R^9$ 은 수소 또는 플루오로이다.

[0194] 구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $-NR^{18}R^{19}$ 는:



[0196] 여기서  $R^{10}$ 은 수소 및  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

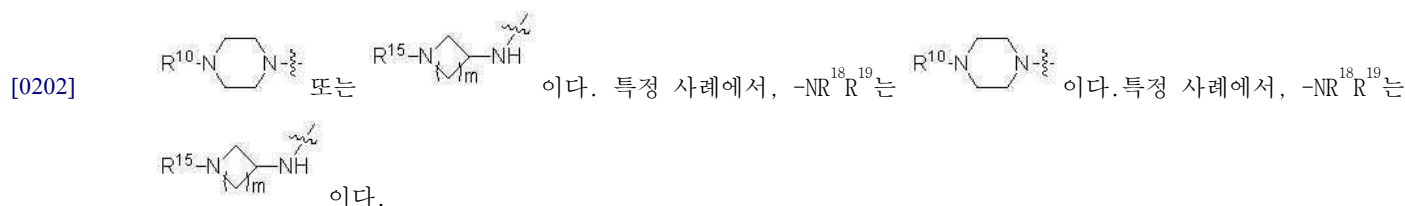
[0197]  $R^{15}$ 는 치환되지 않은 메틸, 또는 비치환 또는 하이드록시, 메톡시, 또는 할로로 치환된  $C_{2-4}$ 알킬이고;

[0198] m은 1 또는 2인 것; 또는

[0199] (b)  $R^{19}$  및  $R^9$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로  $C_{1-6}$ 알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 생성시키고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬로 치환되고;  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는  $R^{18}$ 은 헤테로아릴 고리의 원자수를 만족하기 위해 존재하지 않는 것이다.

[0200] 구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,

[0201]  $-NR^{18}R^{19}$ 는:



[0203] 구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은 에틸이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은  $C_{1-3}$ 알킬이다. 특정 사례에서,  $R^{10}$ 은  $C_{4-6}$ 알킬이다.

[0204] 구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $R^{15}$ 는 메틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 또는 플루오로에틸이다. 다른 구체예에서,  $R^{15}$ 는 플루오로에틸이다. 몇몇 구체예에서, m은 1이다. 다른 구체예에서, m은 2이다.

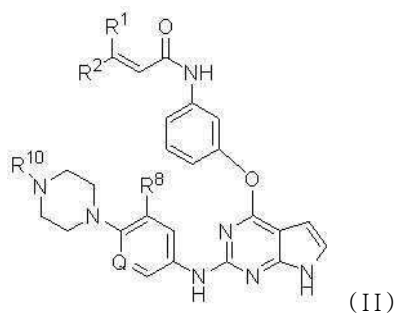
[0205] 구조식 (XIV), (XV), (XVI), 및 (XVII)의 화합물의 특정 사례에서,  $-NR^{18}R^{19}$ 는 다음과 같이 정의된다:  $R^{19}$  및  $R^9$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로  $C_{1-6}$ 알킬로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 고리를 생성시키고, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노, 하이드록실, 할로, 또는 N-연결 헤테로사이클로알킬로 치환되고;  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬인데, 여기서 상기 알킬은 비치환 또는 아미노로 치환된 것, 또는  $R^{18}$ 은 헤테로아릴 고리의 원자수를 만족하기 위해 존재하지 않는다. 몇몇 구체예에서, 상기 헤테로아릴 고리는 디메틸아미노메틸 또는 피페리딘메틸로 치환되었다. 다른 구체예에서,  $R^9$  및  $R^{19}$ 은 함께 선택적으로 치환된 피롤 또는 피리딘을 형성한다. 몇몇 사례에서,  $R^{18}$ 은 디메틸아미노에틸이다.

[0206] 본 발명에 기재된 중간체의 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소이고  $R^9$ 는 할로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소이고  $R^9$ 는 플루오로이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,



및  $R^9$ 는 수소이고,  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{10}$ 은 메틸이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고,  $R^{13}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{13}$ 은 수소이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고,  $R^{13}$ 은  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{13}$ 은  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 수소이고,  $R^{13}$ 은  $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ 인데, 여기서  $m$ 은 1 내지 3 중 어느 하나의 숫자이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 할로이고;  $R^{13}$ 은  $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ 인데, 여기서  $m$ 은 1 내지 3 중 어느 하나의 숫자이다. 특정 사례에서,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소;  $R^9$ 는 플루오로이고;  $R^{13}$ 은  $-(\text{CH}_2)_m\text{F}$ 인데, 여기서  $m$ 은 1 내지 3 중 어느 하나의 숫자이다.

[0207] 본 발명은 구조식(II)의 화합물:



[0208]

[0209] 여기서

[0210]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬, 또는  $\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시;

[0211]  $R^8$ 은 수소, 할로,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬,  $\text{C}_{1-6}$ 할로알킬,  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시,  $\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시,

[0212] 하이드록실, 시아노, 또는 니트로;

[0213] Q는  $\text{CR}^9$  또는 N;

[0214] 여기서  $R^9$ 은 수소, 할로,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬,  $\text{C}_{1-6}$ 할로알킬,  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시,  $\text{C}_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로이고;

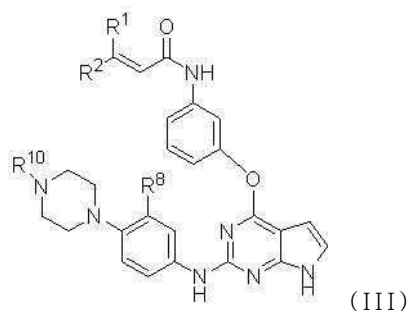
[0215]  $R^{10}$ 은 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬인 것;

[0216] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법에 관한 것이다.

[0217] 상기 구조식(II)의 화합물의 제조방법은 (a)-(f) 단계들 중 하나 이상을 포함하는데, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ , Q, 및  $R^{10}$ 은 구조식(II) 또는 본 발명에서 기재된 구조식(II)의 구체예처럼 각각 일관되게 정의된다. 상기 방법은 추가로 선택적으로 본 발명에 기재된 것과 같이 구조식(II)의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 것을 포함한다.

[0218] 구조식(III)

[0219] 본 발명은 구조식(III)의 화합물의 제조방법:



여기서

$R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로,  $C_{1-6}$ 알킬, 또는  $C_{1-6}$ 할로알콕시;

$R^8$ 은 할로,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 할로알킬,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 할로알콕시, 하이드록실, 시아노, 또는 니트로이고;

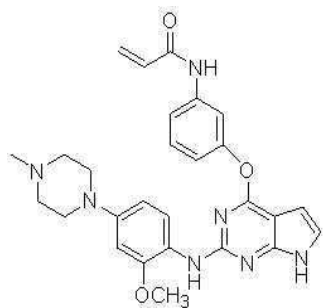
$R^{10}$ 은  $C_{1-6}$ 알킬인 것;

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

상기 구조식(III)의 화합물의 제조방법은 (a)-(f) 단계들 중 하나 이상을 포함하는데, 여기서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^8$ , Q, 및  $R^{10}$ 은 구조식(III) 또는 본 발명에서 기재된 구조식(II)의 구체예처럼 각각 일관되게 정의된다. 상기 방법은 추가로 선택적으로 본 발명에 기재된 것과 같이 구조식(II)의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환시키는 것을 포함한다.

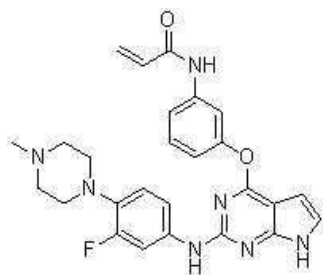
몇몇 구체예는 표 1에 나타난 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법이다.

몇몇 구체예는 하기 구조의 화합물:



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로, 본 발명에 기재된 것과 같은 (a)-(f) 단계의 하나 이상을 사용한 방법이다.

특정 구체예에서, 본 발명은 *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드의 제조 방법에 관한 것이다:



또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법에 관한 것이다. 특정 구체예는 *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드의 말레산염의 제조 방법이다. 특정 구체예는 *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미

딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드의 염산염의 제조 방법이다. 상기 방법은 하기의 단계들 중 하나 이상을 포함한다:

- [0234] (a) 구조식 (X-1)의 화합물을 클로로로메틸 피발레이트와 함께 반응시켜 구조식 (XI-1)의 화합물을 생성시키는 단계로서,

[0235]  (X-1);

[0236]  (XI-1);

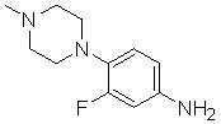
[0237] 식 중에서, LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 각각 본 발명에서 정의된 것과 같은 이탈기; 또는 LG<sub>1</sub> 및 LG<sub>2</sub>는 각각 클로로인 것;

- [0238] (b) 구조식 (XI-1)의 화합물을 구조식 (XII-1)의 화합물과 반응시켜 구조식 (XIII-1)의 화합물을 생성시키는 단계:

[0239]  (XII-1)

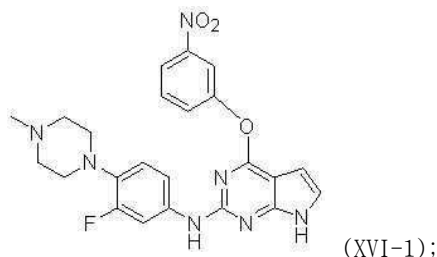
[0240]  (XIII-1);

- [0241] (c) 구조식 (XIII-1)의 화합물을 구조식 (XIV-1)의 화합물과 함께 커플링시켜 구조식 (XV-1)의 화합물을 생성시키는 단계:

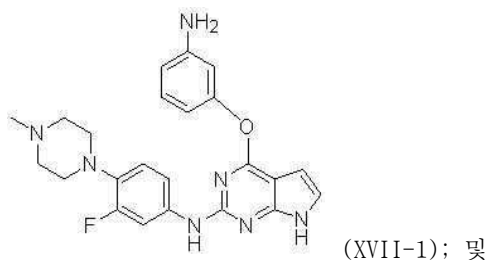
[0242]  (XIV-1)

[0243]  (XV-1);

[0244] (d) 구조식 (XV-1)의 화합물을 탈보호하여 구조식(XVI-1)의 화합물을 생성시키는 단계:



[0246] (e) 구조식 (XVI-1)의 화합물을 환원시켜 구조식 (XVII-1)의 화합물을 생성시키는 단계:



[0248] (f) 구조식(XVII-1)의 화합물을 아크릴로일 클로라이드와 반응시켜 *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드를 생성시키는 단계. 몇몇 구체예에서, 반응은 약 -10° C 내지 약 100° C의 온도에서 진행된다.

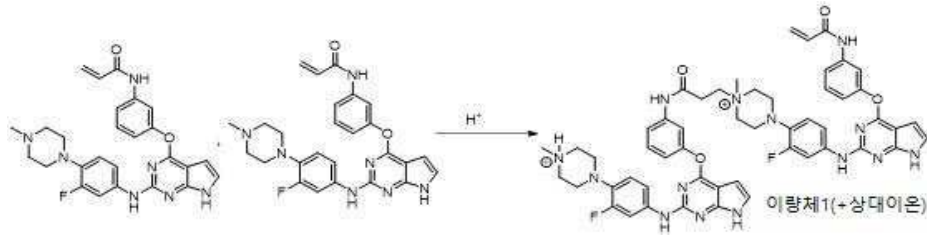
[0249] 다른 구체예에서, 상기 제조방법은 *N*-(3-((2-((3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드를 약학적으로 허용가능한 산으로 처리하여 약학적으로 허용가능한 염을 생성시키는 것을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 산은 말레산, HCl, 또는 HBr이다. 다른 구체예에서, 상기 산은 말레산이다. 다른 구체예에서, 상기 산은 HCl이다. 몇몇 구체예에서, 상기 이들의 염은 상기 말레산염, HCL염, 또는 HBr염이다. 다른 구체예에서, 상기 이들의 염은 토실산염, 메실산염, 푸마르산염, 또는 말산염이다.

[0250] 본 발명은 또한 구조식 (I), (II), 또는 (III)의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 화합물의 특정한 다형체 또는 비정질 형태 또한 고려한다. 몇몇 구체예는 화합물 1의 약학적으로 허용가능한 염의 다형체 또는 비정질 형태이다. 몇몇 구체예에서, 상기 염은 말레산염, HCl염, HBr염, 황산염, 말산염, 푸마르산염, 메실산염, 또는 토실산염이다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 선택적으로 용매 화합물이다. 몇몇 구체예는 화합물 1의 약학적으로 허용가능한 염의 결정 다형체이다. 몇몇 구체예에서, 상기 다형체는 형태 I (말레산염), 또는 형태 II (말레산염), 또는 형태 III (말레산염), 형태 IV (HCl염), 또는 형태 V (푸마르산염), 또는 형태 VI (말산염), 형태 VII (HBr염)이며, 각각 본 발명에서 논의된 특성을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 화합물은 비정질 형태로 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 비정질 형태는 화합물 1의 말레산염, 황산염, 메실산염, 토실산염, 또는 HBr염이다.

[0251] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 말레산염은 형태 I 이다. 몇몇 구체예에서, 형태 I은 22.14, 21.90, 12.40, 25.52, 26.12, 14.10, 11.60, 26.52, 및 17.00으로 이루어지는 군에서 선택되는 2θ 값 (실험의 오차범위 내에서)에서 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 몇몇 구체예에서, 형태 I은 도 1, 또는 도 4, 또는 도 5, 또는 도 21의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 피크의 오차범위 내에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10, 또는 그 이상의 피크로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는 ± 0.2 θ, ± 0.1 2θ, ± 0.05 2θ, 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 화합물 1의 말레산염의 형태 I는 에틸아세테이트 또는 에탄올/물 혼합물로부터 결정화된다. 몇몇 구체예에서, 형태 I은 1:1 내지 1:19 (v/v)의 비의 에탄올/물로부터 결정화된다. 몇몇 구체예에서, 상기 에탄올/물의 비는 1:1이거나, 3:7이거나, 1:19이다.

[0252] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 말레산염은 다형체 형태 II의 결정체에 있다. 어떤 구체 예에서 형태 II는 도 8, 또는 도 9의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의 2θ 값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는 ± 0.2 θ, ± 0.1 2θ, ± 0.05 2θ, 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 화합물 1의 말레산염의 형태 II는 메탄올 또는 에탄올로부터 결정화된다.

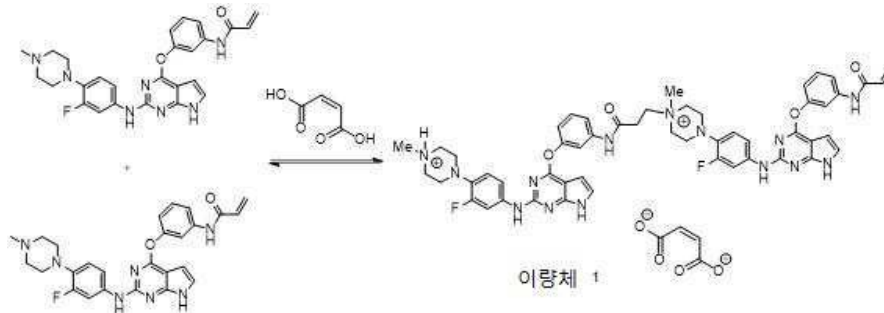
- [0253] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 말레산염은 다형체 형태 III의 결정체에 있다. 몇몇 구체예에서 형태 III은 도 12의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의  $2\theta$  값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는  $\pm 0.2^\circ$ ,  $\pm 0.1^\circ$ ,  $\pm 0.05^\circ$ , 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 화합물 1의 말레산염의 형태 III은 테트라하이드로푸란으로부터 결정화된다.
- [0254] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 말레산염은 비정질 형태에 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 비정질 형태는 아세톤 또는 아세토니트릴로부터 결정화에 의해 제조된다.
- [0255] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 염산염은 결정화 형태 IV이다. 몇몇 구체예에서, 형태 IV는 도 22, 또는 도 25, 또는 도 28, 또는 도 31, 또는 도 34, 또는 도 37의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의  $2\theta$  값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는  $\pm 0.2^\circ$ ,  $\pm 0.1^\circ$ ,  $\pm 0.05^\circ$ , 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 화합물 1의 염산염의 형태 IV는 물 또는 에탄올/물 혼합물로부터 결정화된다. 몇몇 구체예에서, 형태 IV는 3:1 내지 5:7 (v/v)의 에탄올/물의 비율의 혼합물로부터 결정화된다. 다른 구체 예에서, 상기 에탄올/물 비는 3:1, 1:1, 5:7, 3:2, 또는 7:3이다.
- [0256] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 푸마르산염은 결정화 형태 V이다. 어떤 구체예에서, 형태 V는 도 40의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의  $2\theta$  값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징된다. 상기 오차 범위는  $\pm 0.2^\circ$ ,  $\pm 0.1^\circ$ ,  $\pm 0.05^\circ$ , 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 형태 V는 에탄올/물 혼합물, 선택적으로 5% 에탄올 수용액으로부터 결정화된다.
- [0257] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 말레산염은 결정화 형태 VI이다. 몇몇 구체예에서, 형태 VI는 도 43의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의  $2\theta$  값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는  $\pm 0.2^\circ$ ,  $\pm 0.1^\circ$ ,  $\pm 0.05^\circ$ , 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 형태 VI는 에탄올/물 혼합물, 선택적으로 10% 에탄올 수용액으로부터 결정화된다.
- [0258] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 브롬산염은 결정화 형태 VII이다. 몇몇 구체예에서, 형태 VII는 도 54의 XRPD 스펙트럼에서 나타나는 위치의  $2\theta$  값에서 (실험의 오차범위 내에서) 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 스펙트럼으로 특징지어 진다. 상기 오차 범위는  $\pm 0.2^\circ$ ,  $\pm 0.1^\circ$ ,  $\pm 0.05^\circ$ , 또는 다른 적합한 범위일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 형태 VII는 에탄올/물 혼합물로부터 결정화된다.
- [0259] 몇몇 구체예에서, 화합물1의 상기 약학적으로 허용가능한 염은 비정질 형태에 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 비정질 형태는 선택적으로 물로부터 결정화에 의해 제조되는 황산염, 선택적으로 에탄올로부터 결정화에 의해 제조되는 메실산염, 선택적으로 에탄올/물 혼합물로부터 결정화에 의해 제조되는 토실산염, 선택적으로 물로부터 결정화에 의해 제조되는 브롬산염이다.
- [0260] 약학 조성물
- [0261] 활성 약학 성분(API)의 약리학적 활성 외에도, 고체 경구 투여 형 (경구 분말, 과립, 펠릿, 정제, 캡슐, 저장 가능한 정제, 분산성 정제, 구내정, 또는 마름모꼴 정제)의 제조와 관련된 활성 물질의 다양한 물리적 또는 물리화학적 특성이 있다. 정확한 분석, 함량 및 질량 균질성, 약품의 화학적 및 물리적 안정성, 및 적절한 용해 속도와 같은 적절한 제형 특성을 달성하기 위해, 약품 중간체의 특성은 탄탄한 제조 공정 또한 지원해야 한다.
- [0262] 그러므로, 어떤 일면에서, 어떻게 적절한 제형 특성을 달성할 것인지는 구조식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 안정된 약학 조성물을 위한 제조 및 생산 공정에 달려있다.
- [0263] 임의의 특정 이론에 구속되기를 바라지는 않지만, 어떤 예에서, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1의 분해는 상기 화합물의 이합체화를 포함하는 경로를 통해 발생하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 구조식 I의 화합물의 두 분자는 산성 조건 (예를 들어 산과 함께 염을 생성하는 동안 또는 생성 후에) 하에 축합하여 이량체를 생성시킨다. 몇몇 구체예에서, 한 분자의 아미노기는 두 번째 분자의 아크릴아미드기와 반응한다. 몇몇 구체예에서, 한 분자의  $-NR^{10}$  또는  $N-R^{15}$  아미노기 두 번째 분자의 아크릴아미드기와 반응하여  $\beta$ -아미노-치환 아미노기를 생성시킨다. 몇몇 구체예에서, 화합물1은 이합체화한다. 몇몇 구체예에서, 화합물1의 이량체는 하기에서 나타나는 이량체 1의 구조와 같은 것을 가질 수 있다.



[0264]

[0265]

제형화 공정 동안 상기 화합물 또는 그의 염이 이합체화하는 상황에서, 상기 이합체는 사용된 산을 위해 적합한 것으로서 하나 이상의 상대 이온, 예를 들어 말리에이트 (디카복실레이트로서 한 분자), 2개의 브로마이드 상대 이온, 2개의 메실레이트 상대 이온, 및 그와 유사한 것을 가질 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 이합체는 하기에 나타나는 구조와 같은 것을 가질 수 있다.



[0266]

[0267]

의도치 않은 이합체화는 열, 공기, 습기, 자극, 압축, 또는 다른 상호작용 또는 제조공정 과정에서의 사건에 약물이 노출됨에 따라 촉진될 수 있다. 이러한 이합체화는 약물의 입자 크기에 영향을 줄 수 있고, 따라서 용해도, 안정성, 및 생성된 약품의 생체이용가능성에 영향을 줄 수 있다.

[0268]

활성 약학 성분 (API)의 이량체-기초 분해를 줄이기 위한 시도는 WO2004/045624 A1 (PCT/JP2003/014504) 및 중국 Pat. Publ. No. CN104306348 A (AppIn. No. CN20141514067)에 보고 되어 있다. WO 2004/045624 A1은 코팅 공정을 사용함으로써 API에 대한 이량체 생성을 통제하는 물리적 방법을 기술하며, 이는 제조 공정의 비용 및 복잡성을 증가시킨다. CN104306348 A는 다양한 화학 첨가제(부티레이트 히드록시애니졸, BHA)의 첨가를 통해 이량체 생성을 감소시키는 것을 기술한다. 그러나, 이러한 화학 물질의 사용은 약품의 다른 구성요소와 의도치 않은 상호 작용 또는 규제 승인 검토로 인해 한정될 수 있다.

[0269]

그러므로, 한정된 화학 물질 또는 부형제의 첨가를 요하지 않는 안정된 약학 조성물 및 그의 생산 공정에 대한 필요성이 있다. 보다 복잡한 생산 공정에 의존하지 않아도 되는 적합한 약학 투여형, 예를 들어 경구 투여형인 안정된 약학 조성물을 제조하는 생산 공정에 대한 필요성 또한 있다.

[0270]

몇몇 구체예는 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 치료제와 적합한 흡착제의 예비 혼합 단계를 포함하고, 그 후 고체 경구 제제, 예를 들어 캡슐 또는 정제를 제조하는 동안 제조 부형제를 재혼합하는 단계를 포함하는 안정된 약학 조성물을 제조하는 방법이다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함한다.

[0271]

몇몇 구체예에서, 놀랍게도 투여형으로 제형화하기 전에, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 적합한 흡착제와 배합하는 것이 화합물의 이합체화 속도를 저하시키는 것이 발견되었다. 임의의 특정 이론에 구속되기를 바라지는 않지만, 흡착제(단수 혹은 복수)는 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 보호되지 않은 환경에서 이량체와 같은 분해 산물, 예를 들어 상기 이량체 1의 구조를 갖는 이량체의 생성을 이끄는 물리적 및 환경적 자극으로부터 보호할 수 있다.

[0272]

몇몇 구체예에서, 혼합제로서 하나 이상의 적합한 흡착제(단수 혹은 복수)를 사용함으로써, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 이량체, 예를 들어 상기 이량체 1의 구조를 갖는 이량체와 같은 분해산물의 생성이 상당히 감소된다는 것이 입증되었다. 실제로, 제형의 완성 시, 또는 약학 조성물이 처음 제형화되는 날짜로부터 적어도 3개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 12개월, 또는 적어도 18개월, 또는 적어도 24개월, 또는 적어도 36개월동안 보관 시에, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 이량체, 예를 들어 상기 이량체 1의 구조를 갖는 이량체는, 구조식 (I)의 화합물



또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 총 중량의 2.0 % 미만, 또는 1.0 % 미만, 또는 0.75 % 미만, 또는 0.5 % 미만, 또는 0.25 % 미만 중 어느 하나의 수준으로 감소되거나 유지될 수 있다는 것이 입증되었다. 몇몇 구체예에서, 상기 이량체 또는 다른 불순물은 당업자에게 알려진 HPLC 방법에 의해 검출된다.

[0273] 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 약 10일, 또는 약 1개월, 또는 약 2개월, 또는 약 3개월, 또는 약 6개월, 또는 약 12개월, 또는 약 18개월, 또는 약 24개월에 안정성 테스트를 한 후에, 약 0.001% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 화합물 1 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 이량체를 함유한다. 몇몇 구체예에서, 상기 안정성 검사는 상온에서 또는 약 25° C 이상의 온도에서, 또는 약 25° C의 온도에서, 또는 약 50° C, 또는 약 60° C, 또는 약 50° C 내지 약 70° C, 및/또는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 70% 초과 상대습도 조건 하에서, 및/또는 빛, 예를 들어 가시광선에 노출된 상태에서 수행된다.

[0274] 몇몇 구체예에서, 본 발명에서 기재된 상기 약학 조성물은 보관 시 또는 흡착제 없이 실질적으로 동일한 제형에 대한 안정성 시험 조건 하에서, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 (활성 물질) 개선된 안정성을 입증한다. 몇몇 구체예에서, 상기 보관 시 및 안정성 시험 조건은 본 발명에 기재된 것이다.

[0275] 몇몇 구체예에서, 본 발명은 또한 상기 약학 조성물의 제조방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염과 적합한 흡착제와의 제 1 예비 혼합 단계 또는 제 혼합 단계를 포함할 수 있다. 본 방법은 또한 투여형으로 제형화하기 전에 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염과 적합한 흡착제와의 제 1 예비 혼합 단계를 포함할 수 있다.

[0276] "흡착제"는 경미한 흡착 기능을 수행하고 그렇지 않으면 결합제 또는 충전제로서 작용하는 불활성 약학 성분이다.

[0277] 임의의 적합한 흡착제가 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 흡착제는 다공성 고체 분말이다. 몇몇 구체예에서, 상기 활성 성분은 흡착제의 기공 내로 흡착될 수 있다. 예시적인 흡착제는 아카시아, 벤토나이트, 알긴산, 셀룰로오스 유도체, 크로스카멜로오스, 젤라틴, 젤라틴 가수분해물, 만니톨, 말토오스, 프럭토오스, 플라스돈(plasdone), 포비돈, 전분글리콜산나트륨, 소르비톨, 수크로오스, 락토오스, 미결정셀룰로오스, 규화미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 인산이칼슘(dicalcium phosphate), 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 폴리에틸렌글리콜 (특히 분무 건조된 제형)을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 특정 구체예에서, 흡착제(단수 혹은 복수)는 분무 건조 공정에 사용되는 적절한 부형제이다. 특정 구체예에서, 흡착제(단수 혹은 복수)는 규화미결정셀룰로오스이다. 몇몇 구체예에서, 상기 규화미결정셀룰로오스(SMCC)는 Prosolv® SMCC 50, Prosolv® SMCC 50 LD, Prosolv® SMCC 90, Prosolv® SMCC HD 90, 또는 Prosolv® SMCC 90 LM이다. 다른 구체예에서, 상기 규화미결정셀룰로오스는 Prosolv® SMCC 50 또는 Prosolv® SMCC 90이다. 몇몇 구체예에서, 상기 SMCC는 미결정셀룰로오스 및 콜로이드성 이산화규소의 블렌드이다. 몇몇 구체예에서, 상기 SMCC는 약 10 내지 100 μm, 또는 약 30 내지 90 μm, 또는 약 45 내지 80 μm 범위의 입자 크기를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 SMCC는 약 50 μm, 또는, 약 60 μm, 또는 약 65 μm, 또는 약 70 μm의 레이저 디프렉션에 의한 평균 입자 크기를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 SMCC는 약 125 μm의 레이저 디프렉션에 의한 평균 입자 크기를 갖거나, 약 70 내지 약 200 μm, 또는 약 80 내지 약 180 μm, 또는 약 90 내지 약 160 μm 범위를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 SMCC는 약 0.20에서 0.50 g/mL 사이, 또는 약 0.20에서 0.30 g/mL 사이, 또는 약 0.25에서 0.37 g/mL 사이, 또는 약 0.38에서 0.50 g/mL 사이, 또는 약 0.27에서 0.39 g/mL 사이의 벌크 밀도를 갖는다.

[0278] 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 90% (w/w), 또는 약 15% (w/w) 내지 약 85% (w/w), 또는 약 35% (w/w) 내지 약 75% (w/w)의 흡착제를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 약학 조성물은 2종 이상의 서로 다른 흡착제를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 약 1% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 Prosolv® SMCC 50, 및 약 30% (w/w) 내지 약 70% (w/w)의 Prosolv® SMCC 90을 포함한다.

[0279] 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 단위 투여형의 임의의 적합한 유형으로 약학적으로 허용가능한 첨가제(단수 혹은 복수)를 또한 포함할 수 있다. 따라서, 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함한다. 적합한 첨가물은 희석제, 결합제, 운반제, 담체, 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 팽윤제, 가용화제, 심지제(wicking agent), 냉각제, 보존제, 안정화제, 감미제, 향미제 및 고분자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 임의의 약학적으로 허용가능한 첨가제가 본 발명에 의해 고려되지만, 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 코팅된 입자와 배합하기 위해 선택되는

첨가제는 본 발명의 안정성 목적을 무산시키지 않아야 하는 것으로 이해되어야 한다. 어떤 약학적으로 허용가능한 첨가제가 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 분해를 야기할 수 있을지라도, 이러한 첨가제는 혼합제와 함께 또는 보관시, 또는 생체 내에서 결합되는 상황에서, 이러한 첨가제가 이량체 생성(추가 첨가제가 없는 제형에 비해)을 증가시키지 않지만 하면 본 발명에 기술된 상기 약학 조성물에 적합하다.

[0280] 봉해제의 예시는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 크로스카멜로오스나트륨 (예를 들어 VIVASOL®), 크로스포비돈, 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 약 0.1% (w/w) 내지 약 10% (w/w), 또는 약 5% (w/w)의 크로스카멜로오스나트륨 (예를 들어 VIVASOL®)을 포함한다.

[0281] 윤활제의 예시는 마그네슘스테아레이트, 스테아르산, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 알칼리금속염, 스테아릴푸마르산나트륨, 폴리에틸렌글리콜 (마크로콜 6000과 같은)(특히 과립 또는 플레이크 제형에서 주형과의 마찰을 감소시킨다), 글리세릴베헤네이트, 활석 콜로이드성 또는 혼중 이산화규소 및 실리카 유도체 (카-보-실 (Cab-O-Sil), Syloid® 제품, 및 그와 유사한 것과 같은), 스테아르산칼슘, 스테아르산나트륨, 라우릴황산나트륨, 염화나트륨, 라우릴황산마그네슘, 활석, 또는 이들의 혼합물인 약학 조성물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 상기 윤활제의 일부는 과립화의 다른 성분들과 섞이고 과립화된 내부 고체 윤활제로서 사용될 수 있다. 상기 윤활제의 다른 일부는 최종 제형의 과립의 외부에 코팅되어 압축 또는 캡슐화 직전에 최종 배합된 물질에 첨가될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 봉해제 및 윤활제를 더 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 윤활제는 스테아릴푸마르산나트륨이다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 약 0.05% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 스테아릴푸마르산나트륨을 포함한다.

[0282] 본 발명에 기재된 경구 약학 조성물은 각각 정제, 카플렛(caplets), 분말, 현탁 정제, 저작 가능한 정제, 급속 용융 정제, 캡슐(capsules), 예를 들어 단일 또는 이중 껍질 젤라틴 캡슐, 정제-충전 캡슐(tablet-filled capsules), 발포성 분말, 발포성 정제, 펠릿, 과립, 액체, 용액, 또는 현탁액과 같은, 일반적으로 개별화된 또는 다중 단위 투여형일 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 경구 투여형으로서, 또는 고체 경구 투여형으로서 제형화될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 상기 경구 투여형은 경구 분말, 과립, 펠릿, 정제, 캡슐, 구내정 또는 마름모꼴 정제이다. 몇몇 구체예에서, 상기 정제는 저작가능한 정제, 분산성 정제, 또는 구내정이다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 단일 용량 또는 다중 용량을 포함하도록 제형화된다. 몇몇 구체예에서, 각각의 약학 조성물 투여 형(예를 들어, 각각의 정제 또는 캡슐)은 화합물 1 또는 구조식 I의 화합물의 유리 염기 당량 25 mg, 또는 50 mg, 또는 100 mg, 또는 150 mg, 또는 200 mg를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 활성 성분 (예를 들어 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염)은 약학 조성물 안에 약 15 내지 약 40% (w/w), 또는 약 25 내지 약 35% (w/w), 또는 약 25% (w/w), 또는 약 30% (w/w), 또는 약 35% (w/w)의 농도로 존재한다. 염 형태를 위해, 상기 농도는 염 형태의 상기 유리 염기 당량으로서 기재된다.

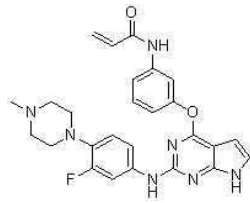
[0283] 또한 개선된 안정성, 생체이용가능성 및 유통 기한을 갖는 약학 조성물의 제조방법이 고려된다. 현재 개시된 방법에 따라 약학 조성물을 제조하는 하기의 예시적인 방법은 임의의 적합한 약물과 함께 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 기재된 방법은 생산 공정 중에 환경에 노출되거나 물리적 스트레스에 노출될 때 분해되기 쉬운 임의의 적합한 약물을 포함하는 약학 조성물의 제조에 관한 것이다.

[0284] 본 발명에 기재된 상기 약학 조성물은 먼저 캡슐 또는 정제로 가공되기 전에 약물을 적절한 흡착제와 조합시켜 제조될 수 있다. 약물을 흡착제와 조합시키는 것은 예를 들어 상기 약물 및 상기 흡착제를 함께 섞고, 혼합하고, 갈거나 같이 갈고, 압축하고, 과립화하고, 용해시키거나, 침전시키는 임의의 적합한 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0285] 몇몇 구체예에서, 상기 혼합된 약 및 흡착제는 건조 혼합, 직접 압축 제형화, 및 몰러 압축 제형화를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는 공정에 의한 투여형의 제조에 사용하기에 적합하다.

[0286] 몇몇 구체예는 다음을 포함하는 약학 조성물이다: (a) 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1:





(화합물 1)

[0287]

[0288]

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염; 및 (b) 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 이량체의 생성을 감소시키거나 제거하는 흡착제. 몇몇 구체예에서, 상기 이량체 생성의 감소 또는 제거는 보관 또는 안정성 시험 시에, 및 다른 구체예에서 상기 감소 또는 제거는 생체 내에서, 예를 들어 약학조성물의 투여 후에 이루어진다. 다른 구체예에서, 상기 감소 또는 제거는 동일한 조건하에서 흡착제 없이 실질적으로 동일한 제형과 관련된다.

[0289]

또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염; 및 (b) 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 이량체의 생성을 감소시키거나 제거하는 흡착제. 몇몇 구체예에서, 상기 이량체 생성의 감소 또는 제거는 보관 또는 안정성 시험 시에, 및 다른 구체예에서 상기 감소 또는 제거는 생체 내에서, 예를 들어 약학조성물의 투여 후에 이루어진다. 다른 구체예에서, 상기 감소 또는 제거는 동일한 조건하에서 흡착제 없이 실질적으로 동일한 제형과 관련된다.

[0290]

몇몇 구체예에서, 상기 약학 조성물은 화합물 1을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 약학 조성물은 화합물1의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 말레산염, 염산염, 푸마르산염, 말산염, 황산염, 메실산염, 토실산염, 브롬산염으로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0291]

몇몇 구체예에서, 상기 말레산염은 다형체 형태 I을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염 다형체 형태 I은 약 1% (v/v) 내지 약 90% (v/v)의 에탄올, 또는 약 100% (v/v)의 에틸아세테이트를 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성된다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염 다형체 형태 I은 약 50% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성된다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염은 다형체 형태 II를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염 다형체 형태 II은 약 100% (v/v)의 메탄올 또는 에탄올로부터 결정화에 의해 생성된다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염은 다형체 형태 III을 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염 다형체 형태 III은 약 100% (v/v)의 테트라하이드로퓨란으로부터 결정화에 의해 생성된다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염은 비정질 형태를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 말레산염 비정질 형태는 약 100% (v/v)의 아세톤 또는 아세토니트릴로부터 건조 또는 결정화에 의해 제조된다.

[0292]

몇몇 구체예에서, 상기 화합물1의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염이다. 몇몇 구체예에서, 상기 염산염은 다형체 형태 IV를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 염산염 다형체 형태 IV는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성된다.

[0293]

몇몇 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 푸마르산염이다. 몇몇 구체예에서, 상기 푸마르산염은 다형체 형태 V를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 푸마르산염 다형체 형태 V는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성된다.

[0294]

몇몇 구체예에서, 상기 화합물1의 약학적으로 허용가능한 염은 말산염이다. 몇몇 구체예에서, 상기 말산염은 다형체 형태 VI를 갖는다. 몇몇 구체예에서, 상기 말산염 다형체 형태 VI는 약 0% (v/v) 내지 약 60% (v/v)의 에탄올을 포함하는 수용액으로부터 결정화에 의해 생성된다.

[0295]

몇몇 구체예에서, 상기 화합물1의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 황산염, 메실산염, 토실산염, 또는 브롬산염이다. 몇몇 구체예에서, 상기 황산염, 메실산염, 토실산염, 또는 브롬산염은 비정질 형태에 있다.

[0296]

몇몇 구체예에서, 상기 흡착제는 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 이량체 생성을 감소시킨다. 몇몇 구체예에서, 상기 약학적 조성물 속의 이량체 수준은 검출 방법의 정량 한계 미만이다. 다른 구체예에서, 상기 약학 조성물 속에서 이량체 생성이 검출되지 않는다.

[0297]

또한, 본 발명에 기재된 바와 같은 약학 조성물을 제조하는 방법으로서, 여기서 상기 방법은 하기를 포함한다: 1) 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 흡착제와 혼합하여 제 1 혼합물을 생성하는 단계; 및 2) 제 1 혼합물을 투여형으로 제형화하는 단계. 몇몇 구체예에서, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 상기 흡착제는 단일 단계에서 혼합되어 상기 제 1 혼합물을 생성시킨다. 몇몇 구체예에서, 상기 화합물 또는 염 및 상기 흡착제는 복수 단계로 혼합되어 첫 번째 화합물을 생성시킨다. 몇몇

구체예에서, 상기 흡착제는 단일 흡착제이다. 몇몇 구체예에서, 상기 흡착제는 복수의 흡착제이다. 몇몇 구체예에서, 상기 복수의 흡착제는 2종 이상의 서로 다른 규화미결정셀룰로오스는 Prosolv® SMCC 50 및 Prosolv® SMCC 90을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 순차적으로 복수의 서로 다른 흡착제와 함께, 경우에 따라 하나 이상의 혼합 단계에서 혼합된다. 몇몇 구체예에서, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 제 1 혼합 단계에서 Prosolv® SMCC 50과 함께 혼합되고, 그 후 제 2 혼합 단계에서 Prosolv® SMCC 90과 함께 혼합된다.

[0298] 몇몇 구체예에서, 상기 방법은 약학적으로 허용가능한 첨가제의 존재 하에서 제1 혼합물을 투여형으로 제형화하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 첨가제는 붕해제 및/또는 윤활제를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 첨가제는 붕해제 및 윤활제를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 붕해제는 가교된 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 또는 크로스카멜로오스나트륨 (예를 들어 VIVASOL®)이고, 상기 윤활제는 스테아릴푸마르산나트륨이다.

[0299] 몇몇 구체예에서, 상기 제 1 혼합물을 경구 투여 형, 예를 들어 고체 경구 투여 형으로 제형화한다. 몇몇 구체예에서, 상기 제형화 단계는 건조 혼합 공정, 롤러 압축 공정, 또는 직접 압축 공정을 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 건조 혼합 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨(VIVASOL®) 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 캡슐 내에 충전시키는 단계를 포함한다.

[0300] 몇몇 구체예에서, 상기 롤러 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 롤러 압축 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨(VIVASOL®) 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 캡슐내에 충전시키는 단계를 포함한다. 몇몇 구체예에서, 상기 롤러 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성하는 예비 혼합 롤러 압축 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성시키는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨(VIVASOL®) 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 혼합하여 정제(tablet)를 생성시키는 단계를 포함한다.

[0301] 몇몇 구체예에서, 상기 직접 압축 공정은 화합물 1, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제 1 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 50과 혼합하여 예비 혼합물을 생성시키는 예비 혼합 단계, 및 상기 예비 혼합물과 제 2 미결정셀룰로오스, 예를 들어 Prosolv® SMCC 90과 혼합하여 제 1 혼합물을 생성하는 재혼합 단계, 및 상기 제 1 혼합물을, 용해제, 예를 들어 크로스카멜로오스나트륨(VIVASOL®) 및 윤활제, 예를 들어 스테아릴 푸마르산나트륨과 함께 혼합하여 정제(tablet)를 생성시키는 단계를 포함한다.

[0302] 특정 사례에서, 상기 약학 조성물의 제조방법은 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 본 발명에 기재된 하나 이상의 단계를 더 포함한다. 구체예는 본 발명에 기재된 다른 방법들에 관한 것이고; 본 발명에 기재된 임의의 방법에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

### [0303] 실시예

[0304] 예시적인 화학 물질, 약학 조성물, 및 이러한 화합물 및 조성물을 제조하는 방법은 하기의 특정 실시예를 참조하여 이제부터 설명될 것이다. 숙련자는 화학적 합성을 위해, 출발 물질이, 궁극적으로 원하는 치환체가 원하는 생성물을 생성하도록 적절하게 보호되거나 보호되지 않은 상기 반응식을 통해 수행되도록, 적절하게 선택될 수 있음을 인식할 것이다. 대안적으로, 궁극적으로 원하는 치환체 대신에, 반응식을 통해 수행될 수 있고, 적절하게 원하는 치환체로 치환되는 적합한 기를 채용하는 것이 필요하거나 바람직할 수 있다. 또한, 당업자는 아래의 예시에 나타난 변환이 특정 펜던트기의 기능성과 양립 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 일반적인 반응식에 묘사된 반응 각각은 바람직하게는 약 0 ° C 내지 사용된 유기용매의 환류 온도에서 수행된다. 하기 제시된 예시에 기재된 반응의 일부는 약 -10 ° C 내지 약 100 ° C의 온도에서 수행된다. 상기 약학 조성물의 예시와 관련하여, 당업자는 하기 예시들의 변형이 적절할 수 있음을 인식할 것이다.

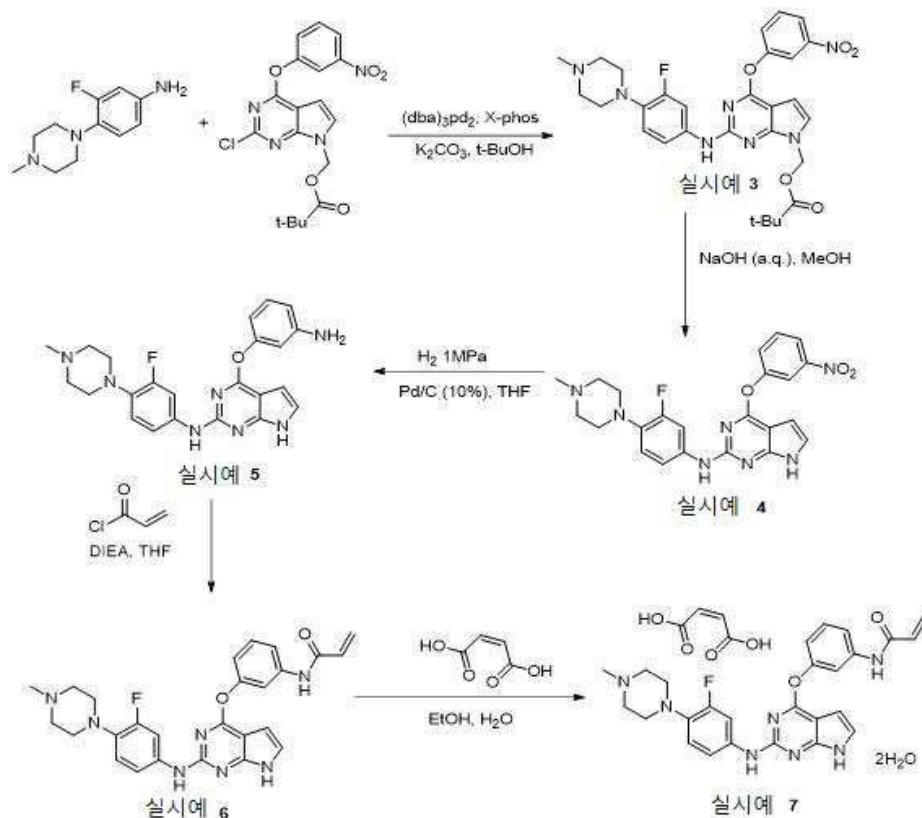
[0305] 본 발명에 기재된 실시예는 본 발명의 대표적인 구체예를 설명하기 위해서만 제공된다. 따라서, 본 발명은 본 발명에서 논의된 것들 또는 임의의 다른 예에 기재된 특정 조건 또는 세부 사항에 한정되지 않으며, 그러한 예

는 본 발명의 범위를 임의의 방식으로 한정하는 것으로 해석되어서는 안됨을 이해되어야 한다. 명세서 전체에 걸쳐, 임의의 모든 참고 자료는 전부 참고자료로서 본 발명에 특히 병합되어 있다.

[0306] 하기의 약어가 본 명세서 및 실시예에 사용되었다: DCM = 디클로로메탄; DIEA = DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민; DMF = N,N-디메틸포름아미드; EtOH = 에탄올; EtOAc = 에틸아세테이트; MeOH = 메탄올; t-BuOH = tert-부틸알코올; THF = 테트라하이드로퓨란.

[0307] 상업적 공급원으로부터 입수한 모든 용매 및 시약을 추가 정제 없이 사용하였다.  $^1\text{H}$  NMR 및  $^{13}\text{C}$  스펙트럼은 Bruker Avance III 500 MHz 분광기로 수행되었다. 질량 스펙트럼(MS)은 이동상으로서 0.05% HCOOH (aq.)/아세트니트릴을 사용하여 LC-MS PE SCIEX API 150EX 상에서 얻어졌다.

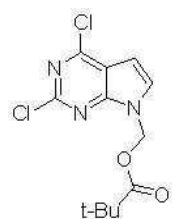
[0308] 실시예 3-7의 화합물은 또한 하기의 반응식에 나타낸 것과 같이 합성되었다:



[0309]

[0310] 하기의 실시예들은 설명을 위해 제공되나 발명을 한정하지는 않는다.

[0311] 실시예 1. (2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트의 합성.



[0312]

[0313] 500L 반응기에 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (31.5 kg), 테트라하이드로퓨란 (THF; 280 kg), 클로로메틸피발레이트 (POMC1; 27.5 kg),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (70 kg), 및 물 (30 kg)이 순차적으로 첨가되었다. 반응 온도를  $35 \pm 5^\circ\text{C}$  사이를 유지하면서 혼합물은 12시간 동안 교반되었다. 상기 반응 혼합물은 여과되었고, 잔류물은 화합물 2b가 여과물에서 검출되지 않을 때까지 (박막크로마토그래피(TLC)에 의해) THF로 세척되었다. 여과물은 혼합되었고 감압하에 농축되었다. 그 후 잔류물을 에틸아세테이트 (300kg)에 재용해시키고 중성 pH에 도달할 때까지 물로 세척되었다. 유기층이 분리되었고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조되었고, 감압하에 농축되어 표제 화합물을 수득했고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LC-MS:  $m/z$  302.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

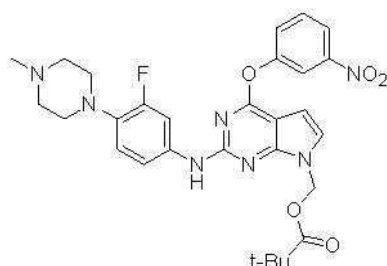
[0314] 실시예 2. (2-(2-클로로-4-(3-니트로페녹시)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트의 합성.



[0315]

[0316] 실시예 1의 생성물은 DMF (300 kg), 3-니트로페놀 (24 kg), 및  $K_2CO_3$  (70 kg)과 혼합되었다. 반응 온도를  $35 \pm 5^\circ C$  사이를 유지하면서 혼합물은 48시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 여과되었고, 수집된 고체를 여과된 액체에서 어떠한 생성물도 검출되지 않을 때까지 (TLC에 의해) 에틸아세테이트로 세척하였다. 약 여과액의 삼분의 일은 에틸아세테이트 (180 kg) 및 물 (300 kg)과 함께 희석되었다. 혼합물은 2시간동안 교반되었고, 수층은 분리되었다. 상층은 물로 (3 x 300 kg) 세척되었고, 그 결과 pH는 중성 용액이 되었다. 수층은 TLC에 의해 수층에서 어떠한 생성물도 검출되지 않을 때까지 에틸아세테이트로 혼합되었고 추출되었다. 모든 상기 유기층은 혼합되었고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조되었고, 여과되었다. 여과액은 감압하에 ~400L의 부피로 농축되었고, 활성탄으로 탈색시킨 후 여과되었다. 상기 여과액은 감압하에 농축되었다. 잔류물은 에틸아세테이트 (25 kg) 및 석유 에테르에 (150 kg) 재용해시키고 환류온도에서 교반하였다. 생성된 투명 용액을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 모으고 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. 동일한 절차가 여과액의 나머지 2개의 남은 부분에 대해 수행되었다. 생성물의 세 부분을 혼합하고 석유 에테르에 (300 kg) 현탁시켰다. 현탁액을 환류 온도에서 3시간 동안 격렬하게 교반한 후, 실온으로 냉각시켰다. 생성된 고체를 수집하고 건조시켜 (42.5 kg, 63% 2단계 동안) 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. LC-MS:  $m/z$  405.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.17-8.14 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 1.17 (s, 9H).  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.4, 161.6, 154.6, 152.7, 152.5, 149.1, 130.3, 128.6, 128.2, 120.8, 117.4, 104.8, 100.3, 65.9, 39.0, 27.0 (\*3).

[0317] 실시예 3. (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트의 합성.



[0318]

[0319] 500L의 글래스-라이닝 반응기를 질소 가스로 불활성 대기 하에 둔 후, 진공하에 t-부탄올로 (147 kg) 채웠다. 교반이 개시되었고, 반응기를  $40 \pm 5^\circ C$  로 가열하고 질소 가스를 다시 도입하였다. 상기 반응기에 (2-클로로-4-(3-니트로페녹시)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트 (19.10 kg), 무수  $K_2CO_3$  (32.02 kg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 ( $Pd_2(dba)_3$ ; 0.88 kg), 디사이클로헥실 (2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (엑스포스; 0.90 kg), 및 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린이 (9.70 kg) 첨가되었다. 생성된 혼합물을  $85 \pm 5^\circ C$  에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물은  $60 \pm 5^\circ C$  에서 냉각시킨 후 규조토 패드를 (4.9 kg) 통해  $50^\circ C$  에서 여과하였다. 반응기를 에틸아세테이트로 (36 kg) 세척하였다. 규조토 패드를  $50^\circ C$  에서 30분 동안 에틸아세테이트로 슬러리화(2회)한 후 여과되었다.

[0320] 상기 절차가 반복하고, 여과액을 모두 혼합하여 351 kg의 에틸아세테이트 용액 (분석량 50.36 kg의 표제화합물)을 얻었다. 상기 에틸아세테이트 용액을 건조하여 농축시켰다. 에틸아세테이트 (281 kg)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하여 잔류물을 용해시켰다. 실리카 겔 (37 kg)을 첨가한 후 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반



시켰다. 혼합물을 여과하고 생성된 여과액을 1000L의 글래스-라이닝 반응기에 채웠다. 용액은 정제수로 (125 kg x2) 세척되었고 소금물로 (125 kg) 세척되었다. 유기층을 진공 압력 ~0.02 MPa 미만에서  $45 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 건조하여 농축시켰다. 에탄올을 (124 kg) 첨가하고 잔류물 및 혼합물이 1시간 동안  $85 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 가열되었다. 헵탄 (70 kg)이 첨가되었고 생성된 혼합물이 1시간 동안  $85 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 가열되었다. 혼합물이  $5 \pm 5^\circ \text{C}$ 로  $20^\circ \text{C/h}$ 의 속도로 냉각된 후 5시간 동안 교반되었다. 생성된 침전물이 원심분리 되었다. 고체를 헵탄으로 (20 kg) 세척시키고  $50 \pm 5^\circ \text{C}$ 에서 ~0.02 MPa 미만의 압력으로 16시간 동안 건조시켜 오렌지색 고체로서 표제 화합물을 (46.46 kg, 86.4%, 99.21% HPLC 순도) 얻었다. LC-MS:  $m/z$  578.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17-8.14 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.14 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  179.32, 163.26, 157.81, 156.67, 155.88, 154.79, 150.34, 138.03 (d,  $J = 10$  Hz), 134.50 (d,  $J = 10$  Hz), 131.60, 129.92, 126.31, 121.34, 120.12 (d,  $J = 3.75$  Hz), 119.02, 115.29, 107.96 (d,  $J = 26.25$  Hz), 100.72, 100.39, 67.88, 56.05 (\*2), 51.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, \*2), 46.12, 39.84, 27.32 (\*3).

[0321] 실시예 3A. (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트의 대안적 합성.

[0322] 5L 둥근 바닥 플라스크에 *t*-BuOH (2.5 L), (2-클로로-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트 (300 g, 0.74 몰), 및 3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (154 g, 0.74 몰)이 첨가되었다. 반응 혼합물이 5-10분간 360 rpm의 속도로 교반되었다. 탄산칼륨 (220 g, 1.59 몰), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 (14 g, 0.0153 몰), 디사이클로헥실 (2',4',6'-트리이소프로필바이페닐-2-일)포스핀이 (14 g, 0.0294 몰) 첨가된 후 *t*-BuOH의 다른 부분이 (0.5 L) 첨가되었다. 플라스크를 오일조에 ( $110$ - $120^\circ \text{C}$ ) 넣고, 반응 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 환류하여 320 rpm의 속도로 교반시켰다. 3-3.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을  $40$ - $50^\circ \text{C}$ 로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 에틸아세이트로 (300 mL) 세척시켰다. 혼합된 여과물을 감압하에 농축시켜 조 생성물을 얻었다.

[0323] 상기 조 물질을 에틸아세이트에서 (2.5 L) 재용해시키고, 및 실리카 겔을 (300 g) 첨가하였다. (탈색을 위해) 혼합물을 15-30 분간 교반한 후, 혼합물을 여과시키고 에틸아세이트로 (2 L) 세척시켰다. 혼합된 여과물을 물과 (1 L x2) 소금물로 (1 L) 세척시키고, 감압하에 농축시켜 제 2 조 생성물을 얻은 후에, 교반하면서 뜨거운 EtOH에서 (1 L,  $\sim 75^\circ \text{C}$ ) 재용해시켰다. 용액을 실온에서 냉각시켰다. 생성된 결정은 수집되었고 *n*-헥산으로 (200 mL) 세척되었고  $45^\circ \text{C}$ 에서 4시간 동안 건조되어 연한 갈색 고체로서 (280 g, 96.26% HPLC에 의한 순도, 65% 수율) 표제 화합물을 얻었다. mp:  $99.5$ - $101.5^\circ \text{C}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :  $m/z$  578.5; (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트의  $^1\text{H}$  NMR 및  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼 자료는 실시예 3에서 보고된 것들과 일치한다.

[0324] 실시예 4. *N*-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 합성.



[0325]

[0326] 진공 하에서 2000 L 글래스-라이닝 반응기에 메탄올이 (734 kg) 첨가 되었다. 교반이 개시되었고, 상기 반응기는 (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트로 (46.46 kg) 채워졌다. 반응 혼합물은  $10 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 냉각되었고 1시간 동안 교반되었다. 수용성 NaOH는 (2.5 M, 66.4 kg (60 kg 정제수에 용해된 6.40 kg NaOH)) 75분간 상기 반응기에 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 생성된 혼합물은  $15 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 데워지고 3시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은  $10 \pm 5^\circ \text{C}$ 에서 냉각되었고 정제수는 (372 kg) 60분에 걸쳐 첨가되었다. 생성된 혼합물은 3시간 동안  $5 \pm 5^\circ \text{C}$ 에서 교반되었다. 생성된 침전물은 원심분리되었고 케이크는 정제수로 (48 kg) 세척되었다. 습윤 케이크 (88.30 kg) 및 정제

수는 (372 kg) 3시간 동안 교반된 후 프레스 여과에 의해 여과되었고, 정제수로 (47 kg) 세척하였다. 습윤 케이크 (100.80 kg) 및 에틸아세테이트는 (250 kg) 혼합되었고,  $75 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 가열되었고, 1시간 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 30분간 방치시켰다. 상부 유기층이  $20^\circ \text{C}/\text{h}$ 의 속도로  $10 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 냉각되는 동안 수층이 분리되었고, 10시간 동안 교반되었다. 생성된 침전물은 원심 분리되어 28.6 kg의 제 1 습윤 케이크를 (HPLC에 의한 순도 98.7% (출발 물질의 1.1%)) 제공하였다. 모액 (mother liquor) 약 55-90 L이 0.02 MPa 미만의 진공 압력에서  $45 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 농축되었으며,  $75 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 가열되었고, 1시간 동안 교반되었다. 용액은  $20^\circ \text{C}/\text{h}$ 의 속도로  $10 \pm 5^\circ \text{C}$ 로 냉각되었고, 5시간 동안 교반되었다. 생성된 고체를 원심분리에 의해 수집하여 제 2 습윤 케이크를 (4.94 kg (HPLC에 의한 순도 95.7% (출발 물질의 2.9%)) 제공하였다. 생성물의 2개의 젖은 케이크는 혼합되었고  $50 \pm 5^\circ \text{C}$ 에서 16시간 동안 0.02MPa 미만의 진공 하에서 건조되어 노란색 고체로서 표제 화합물을 (28.38 kg, 76.1%) 얻었다. LC-MS:  $m/z$  464.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 8.22-8.10 (m, 2H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J = 14.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.77 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J = 3.5, 1.9$  Hz, 1H), 3.05 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.37 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.93 (s), 156.52 (s), 155.41 (s), 154.92 (s), 154.57 (s), 153.28 (s), 148.87 (s), 135.13 (d,  $J = 11.0$  Hz), 134.56 (d,  $J = 9.7$  Hz), 130.04 (s), 128.60 (s), 121.10 (s), 120.29 (s), 119.01 (d,  $J = 4.1$  Hz), 117.84 (s), 114.57 (s), 107.77 (d,  $J = 25.9$  Hz), 99.38 (d,  $J = 4.4$  Hz), 55.13 (s, \*2), 50.74 (s, \*2), 46.05 (s).

[0327] 실시예 4A. *N*-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 대안적 합성.

[0328] 50 L의 온수를 ( $75^\circ \text{C}$ ) 사용하여 가열된 자켓형 반응기는 (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트 (1.5 kg, 2.6 몰) 및 MeOH로 (30 L) 채워진다. 혼합물은 환류하에 (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트가 완전히 용해될 때까지 가열된 후  $\sim 65^\circ \text{C}$ 에서 30분간 더 교반되었다. 이때, 온수가 자켓에서 제거되었고, 차가운 알콜 ( $-10 \sim -15^\circ \text{C}$ )로 대체되어 반응기를 냉각시킨다. 반응기 내부의 온도가  $10-18^\circ \text{C}$ 에 도달할 때, NaOH 용액을 (2.5 M, 2.1 L)  $\sim 1$ 시간에 걸쳐 반응에 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 온도는 첨가하는 동안  $20^\circ \text{C}$  미만으로 유지되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은  $15-20^\circ \text{C}$ 에서 추가로  $\sim 5$ 시간 동안 교반되었다. 이때, 공정 중 HPLC 분석은 (2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)메틸피발레이트가 완전히 소비되었고, 반응 혼합물 가운데 부분적으로 탈보호된 중간체가 ( $\text{MW}=463.5+30$ ) (10% 미만) 있음을 확인하였다. 반응 혼합물은  $0-5^\circ \text{C}$ 로 냉각되었고, 물은 (12 L) 60분에 걸쳐 반응기에 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 온도는 물이 첨가되는 동안  $20^\circ \text{C}$  미만으로 유지되었다. 물이 첨가된 후에, 반응 혼합물은 15분간 더 교반되었다. 생성된 혼합물이 수집되었고, (조 생성물) 물로 (2 L) 세척되었고, 진공하에 건조되었다. 상기 조 물질은 에틸아세테이트에서 (30L) 재용해되었다. 생성된 용액은 물과 (10 L x3) 소금물에 (10 L x1) 의해 세척되었다. 유기층은 규조토 패드를 통과시켜 잔류하는 불용성 물질을 제거하였다. 여과액은 잔류 용액의 부피가 약 5 L가 될 때까지  $38-42^\circ \text{C}$ 에서 감압하에 농축되었다. 남은 용액을  $0-5^\circ \text{C}$ 로 냉각시키고 밤새 교반되었다. 침전물은 수집되었고 진공 하에서 건조되어 밝은 고체 분말로서 표제 화합물을 (968 g, HPLC에 의한 순도 89.98%, 80% 수율) 얻었다. mp:  $132.5-134.5^\circ \text{C}$ ;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $m/z$  464.1; *N*-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의  $^1\text{H}$  NMR 및  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼 자료는 실시예 4에서 보고된 것들과 동일하다.

[0329] 실시예 5. 4-(3-아미노페녹시)-*N*-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 합성.



[0330]

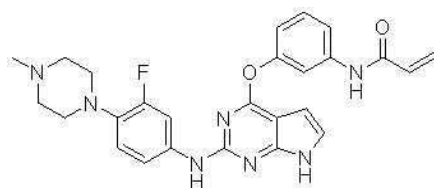
[0331] 500 L압력 반응기를  $\text{N}_2$  0.9MPa로 30분간 가압하였다. 상기 반응기 내의 대기는  $\text{N}_2$ 의 0.2 MPa로 (5x) 교환되었다. 상기 반응기는 THF (204 kg), *N*-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(3-니트로페녹시)-

7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (28.38 kg), 및 Pd/C (1.42 kg)으로 순차적으로 채워졌다. 반응기 대기는 N<sub>2</sub>의 0.2 MPa로 (5x) 교환된 후, 30분간 N<sub>2</sub>의 0.9 MPa로 가압되었다. 상기 반응기는 0.2 MPa H<sub>2</sub> 대기 (5x) 하에 놓여진 후, H<sub>2</sub>로 ~0.8-1.0 MPa로 가압되었다. 반응 혼합물은 ~90-100 ° C로 가열되었고 6시간 동안 ~0.8-1.0 MPa의 압력 하에 교반되었다. 반응 혼합물은 규조토 패드를 (6.0 kg) 통해 여과되었다. 반응기 및 필터 케이크는 에틸아세테이트로 (14 kg + 56 kg) 세척되었다. 여과액은 ~30-50 L의 잔류 부피로 ~40-50 ° C에서 진공 (0.02 MPa) 하에 혼합되었고 농축되었다. 용액은 에틸아세테이트로 (226 kg) 희석되었고 30분간 교반되었다. 용액은 수용성 NaCl로 (141 kg x 2) 세척되었다. 유기층은 수집되었고 규조토 패드를 (6.0 kg) 통해 여과되었고, 에틸아세테이트로 (14 kg+56 kg) 세척되었다. 여과액은 ~30-50 L의 잔류 부피로 ~40-50 ° C에서 진공 (0.02 MPa) 하에 혼합되었고 농축되었다. 그 후 KF (< 2000 ppm) 분석 및 ~30-50L의 부피인 잔류 THF 용액에서 에틸아세테이트의 (< 10.0%) 4.5%의 용매잔류물에 (ROS) 의해 THF를 (70 kg x2) 사용하여 증류 및 치환 작업이 수행되어 800 ppm H<sub>2</sub>O를 달성하였다. 용액은 THF로 (112 kg) 희석되었고 생성된 용액은 (167 kg, 순도 98.3%, 외부 표준 분석에 의한 표제 화합물의 12.9% 농도, 분석 수율 81.13%, 표제 화합물 ~21.54 kg) 다음 단계에서 직접적으로 사용되었다. LC-MS: m/z 434.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.66 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.58 (s, 4H), 2.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.18, 158.03, 156.53 (d, J = 18 Hz), 156.10, 155.69, 150.64, 138.59 (d, J = 11.1 Hz), 134.17 (d, J = 9.6 Hz), 130.94, 122.03, 120.31(d, J = 4.1 Hz), 115.12 (d, J = 2.8 Hz), 113.42, 112.12, 109.82, 107.831(d, J = 26.3 Hz), 100.32, 100.00, 56.031(\*2), 51.61(d, J = 2.6 Hz, \*2), 46.10.

[0332] 실시예 5A. 4-(3-아미노페녹시)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 합성.

[0333] Pd/C (활성탄 상에서 10%, 22.58 g, 0.021 몰), THF (1.8 L) 및 N-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-4-(3-니트로페녹시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민은 (447.77 g, 0.97 몰) 고압 수소화 반응기에 채워졌다. 상기 반응기의 공기는 질소 흐름에 의해 제거되었다. 그런 다음 질소를 대체하기 위해 반응기에 수소가 반응기에 채워졌다. (4번 반복) 수소 압력을 1 MPa로 가하고, 온도가 90-100 ° C로 설정되었다. 반응은 더 이상의 수소가 소비되지 않을 때까지 약 5시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 상온에서 냉각되었고, 규조토 패드를 통해 여과되어 촉매를 제거하고, 에틸아세테이트로 (0.2 L x3) 세척되었다. 혼합된 유기층은 38 ° C 미만의 온도에서 감압하에 농축되어 조 생성물을 얻었다. 상기 조 생성물은 에틸아세테이트에서 (5 L) 재용해되었고 물로 (2 L x2) 세척되었다. 유기층은 규조토패드를 통과하여 불용성 물질을 제거하고 에틸아세테이트로 (0.5 L x2) 세척되었다. 유기 용매는 잔류 용액이 약 1.5 L가 될 때까지 감압하에서 (38 ° C 미만의 온도에서) 농축되었다. 잔류 용액을 상온에서 냉각시켰다. 생성된 침전물은 수집되었고 진공 하에서 건조되어 황백색의 분말로서 (360 g, HPLC에 의한 순도 97.9%, 86% 수율) 표제 화합물을 얻었다. mp: 213.5-215.5 °C; [M+H]<sup>+</sup>: m/z 434.4; 4-(3-아미노페녹시)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼 자료는 실시예 5에서 보고된 것들과 동일하다.

[0334] 실시예 6. N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 합성.



[0335]

[0336] 상기 실시예 5의 THF의 4-(3-아미노페녹시)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민의 용액은 (166 kg (출발 물질의 21.4 kg)) 진공 하에서 교반된 후, THF (72 kg) 및 DIEA로 (10.8 kg) 처리되었다. 반응 혼합물은 5 ± 5 ° C로 냉각되었다. 아크릴로일클로라이드는 (6.70 kg) THF로 (18 kg) 희석되었고 혼합물에 1.5시간에 걸쳐 5 ± ° C에서 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 3시간 후, 반응 혼합물은 10 ±

5 ° C로 데워지고, 1 N NaOH이 (150 kg)시간에 걸쳐 10 ± 5 ° C에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 20 ± 5 ° C로 데워졌고 추가적인 3시간 동안 교반되었다. 상부 THF 층은 분리되었고, 약 40-60 L의 45 ± 5 ° C에서 진공 하에서 농축되었다. 그 후에 에틸아세테이트를 (55 kg) 사용하여 증류 및 치환 작업이 수행되어 잔류 에틸아세테이트 용액을 (~40-60 L) 얻었다. 수층은 에틸아세테이트로 (100 kg) 추출되었다. 에틸아세테이트 층은 잔류 에틸아세테이트 용액과 혼합되었고, 에틸아세테이트로 (210 kg) 더 희석되었고, 0.5시간동안 교반되었다. 용액은 20% 소금물로 (110 kg x3) 세척되었고 ~40-60L의 부피로 45 ± 5 ° C에서 진공 하에서 농축되었다. 그 후 EtOH를 (44 kg x2) 사용하여 증류 및 치환 작업이 2번 수행되어 잔류 EtOH 용액을 (~40-60 L) 얻었다. 생성된 용액은 40 ± 5 ° C에서 EtOH로 (88 kg) 희석되었고, 2시간에 걸쳐 40 ± 5 ° C에서 정제수로 (154 kg) 천천히 처리되었고, 그 후 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 15 ± 5 ° C에서 냉각되었고 5시간 동안 더 교반되었다. 생성된 침전물은 원심 분리되었고, 습윤 케이크는 1:1 EtOH/H<sub>2</sub>O로 (22 kg) 세척되었고 그 후 다시 원심 분리되어 얻은 노랑 고체로서 표제 화합물을 (22.4 kg) 얻었다.

[0337]

조 물질은 에틸아세테이트 (75 kg) 및 EtOH에서 (22 kg) 용해되었고, 생성된 용액은 실리카 겔 컬럼에 (88 kg, 200~300 메쉬) 첨가되었다. 표제 화합물은 4:1 에틸아세테이트/EtOH로 (396 kg/88 kg) 희석되었다. 분획은 수집되었고 약 40-50 L가 45 ± 5 ° C에서 진공 하에서 농축되었다. 그 후 EtOH를 (44 kg) 사용하여 증류 및 치환 작업이 수행되어 잔류 에탄올 용액 ~40-60L를 얻었다. 용액은 EtOH로 (107 kg) 희석되었고 40±5 ° C로 가열되었다. 정제수가 (39.6 kg) 1시간에 걸쳐 첨가되었고, 생성된 혼합물은 2시간 동안 교반되었다. 하얀 고체가 침전되기 시작했고 현탁액은 15 ± 5 ° C로 냉각되었고 5시간 동안 교반되었다. 혼합물은 원심분리되었고 습윤 케이크는 H<sub>2</sub>O:EtOH로 (8.8 kg:13.2 kg) 세척되었다. 습윤 케이크는 16시간 동안 50 ± 5 ° C에서 진공 조건 하에 건조되어 하얀 고체로서 표제 화합물을 (12.24 kg, 순도 99.39%, 분석 수율 50.8%) 얻었다. LC-MS: m/z 488.6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.69 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 6.39-6.32 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 164.74, 162.50, 156.58, 155.17 (d, J = 3.9 Hz), 154.7, 153.6, 139.7, 137.15 (d, J = 11.1 Hz), 132.79 (d, J = 9.8 Hz), 131.00, 129.41, 126.71, 120.97, 118.79 (d, J = 3.9 Hz), 117.52, 116.51, 113.77 (t, J = 2.8 Hz), 106.65, 106.44, 98.97, 98.34, 54.64 (\*2), 50.36 (d, J = 2.5 Hz, \*2), 44.72.

[0338]

실시예 6A.  
N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 대안적 합성.

[0339]

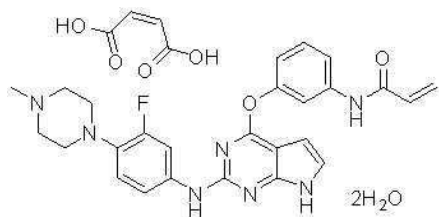
반응기는 (30 L) 4-(3-아미노페녹시)-N-(3-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (1199 g, 2.77 몰), DIEA (685 g, 5.30 몰) 및 THF로 (13 L) 채워진다. 상기 반응기 내부 온도가 ~ -3 ° C에 도달하면, THF에서 (1 L) 아크릴로일 클로라이드 (466.5 g, 5.15 mol)의 용액은 1시간에 걸쳐 상기 반응기에 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 온도는 첨가하는 동안 -5 - 0 ° C로 유지되었다. 30분간 추가로 교반한 후에, NaOH 용액이 (1 M, 7.5 L) 천천히 첨가되어 반응을 중단시켰다. (온도는 -5 - 0 ° C로 유지되었다.) 용액의 최종 pH 값은 약 9~10이었다. 생성된 혼합물은 3-4시간 추가로 교반되었다. 상부 THF 층은 분리되었고 40 ° C 미만에서 감압 하에서 농축되었다. 잔류물은 에틸아세테이트에서 (15 L) 재용해되었다. 하부 수층은 에틸아세테이트로 (5 L) 추출되었다. 잔류물/에틸아세테이트 용액은 에틸아세테이트층으로 혼합되었고 물로 모두 세척되었고 (5 L x3) 감압 하에 농축되어 조 생성물을 (~ 1680 g) 얻었다. 상기 조 물질은 35-40 ° C에서 EtOH (18 L)에 재용해되었고 물은 (12 L) 교반하면서 첨가되었다. 생성된 용액을 상온에서 냉각시켰고 밤새 (16시간) 교반되었다. 생성된 침전물이 수집되었고 진공 하에 건조되어 제 2 조 생성물을 (1010 g). 얻었다. 상기 조 생성물을 추가로 정제하기 위해 (1010 g), 실리카 겔 크로마토그래피 (이동상으로서 4:1 에틸아세테이트/EtOH) 및 EtOH/물 (4:1)로부터 2회 재결정화를 수행하여 황백색의 분말로서 표제 화합물을 (727 g, HPLC에 의해 99.2%, 54% 수율) 얻었다. mp: 122.0-123.5°C; [M+H]<sup>+</sup>: m/z 488.6; N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR의 스펙트럼 자료는 실시예 6에서 보고된 것들과 동일하다.

[0340]

실시예 7. N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페



닐)아크릴아미드 말리에이트 디-하이드레이트의 합성.



[0341]

[0342]

*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드는 (12.20 kg) 정제수 (180 kg) 및 에탄올을 (7.54 kg) 함유하는 반응기에 첨가되었다. 혼합물은 40 ± 5 ° C로 가열되었다. H<sub>2</sub>O (53.1 kg) 및 EtOH으로 (2.26 kg) 정제된 말레산의 용액이 (3.14 kg) 반응기에 첨가되었다. 생성된 혼합물은 40 ± 5 ° C에서 1시간 동안 교반된 후, 20 ° C/h의 속도로 25 ± 5 ° C에서 냉각되었고 5 시간 동안 더 교반되었다. 생성된 침전물은 원심분리되었고 케이크는 H<sub>2</sub>O/EtOH 용액의 나머지로 세척되었다. 습윤 케이크는 (16.92 kg) 진공 하에서 30 ± 5 ° C에서 48시간 동안 건조되어 표제 화합물을 (14.30 kg, 89.3%) 얻었다. LC-MS: *m/z* 488.6 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.39 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.97 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (ddd, *J* = 18.5, 10.2, 1.7 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.76 (dd, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 3.30 (br, 4H), 3.11 (br, 4H), 2.80 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 168.68 (\*2), 164.50, 162.36, 156.18, 155.36, 154.97, 154.25, 153.34, 140.30, 137.90 (d, *J* = 11.1 Hz), 136.25 (\*2), 131.50, 131.42 (d, *J* = 9.8 Hz), 130.53, 128.52, 122.80, 120.03, 117.70, 116.92, 114.43, 113.47, 106.65 (d, *J* = 26.5 Hz), 98.93 (d, *J* = 23.6 Hz), 53.38 (\*2), 48.15 (\*2), 42.88.

[0343]

실시예

7A.

*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 말리에이트 디-하이드레이트의 대안적 합성.

[0344]

30 L 반응기에서, *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1481 g, 순도 ~99.2% HPLC) 여러 배치는 (batches) 36 ° C에서 EtOH에 (15 L) 용해되었다. 물이 (2 L) 온도에 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 혼합물을 상온에서 냉각시켰고 밤새 교반되었다. 혼합된 결정은 수집되었고, 소량의 EtOH로 세척되었고, 밤새 25 ° C에서 진공 하에 건조되어 황백색 고체로서 *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1255 g, 2.57 몰, HPLC 순도 99.61%) 유리 염기를 얻었고, 이는 염 생성 단계에서 사용되었다.

[0345]

반응기는 (50 L) 40 ° C에서 5% EtOH로 (20 L) 채워진다. *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1255 g, HPLC 순도 99.61%) 유리염기가 교반하면서 첨가되었다. 생성된 현탁액은 슬러리가 생성될 때까지 40 ° C에서 격렬하게 교반되었다. 5% EtOH에서 (2 L) 말레산 용액이 (325 g, 2.8 몰) 15분에 걸쳐 드롭와이즈 방식으로 첨가되었다. 일단 첨가가 완료되면, 투명한 균일 용액이 얻어진다. 용액을 상온으로 냉각시키고 밤새 교반되었다. 생성된 결정은 수집되었고, 5% EtOH로 (0.5 L x3) 세척되었고, 48시간 동안 25 ° C에서 진공하에 건조되어 황색 분말로서 (1420 g, HPLC 순도 99.67%, 86.4% 수율) 표제 화합물을 얻었다. mp: 171.1-173.2°C; [M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 488.6; *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 <sup>1</sup>H NMR 및 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼 자료는 실시예 7에서 보고된 것과 동일하다.

[0346]

이들 합성 실시예에 나타나지 않은 추가적인 예시 화합물은 반응식 및 실시예에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 적절한 출발 물질로부터 제조된다.

[0347]

실시예 8. *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 말레산염의 합성.

[0348]

실시예 8-1. (에탄올/물 (1:1)) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 에탄올로 (5 mL) 교반된 현탁액은 물

에서 (5 mL) 말레산 용액으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 I**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (1 g, 76.3% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.90%; C: 56.54%; H: 5.34%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 1, 2 및 3에 나와 있다.

[0349] 실시예 8-2. (에탄올/물 (3:7)) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 에탄올 (4.5 mL) 및 물에서 (8.5 mL) 교반된 현탁액은 1 M 수용성 말레산 용액으로 (2 mL) 처리되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 I**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (0.9 g, 68.7% 수율) 얻었다. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 4에 나와 있다.

[0350] 실시예 8-3. (에탄올/물 (1:19)) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1255 g, 2.57 몰) 40 ° C에서 5% 에탄올로 (20 L) 교반된 현탁액은 5% 에탄올에서 (2 L) 말레산 용액으로 (325 g, 2.8 몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 냉각되었고 밤새 교반되었다. 생성된 결정은 수집되었고, 5% 에탄올로 (0.5 L x 3) 세척되었고, 48시간 동안 25 ° C에서 진공 하에 건조되어 다형체 **형태 I**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (1420 g, 86.4% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.90%; C: 56.54%; H: 5.34%. 형태 I에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 5, 6 및 7에 나와 있다. 원소 분석: N: 14.95%; C: 56.54%; H: 5.40%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 5, 6 및 7에 나와 있다.

[0351] 실시예 8-4. (에탄올) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 에탄올에서 (9 mL) 교반된 현탁액은 말레산으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 II**로 (가능한 에탄올 용매화합물) 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (0.8 g, 61.0% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 15.09%; C: 59.08%; H: 5.48%. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 8에 나와 있다.

[0352] 실시예 8-5. (메탄올) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 메탄올에서 (9 mL) 교반된 현탁액은 말레산으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 II**로 (가능한 메탄올 용매화합물) 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (0.8 g, 61.0% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.90%; C: 57.76%; H: 5.37%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 9, 10 및 11에 나와 있다.

[0353] 실시예 8-6. (테트라하이드로퓨란) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 THF에서 (8 mL) 교반된 현탁액은 말레산으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 냉각되었고 밤새 교반되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 III**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (0.7 g, 53.4% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.64%; C: 59.02%; H: 5.29%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 12, 13 및 14에 나와 있다.

[0354] 실시예 8-7. (아세톤) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 아세톤에서 (25 mL) 교반된 현탁액은 아세톤에서 (5 mL) 말레산으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 냉각되었고 밤새 교반되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (0.7 g, 53.4% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.97%; C: 58.37%; H: 5.09%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 15, 16 및 17에 나와 있다.

[0355] 실시예 8-8. (아세트니트릴) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1 g, 2.05 밀리몰) 40 ° C에서 아세트니트릴에서 (25 mL) 교반된 현탁액은 아세트니트릴에서 (5 mL) 말레산으로 (262 mg, 2.26 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 냉각되었고 밤새 교반되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (1 g, 76.3% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 14.97%; C: 58.37%; H: 5.09%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 18, 19 및 20에 나와 있다.

[0356] 실시예 8-9. (에틸아세테이트) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 말레산염은 (0.5g) 교반과 함께 40 ° C에서 에틸아세테이트에서 (100 mL) 용

해되었다. 용액은 상온에서 냉각되었고 교반 없이 밤새 방치되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 I**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (~ 50 mg, 10% 수율) 얻었다. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 21에 나와 있다.

[0357] 실시예 9. N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 염산염의 합성.

[0358] 실시예 9-1. (물) N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (5 g, 10.3 밀리몰) 물에서의 (25 mL) 현탁액에 수용성 HCl이 (1 M, 25 mL, 25 밀리몰) 첨가되었다. 혼합물은 출발 물질이 용해될때 까지 ~ 40-50 ° C에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (6 g, 95.2% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.49%; C: 57.51%; H: 5.32%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 22, 23 및 24에 나와 있다.

[0359] 실시예 9-2. (에탄올/물(3:1)) 실시예 9-1에서 얻어진 염에 (1.0 g) 에탄올 (15 mL) 및 물이 (5 mL) 첨가되었다. 생성된 현탁액은 투명해지고 균질화될 때까지 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (1 g, 100% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.76%; C: 57.75%; H: 5.37%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 25, 26 및 27에 나와 있다.

[0360] 실시예 9-3. (에탄올/물(1:1)) 다형체 **형태 IV**와 같은 이전의 염산염에(1.0 g) 50% 수용성 에탄올이 (10 mL) 첨가되었다. 생성된 현탁액은 투명해지고 균질화될때까지 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (0.61 g, 61% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.69%; C: 57.87%; H: 5.40%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 28, 29 및 30에 나와 있다.

[0361] 실시예 9-4. (에탄올/물(5:7)) 염산염에(1.0 g) 에탄올 (7.5 mL) 및 물이 (10.5 mL) 첨가되었다. 생성된 현탁액은 투명해지고 균질화될때까지 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (0.6 g, 60% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.79%; C: 57.92%; H: 5.40%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 31, 32 및 33에 나와 있다.

[0362] 실시예 9-5. (에탄올/물(3:2)) 염산염에(1.0 g) 에탄올 (6 mL) 및 물이 (4 mL) 첨가되었다. 생성된 현탁액은 투명해지고 균질화될때까지 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (0.64 g, 64% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.66%; C: 57.77%; H: 5.42%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 34, 35 및 36에 나와 있다.

[0363] 실시예 9-6. (에탄올/물(7:3)) 염산염에(1.0 g) 70% 수용성 에탄올이 (20 mL) 첨가되었다. 생성된 현탁액은 투명해지고 균질화될 때까지 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 IV**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (0.7 g, 70% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 17.78%; C: 57.76%; H: 5.40%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 37, 38 및 39에 나와 있다.

[0364] 실시예 10.  
N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 푸마르산염의 합성.

[0365] N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (5 g, 10.3 밀리몰) 40 ° C에서 5% 수용성 에탄올에서 (60 mL) 교반된 현탁액은 5% 수용성 에탄올에서 (15 mL) 푸마르산 용액으로 (1.5 g, 12.9 밀리몰) 처리되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 V**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (5.4 g, 87.2% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 15.31%; C: 57.59%; H: 5.38%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 40, 41 및 42에 나와 있다.

[0366] 실시예 11.  
N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아

미드 말산염의 합성.

[0367] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (2 g, 4.1 밀리몰) 40 ° C에서 10% 수용성 에탄올에서 (20 mL) 교반된 현탁액은 10% 수용성 에탄올에서 (5 mL) DL-말산 용액으로 (660 mg, 4.93 밀리몰) 처리되었다. 용액은 상온에서 교반하면서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 VI**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (1.4 g, 55% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 15.17%; C: 57.28%; H: 5.09%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 43, 44 및 45에 나와 있다.

[0368] 실시예 12.  
*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 황산염의 합성.

[0369] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (2 g, 4.1 밀리몰) 상온에서 물에서 (10 mL) 교반된 현탁액은 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 (5 mL) 처리되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 표제 화합물을 (1.7 g, 70.8% 수율) 얻었다. 원소 분석: N: 15.76%; C: 51.15%; H: 5.41%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 46, 47 및 48에 나와 있다.

[0370] 실시예 13.  
*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 메실산염의 합성.

[0371] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (1.3 g, 2.67 밀리몰) 50 ° C에서 에탄올에서 (10 mL) 교반된 현탁액은 메탄술폰산으로 (563 mg, 5.86 밀리몰) 처리되었다. 용액은 결정 생성 없이 -10 ° C로 냉각되었다. 혼합물은 농축되었고, 잔류물은 에탄올 (5 mL), 에틸아세테이트 (10 mL), 및 물 (0.5 mL)의 혼합물에 용해되었고, 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 35 ° C로 냉각되고 결정이 나타났다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (1.2 g, 66.3% 수율) 얻었다. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 49에 나와 있다.

[0372] 실시예 14.  
*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 토실산염의 합성.

[0373] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (2.0 g, 4.10 밀리몰) 60 ° C에서 에탄올 (4 mL) 및 물에서 (1 mL) 교반된 현탁액은 *p*-톨루엔술폰산으로 (1.7 g, 9.88 밀리몰) 처리되었다. 그 후 에틸아세테이트가 (20 mL) 첨가되었고, 생성된 용액이 환류 온도에서 교반되었다. 용액은 0 ° C로 냉각되고 결정이 나타났다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (2.2 g, 81.5% 수율) 얻었다. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 50에 나와 있다.

[0374] 실시예 15.  
*N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드 브롬산염의 합성.

[0375] 실시예 15-1. (물) *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 (2.0 g, 4.10 밀리몰) 상온에서 물에서 (10 mL) 교반된 현탁액은 1 M HBr으로 (10 mL) 처리되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 **비정질 형태**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (1.8 g, 67.7% 수율) 얻었다. 원소 분석: 14.92%; C: 48.26%; H: 5.02%. 이 물질에 대한 XRPD, DSC 및 TGA 결과가 각각 도 51, 52 및 53에 나와 있다.

[0376] 실시예 15-2. (에탄올/물(1:3)) 이전의 비정질 HBr염 형태는 (1 g, 2.05 밀리몰) 교반하면서 50 ° C에서 에탄올에서 (2 mL) 용해되었다. 그 후에 물이 (6 mL) 첨가되었다. 용액은 밤새 교반하면서 상온에서 냉각되었다. 생성된 결정은 수집되었고 건조되어 다형체 **형태 VII**로 정의된 것과 같은 고체 형태에서 표제 화합물을 (0.7 g, 70% 수율) 얻었다. 이 물질에 대한 XRPD 결과가 도 54에 나와 있다.

[0377] 제형화 실시예 A: 건조 혼합 공정에 의한 캡슐의 생산 (Rx1)



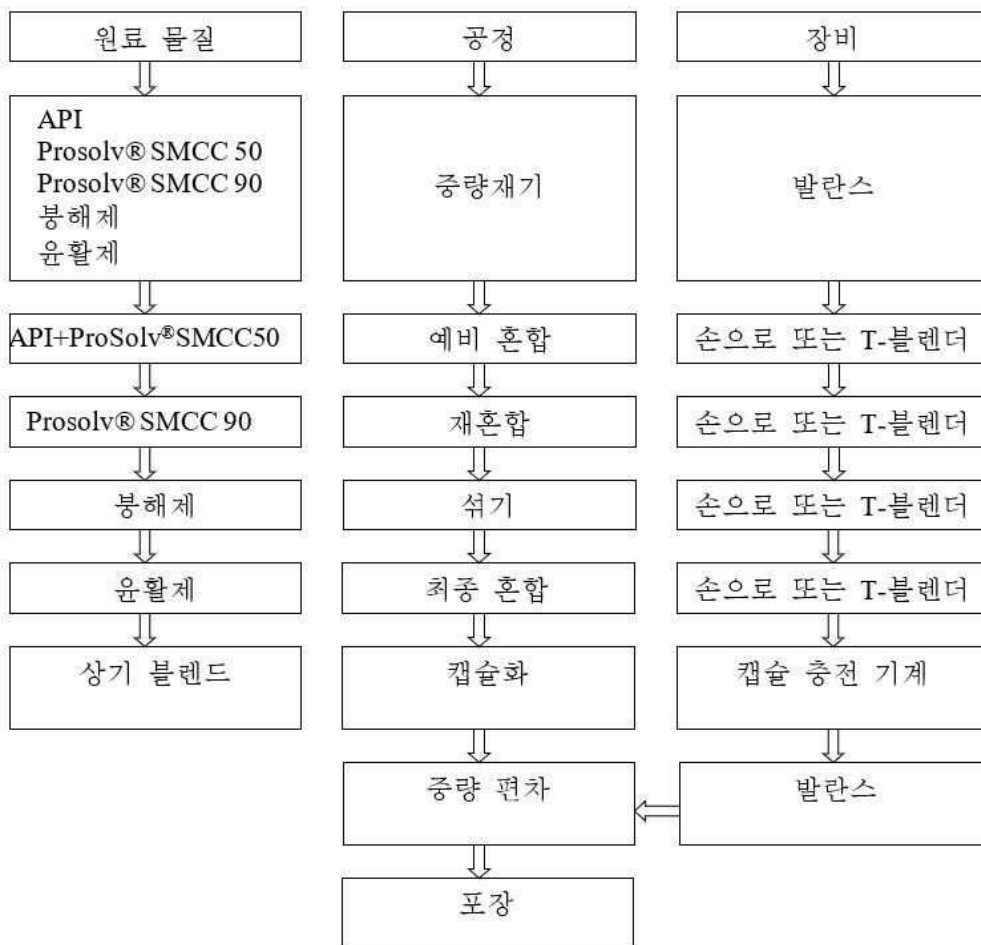
[0378] 화합물 1, 말레산 염을 함유하는 캡슐은 하기에 기재된 건조 혼합 공정에 의해 제조된다. 상기 캡슐의 최종 조성물은 표 A1에 나타나있다. 상기 공정에 대한 동선도는 도표 A에 나와 있고 상기 공정에 대한 자세한 사항은 하기에 기재되어 있다.

[0379] 표 A1: 건조 혼합 캡슐의 조성물 (Rx1)

성분	Rx1	
	용량 (캡슐 당)	용량 (400 캡슐)
예비 혼합(건조 혼합)		
API / API 말레산	25.00 mg/32.80 mg	13.12 g
Prosolv® SMCC 50	22.10 mg	8.84 g
재혼합		
Prosolv® SMCC 90	71.85 mg	28.74 g
캡슐 제조		
Vivasol® 크로스카멜로오스 나트륨	2.60 mg	1.04 g
스테아릴푸마르산나트륨	0.65 mg	0.26 g
캡슐 중량	130 mg	—
배치(Batch) 중량	—	52.0 g

[0380]

[0381] 도표 A: 건조 혼합 공정에 의한, 화합물 1, 말레산염을 함유하는 캡슐의 생산을 위한 흐름도



[0382]

[0383] 조성물 Rx1의 제조.

[0384] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 결정형 I, 말레산염 (13.12 g; D (v,0.9) ≤ 19 μm) 및 흡착제 Prosolv<sup>®</sup> SMCC 50은 (8.84 g) 예비 혼합 공정에서 혼합되었고 상기 생성된 혼합물은 재혼합 공정에 의해 Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90와 (28.74 g) 함께 혼합되어 조성물 A1을 얻었다. 조성물 A1, Vivasol<sup>®</sup> 크로스카멜로오스 나트륨 (1.04 g), 및 스테아릴푸마르산나트륨은 (0.26 g) 혼합되고 최종 혼합하여 최종 분말을 생성시키고, 이는 속이 빈 젤라틴 캡슐에 충전되어 조성물 Rx1을 제조하였다. 상기 최종 분말에 대한 특성 자료는 표 A2에 나타나 있으며, 조성물 Rx1에 대한 용해 및 안정성 연구 결과는 표 A3에 보고되어 있다.

[0385] 표 A2.

최종 분말	특성
벌크 밀도	0.30 g/mL
탭 밀도	0.50 g/mL
카르 지수	34
안식각	34.6°

[0387] 표 A3.

Rx1	특성
용해 (매질; 방법)	99% (매질, 0.1 N HCl; 바스켓 방법, 100 rpm)
열 (60 °C-10 일)	이량체 생성 0.01%
습도 (75% RH-10 일)	이량체 생성 0.01%
빛 (4500 λ ± 500 λ -10 일)	이량체 생성 0.01%

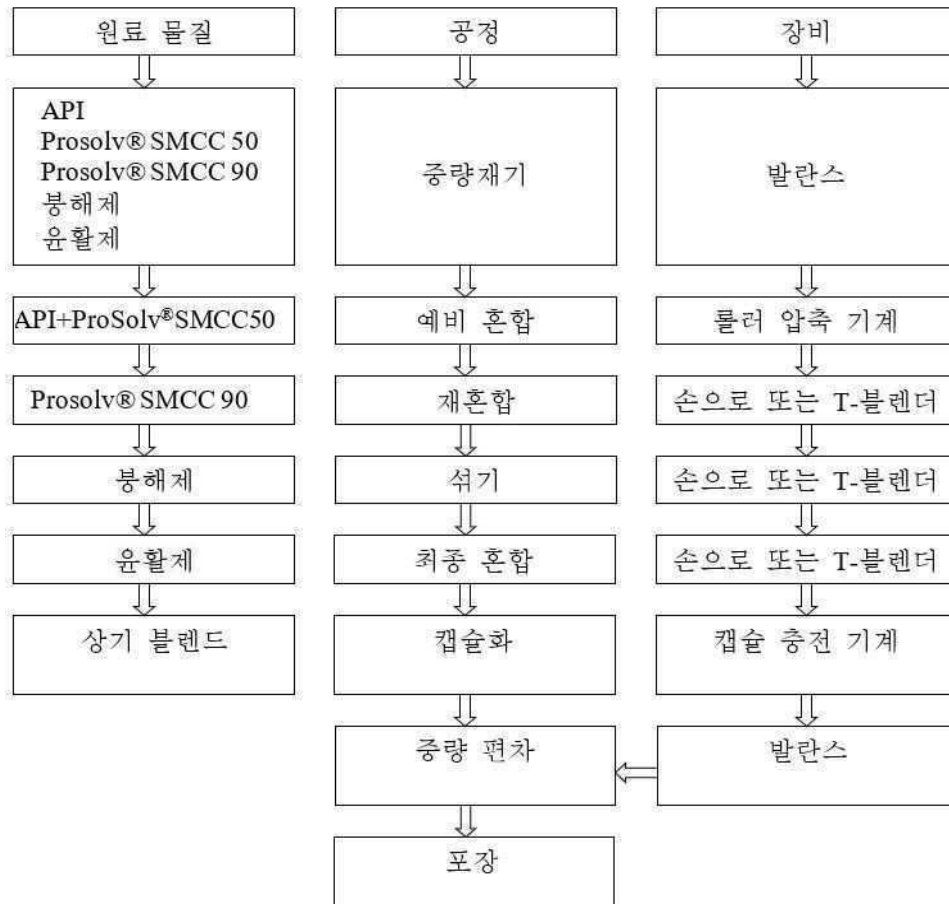
[0389] 제형화 실시예 B. 롤러 압축 공정에 의한 캡슐의 생산 (Rx2)

[0390] 화합물 1, 말레산염을 함유하는 캡슐은 하기에 기재된 롤러 압축 공정에 의해 제조된다. 상기 캡슐의 최종 조성물은 표 B1에 나타나 있다. 상기 공정에 대한 동선도는 도표 B에 나와 있고 상기 공정에 대한 자세한 사항은 하기에 기재되어 있다.

[0391] 표 B1: 롤러 압축 캡슐의 조성물 (Rx2)

성분	Rx2	
	용량 (캡슐 당)	용량 (1000 캡슐)
예비 혼합 (롤러 압축)		
API / API 말레산	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosol <sup>®</sup> SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
재혼합		
Prosol <sup>®</sup> SMCC 90	89.30 mg	89.30 g
캡슐 제조		
Vivasol <sup>®</sup> 크로스카멜로오스 나트륨	3.00 mg	3.00 g
스테아릴푸마르산나트륨	3.00 mg	3.00 g
캡슐 중량	150 mg	—
배치 중량	—	150.00 g

[0393] 도표 B: 롤러 압축 공정에 의한, 화합물 1, 말레산염을 함유하는 캡슐의 생산을 위한 흐름도



[0394]

[0395] 조성물 Rx2의 제조.

[0396] N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 결정형 I, 말레산염 (32.80 g; D (v,0.9) ≤ 37 μm) 및 흡착제 Prosolv® SMCC 50은 (21.90 g) 예비 혼합 / 롤러 압축 공정에서 혼합되었고 상기 생성된 혼합물은 재혼합 공정에 의해 Prosolv® SMCC 90와 (89.30 g) 함께 혼합되어 조성물 B1을 얻었다. 조성물 B1, Vivasol® 크로스카멜로오스 나트륨 (3.00 g), 및 스테아릴푸마르산나트륨은 (3.00 g) 혼합되고 최종 혼합하여 최종 분말을 생성시키고, 이는 속이 빈 젤라틴 캡슐에 충전되어 조성물 Rx2를 제조하였다. 상기 최종 분말에 대한 특성은 표 B2에 나타나 있으며, 조성물 Rx2에 대한 용해 및 안정성 연구 결과는 표 B3에 보고되어 있다.

[0397] 표 B2.

최종 분말	특성
벌크 밀도	0.41 g/mL
탭 밀도	0.58 g/mL
카르 지수	29.3
안식각	43.6°

[0398]

[0399] 표 B3.

Rx2	특성
용해 (매질; 방법)	96% (매질, 0.1 N HCl; 바스켓 방법, 100 rpm)
열 (60 °C-10 일)	이량체 생성 0.21%
습도 (75% RH-10 일)	이량체 생성 0.05%
빛 (4500 λ ± 500 λ -10 일)	이량체 생성 0.06%

[0400]

[0401] 제형화 실시예 C. 직접 압축에 의한 정제의 생산 (Rx3)

[0402] 화합물 1, 말레산염을 함유하는 정제는 직접 압축에 의해 제조된다. 상기 정제의 최종 조성물은 표 C1에 나타나 있다. 상기 공정에 대한 동선도는 도표 C에 나와 있고 상기 공정에 대한 자세한 사항은 하기에 기재되어 있다.

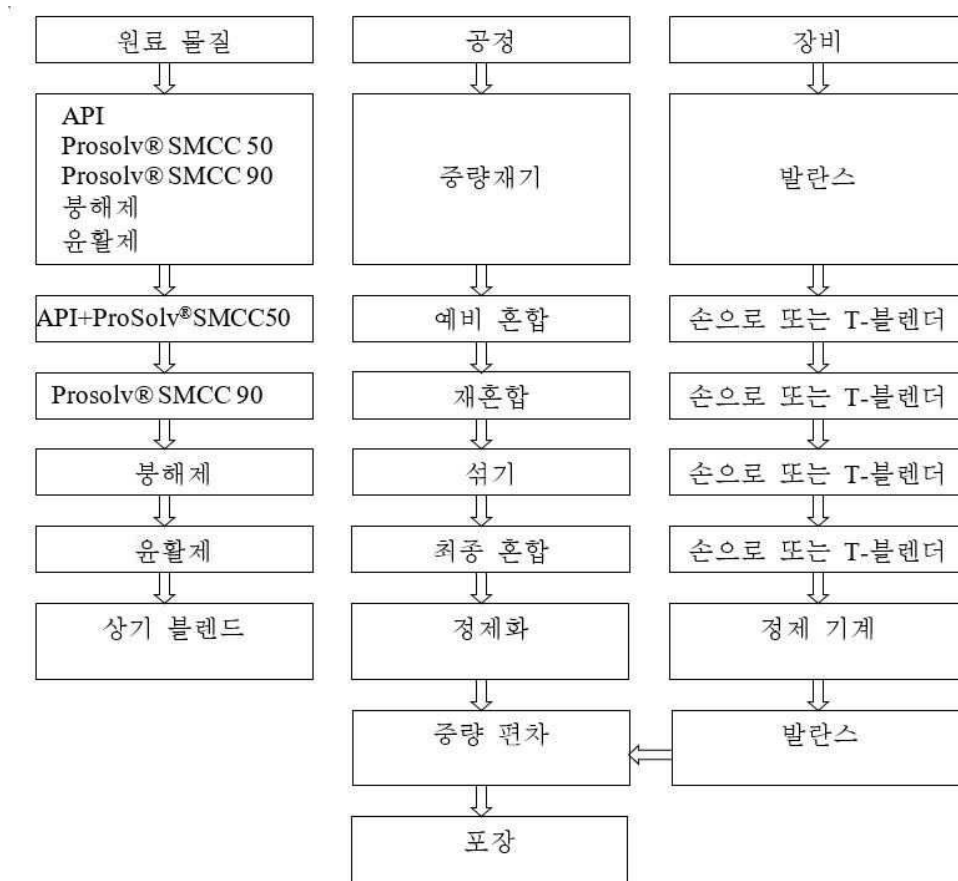
[0403] 표 C1: 직접 압축 정제의 조성물 (Rx3)

성분	Rx3	
	용량 (정제 당)	용량 (1000 정제)
예비 혼합		
API / API 말레산	25.00 mg/32.80 mg	32.80 g
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 50	21.90 mg	21.90 g
재 혼합		
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90	89.30 mg	89.30 g
정제 제조		
Vivasol <sup>®</sup> 크로스카멜로오스 나트륨	3.00 mg	3.00 g
스테아릴푸마르산나트륨	3.00 mg	3.00 g
캡슐 중량	150 mg	—
배치 중량	—	150 g

[0404]



[0405] 도표 C: 직접 압축 공정에 의한, 화합물 1, 말레산염을 함유하는 정제의 생산을 위한 흐름도



[0406]

[0407] 조성물 Rx3의 제조.

[0408] *N*-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 결정형 I, 말레산염 (21.90 g;  $D(v, 0.9) \leq 150 \mu m$ ) 및 흡착제 Prosolv® SMCC 50은 (21.90 g) 예비 혼합 공정에서 혼합되었고 상기 생성된 혼합물은 재혼합 공정에 의해 Prosolv® SMCC 90와 (89.30 g) 함께 혼합되어 조성물 C1을 얻었다. 조성물 C1, Vivasol® 크로스카멜로오스 나트륨 (3.00 g), 및 스테아릴푸마르산나트륨은 (3.00 g) 혼합되고 최종 혼합하여 최종 분말을 생성시키고, 이는 조성물 Rx3의 정제에 직접적으로 가압되었다. 상기 최종 분말에 대한 특성 자료는 표 C2에 나타나 있으며, 조성물 Rx3에 대한 용해 및 안정성 연구 결과는 표 C3에 보고되어 있다.

[0409] 표 C2.

최종 분말	특성
벌크 밀도	0.30 g/mL
탭 밀도	0.50 g/mL
카르 지수	34
안식각	35.6°

[0410]

[0411] 표 C3.

조성물 Rx3	특성
용해 (매질;방법)	96% (배지, 0.1 N HCl; 바스켓 방법, 100 rpm)
열 (60 °C-10 일)	이량체 생성 0.10%
습도 (75% RH-10 일)	이량체 생성 0.01%
빛 (4500 λ ± 500 λ -10 일)	이량체 생성 0.01%

[0412]

[0413] 제형화 실시예 D. 롤러 압축 공정에 의한 정제의 생산 (Rx4)

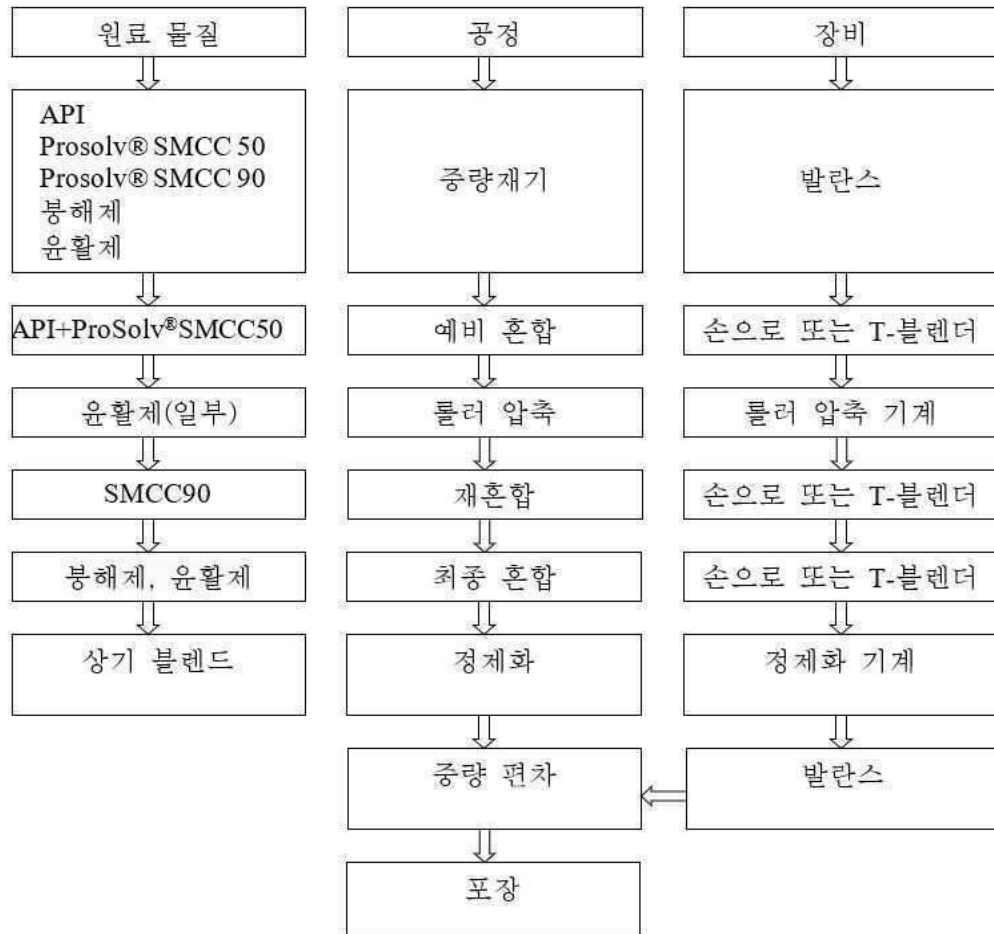
[0414] 화합물 1, 말레산염을 함유하는 정제는 롤러 압축 공정에 의해 제조된다. 상기 정제의 최종 조성물은 표 D1에 나타나 있다. 상기 공정에 대한 동선도는 도표 D에 나와 있고 상기 공정에 대한 자세한 사항은 하기에 기재되어 있다.

[0415] 표 D1: 롤러 압축 정제의 조성물 (Rx4)

성분	Rx4	
	용량 (정제 당)	용량 (444 정제)
예비 혼합 (롤러 압축)		
API / API 말레산	25.00 mg/32.80 mg	14.58 g
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 50	21.90 mg	9.74 g
스테아릴푸마르산나트륨	1.50 mg	0.67g
재혼합		
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90	89.30 mg	40.2 g
정제 제조		
Vivasol <sup>®</sup>		
크로스카멜로오스 나트륨	3.00 mg	1.4 g
스테아릴푸마르산나트륨	1.50 mg	0.7 g
캡슐 중량	150 mg	—
배치 중량	—	66.70 g

[0416]

[0417] 도표 D: 롤러 압축 공정에 의한, 화합물 1, 말레염을 함유하는 정제의 생산을 위한 흐름도



[0418]

[0419] 조성물 Rx4의 제조.

[0420] N-(3-(2-(3-플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드의 결정형 I, 말레산염 (14.58 g;  $D(v, 0.9) \leq 85 \mu\text{m}$ ) 및 흡착제 Prosol<sup>®</sup> SMCC 50은 (9.74 g) 예비 혼합 / 롤러 압축 공정에서 혼합되었고 상기 생성된 혼합물은 재혼합 공정에 의해 Prosol<sup>®</sup> SMCC 90와 (40.2 g) 함께 혼합되어 조성물 D1을 얻었다. 조성물 D1, Vivasol<sup>®</sup> 크로스카멜로오스 나트륨 (1.4 g), 및 스테아릴푸마르산나트륨은 (0.7 g) 혼합되고 최종 혼합하여 최종 분말을 생성시키고, 이는 정제를 (조성물 Rx4) 생산하는데 사용되었다. 상기 최종 분말에 대한 특성은 표 D2에 나타나 있으며, 조성물 Rx4에 대한 용해 및 안정성 연구 결과는 표 D3에 보고되어 있다.

[0421] 표 D2.

최종 분말	특성
벌크 밀도	0.38 g/mL
탭 밀도	0.56 g/mL
카르 지수	32.1
안식각	42.2°

[0422]

[0423] 표 D3.

Rx4	특성
용해 (매질: 방법)	97% (매질, 0.1 N HCl; 바스켓 방법, 100 rpm)
열 (60 °C-10 일)	이량체 생성 0.20%
습도 (75% RH-10 일)	이량체 생성 0.05%
빛 (4500 λ ± 500 λ -10 일)	이량체 생성 0.06%

[0424]

[0425] 상기 약학 조성물 Rx1-Rx4는 구조식 (I)의 화합물 또는 화합물 1의 유리 염기 당량 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 또는 200 mg을 사용하여 제조될 수 있고, 상기 나머지 성분의 양은 적당하게 조정되어 Rx1-Rx4에서와 같은 비율로 있다. 다른 구체예에서, 상기 성분은 동일하지만 낮은 이량체 생성을 유지하기 위해 상기 비율은 필요에 따라 조정된다.

[0426] 제형화 실시예 E: 안정성 시험

[0427] 조성물 Rx1-Rx4는 18개월간 25 ± 2 ° C에서 60% (± 5%)의 상대습도에서 장기 안정성 시험을 통해 연구되었다. 안정성 시험은 본 발명에 기재된 방법을 사용하여 제조된 고체 경구 제형이 한정된 이량체 생성을 나타냄을 나타내었다. (표 E)

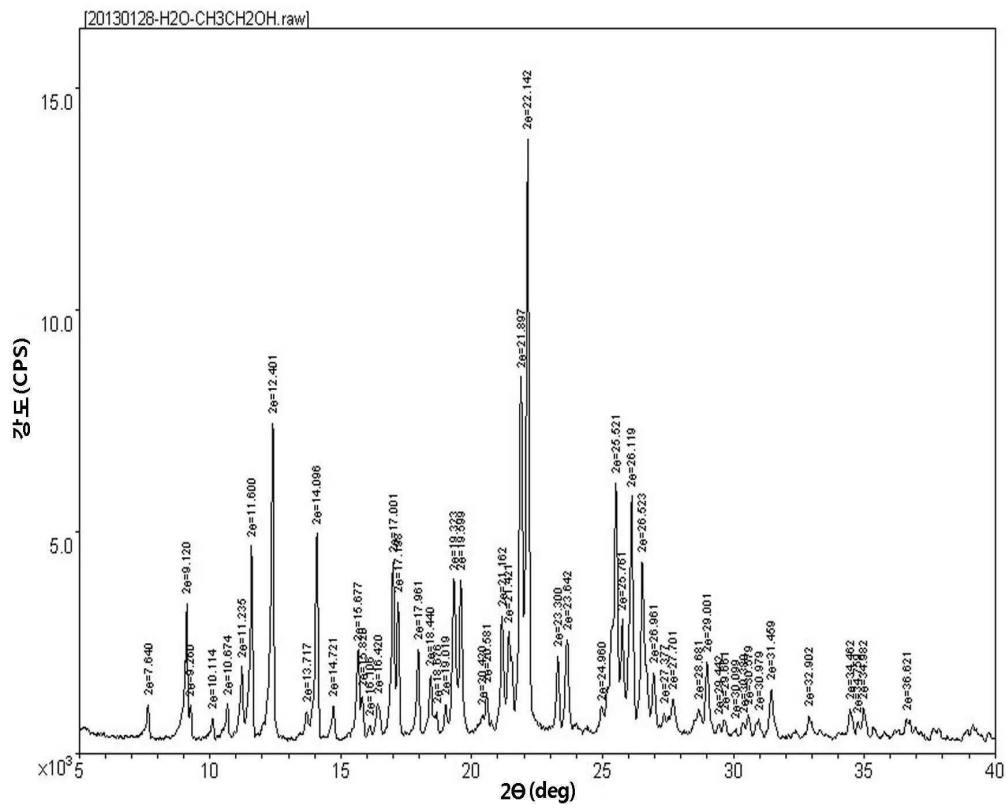
[0428] 표 E.

조성물	18개월 후 검출된 이량체
Rx1	0.02%
Rx2	0.25%
Rx3	0.09%
Rx4	0.24%

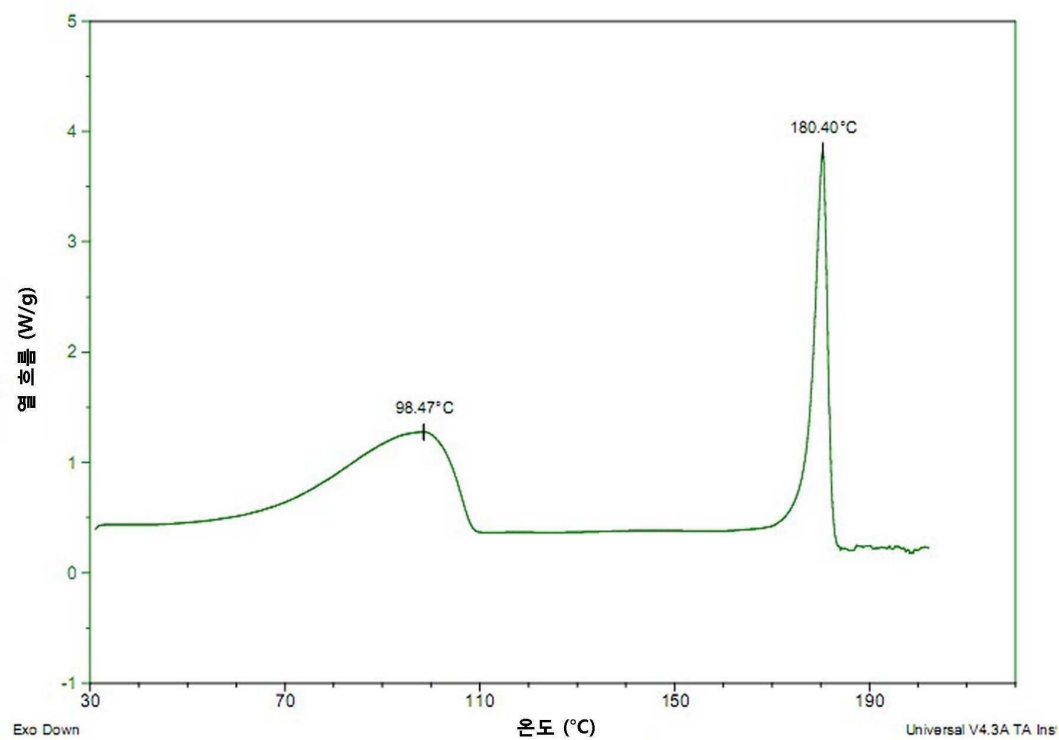
[0429]

도면

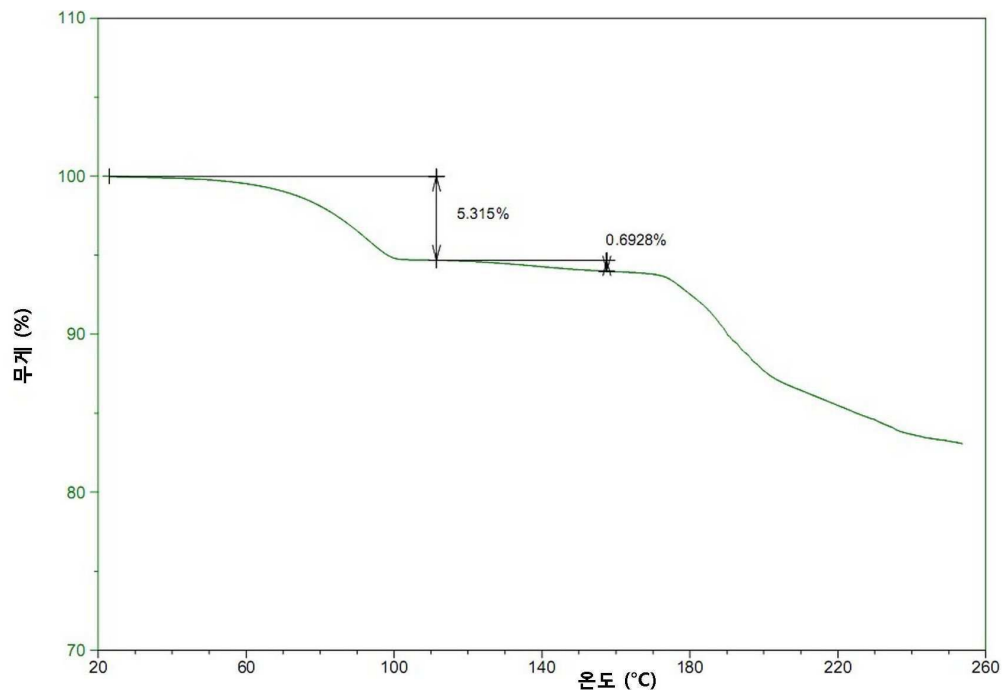
도면1



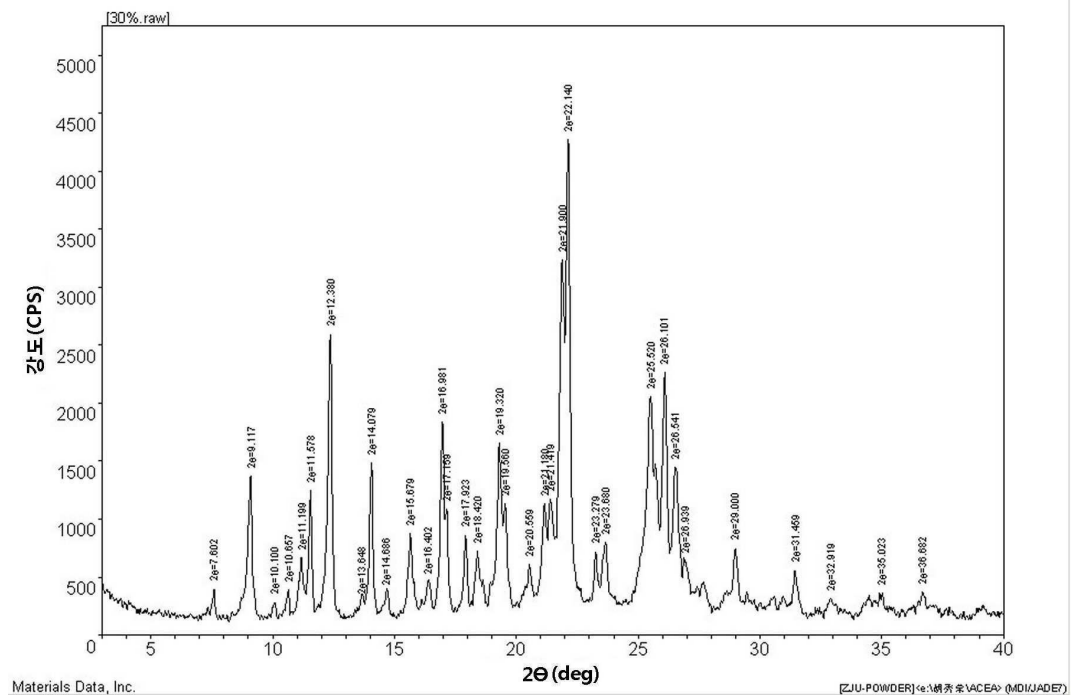
도면2



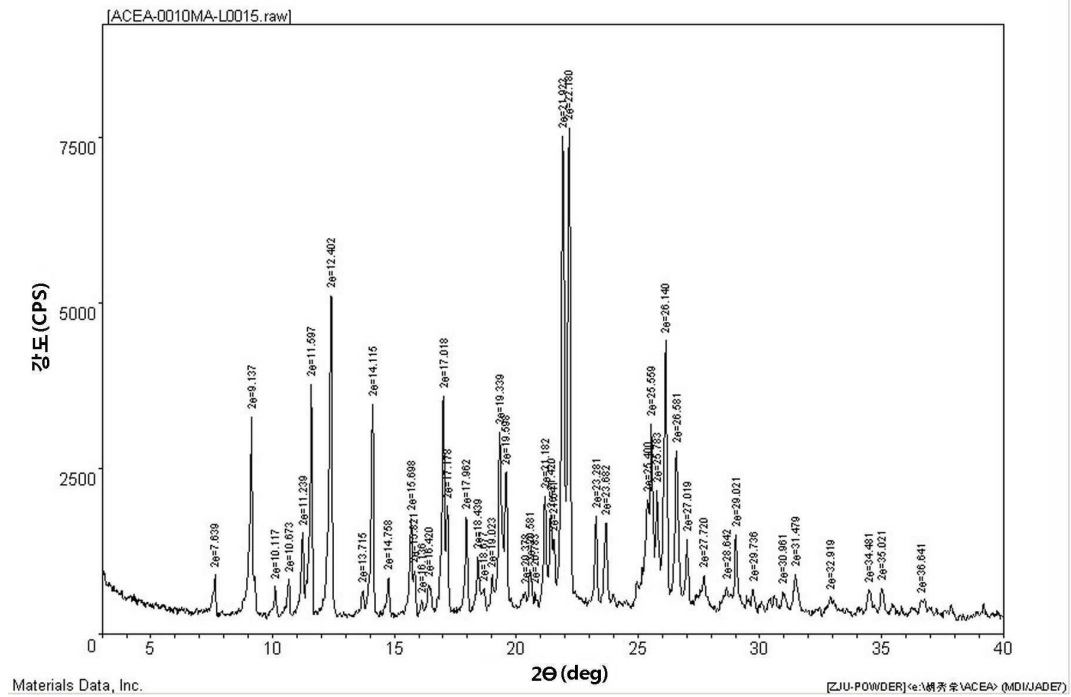
도면3



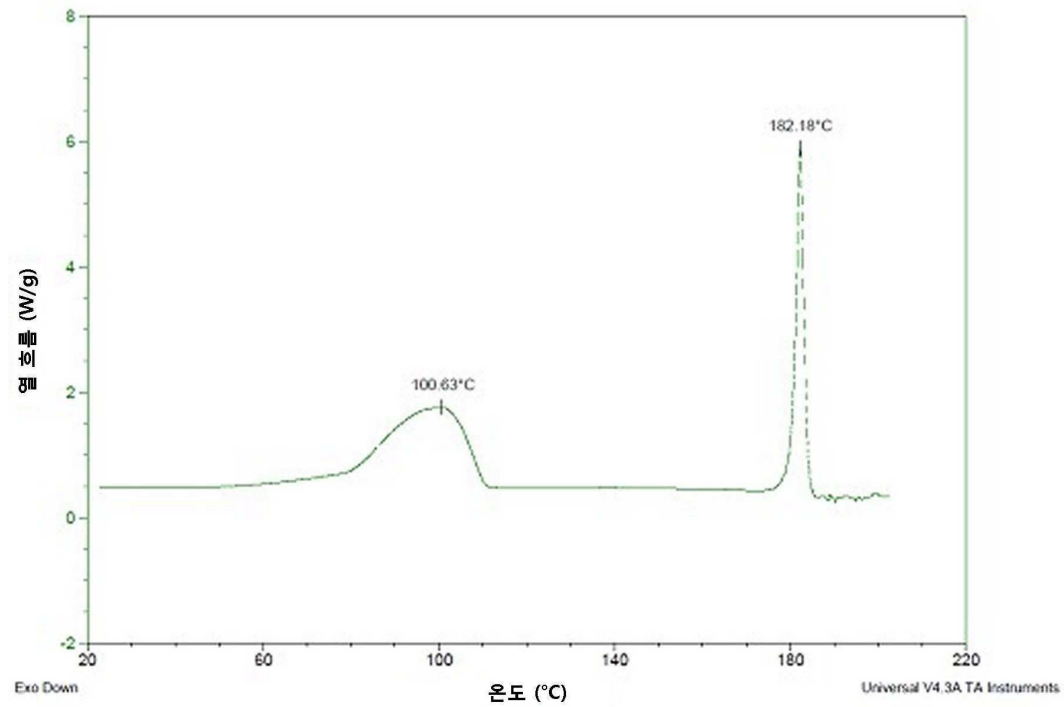
도면4



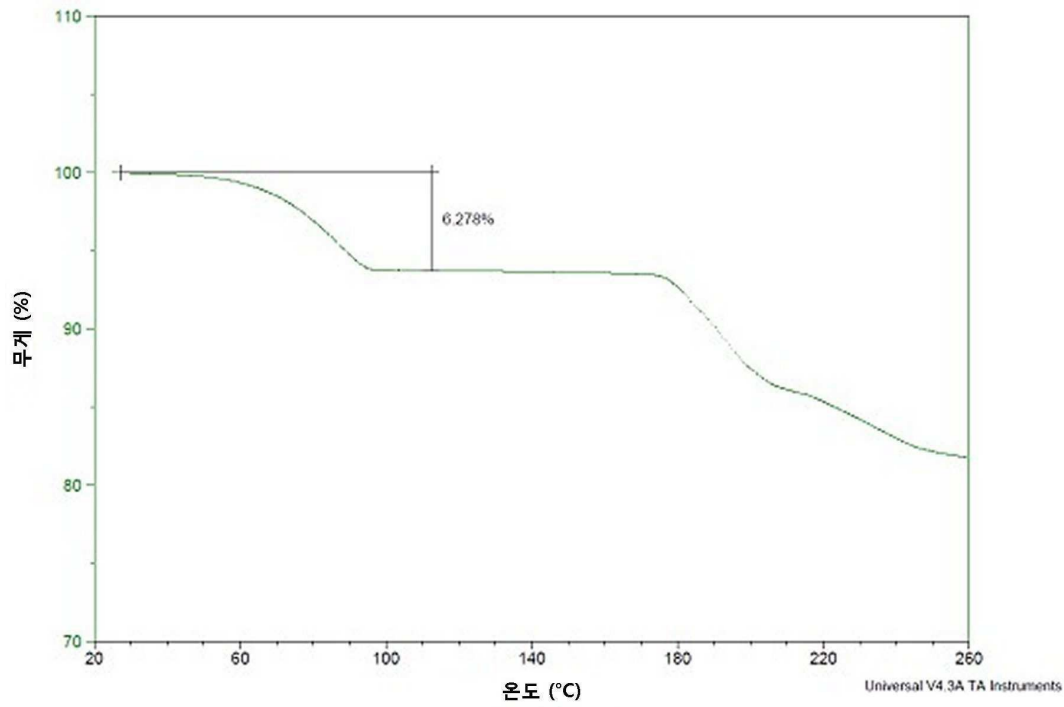
도면5



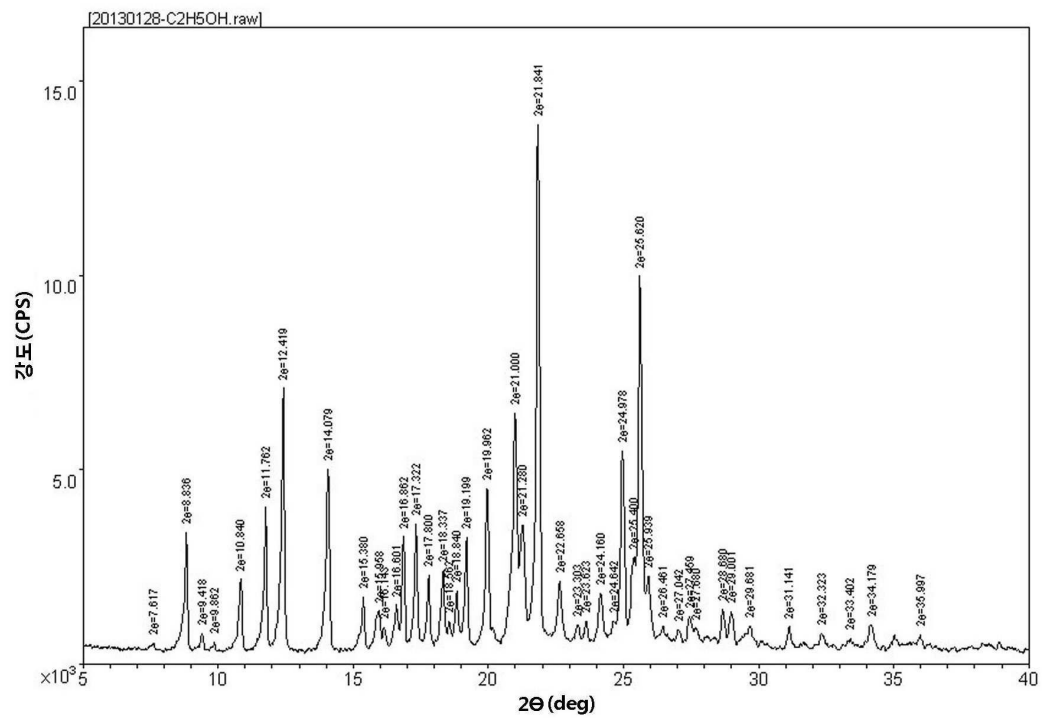
도면6



도면7

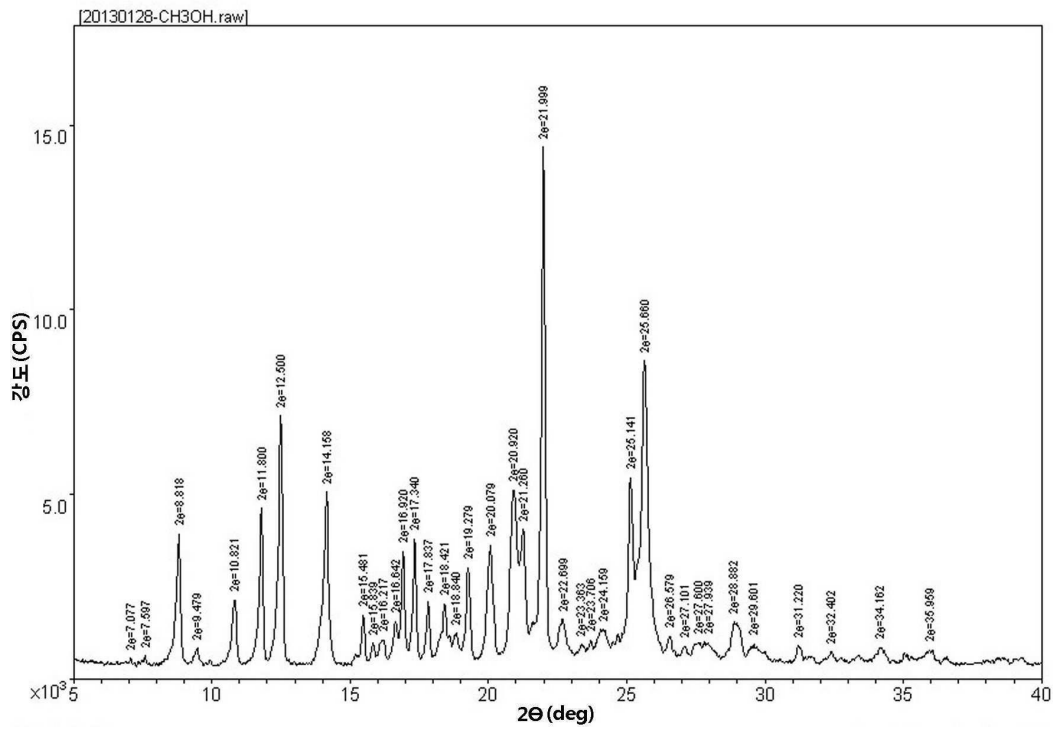


도면8

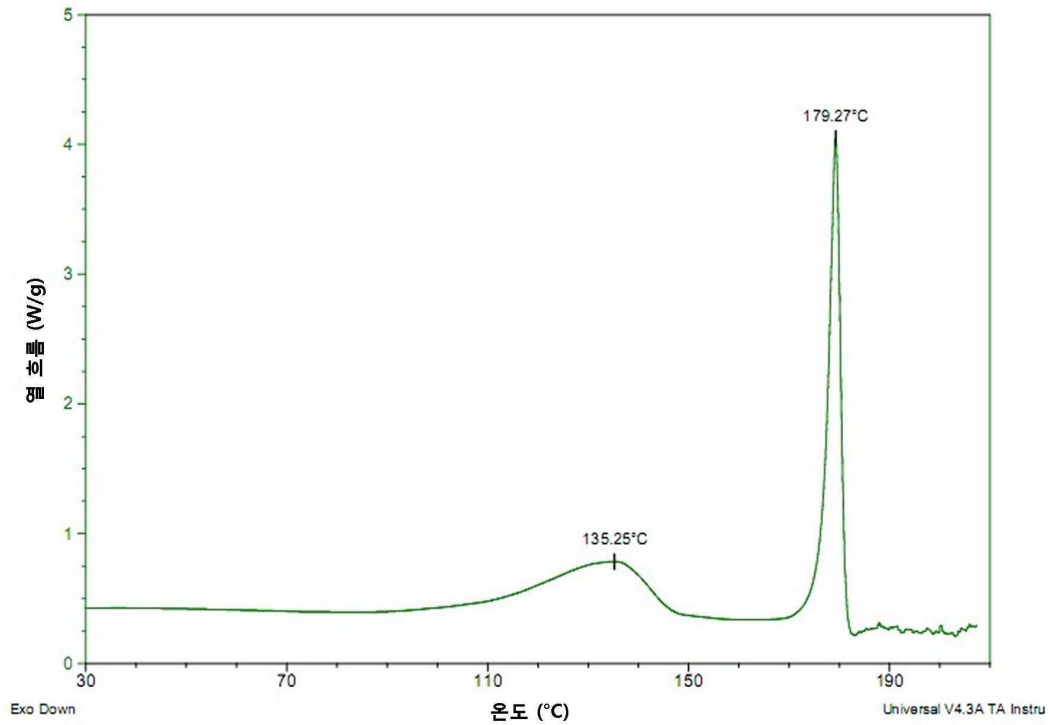




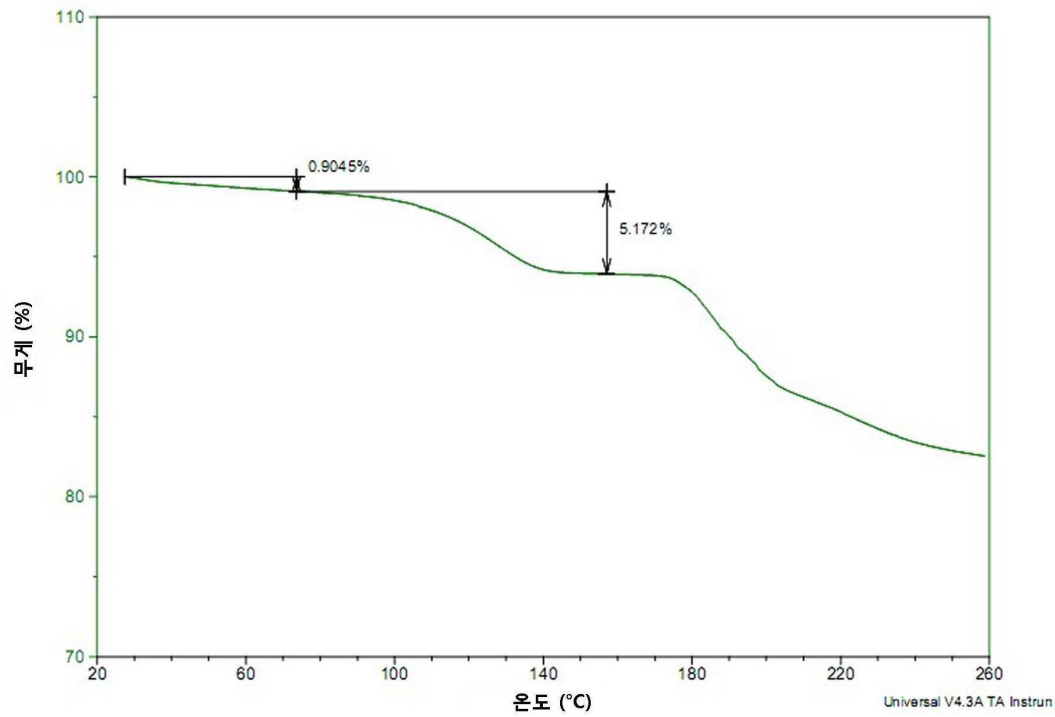
도면9



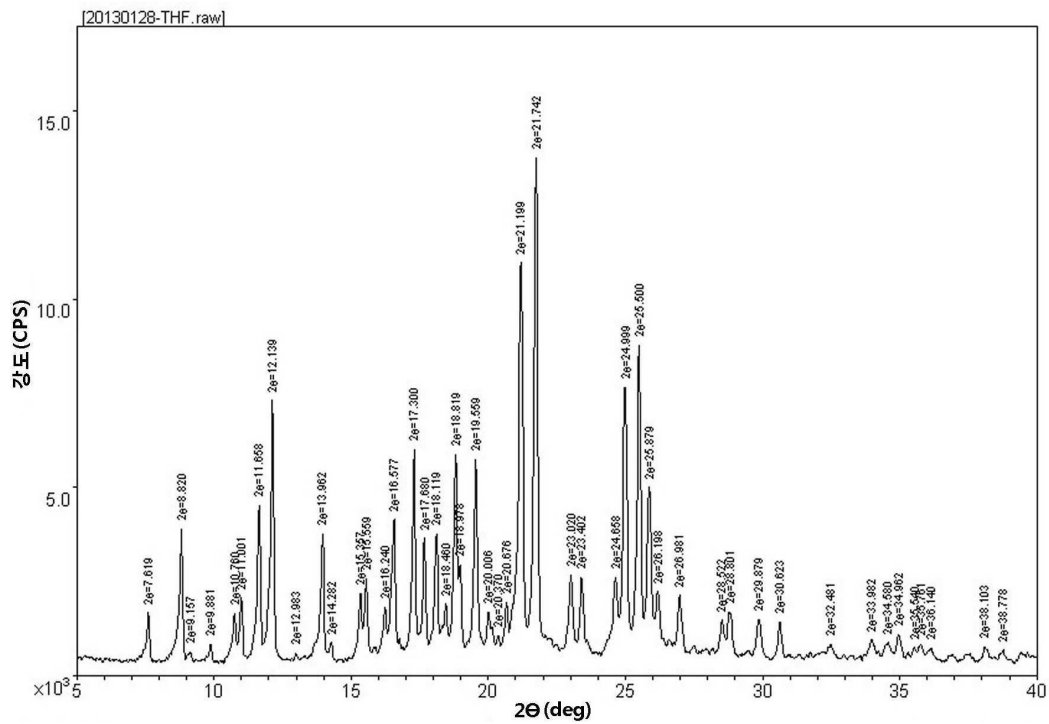
도면10



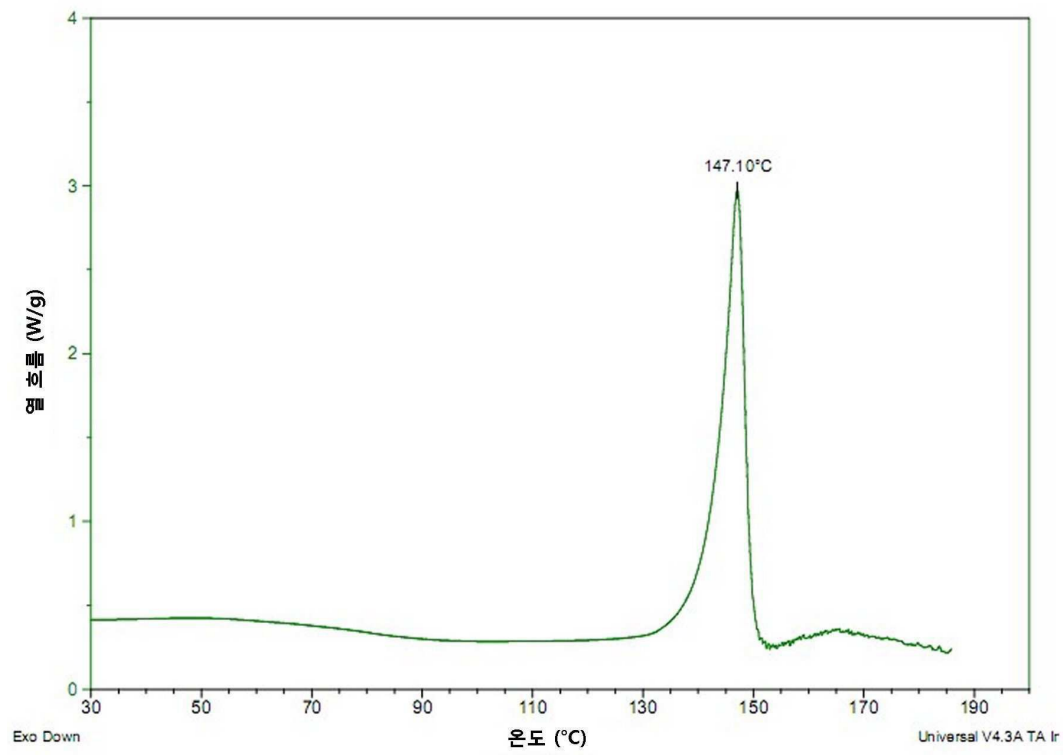
도면11



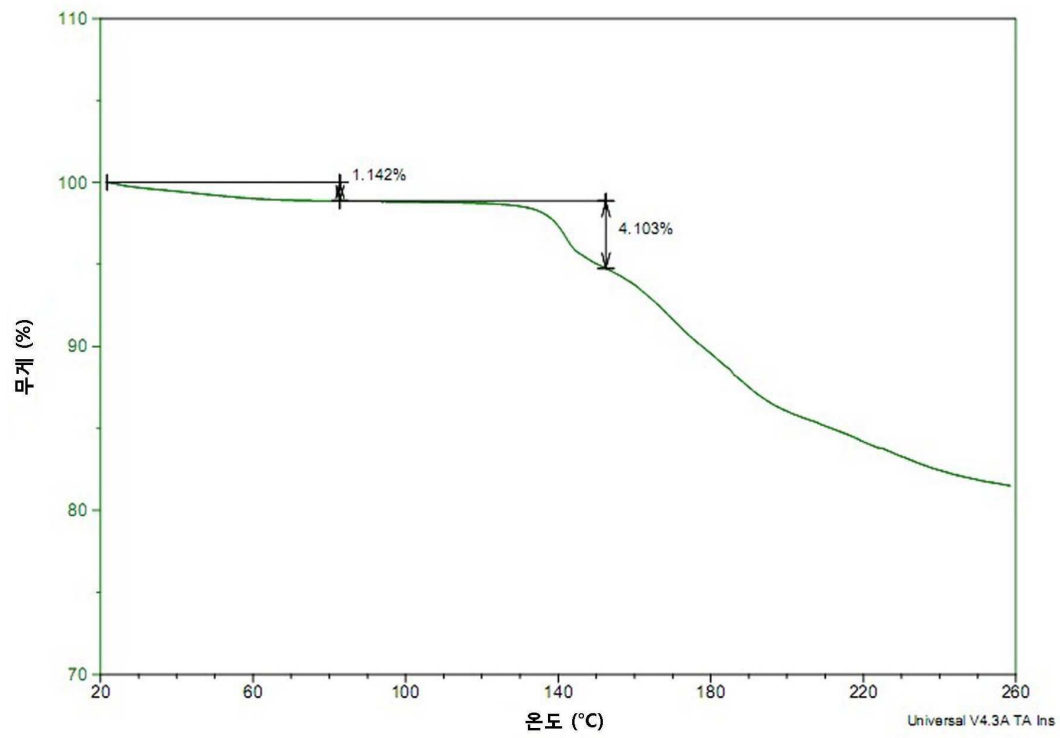
도면12



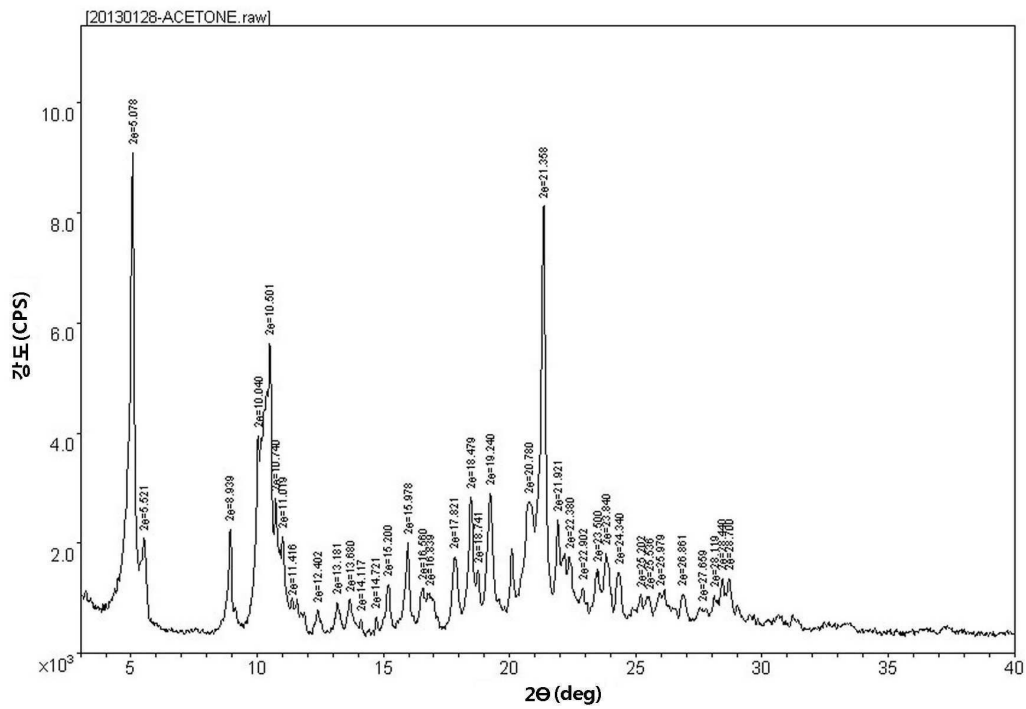
도면13



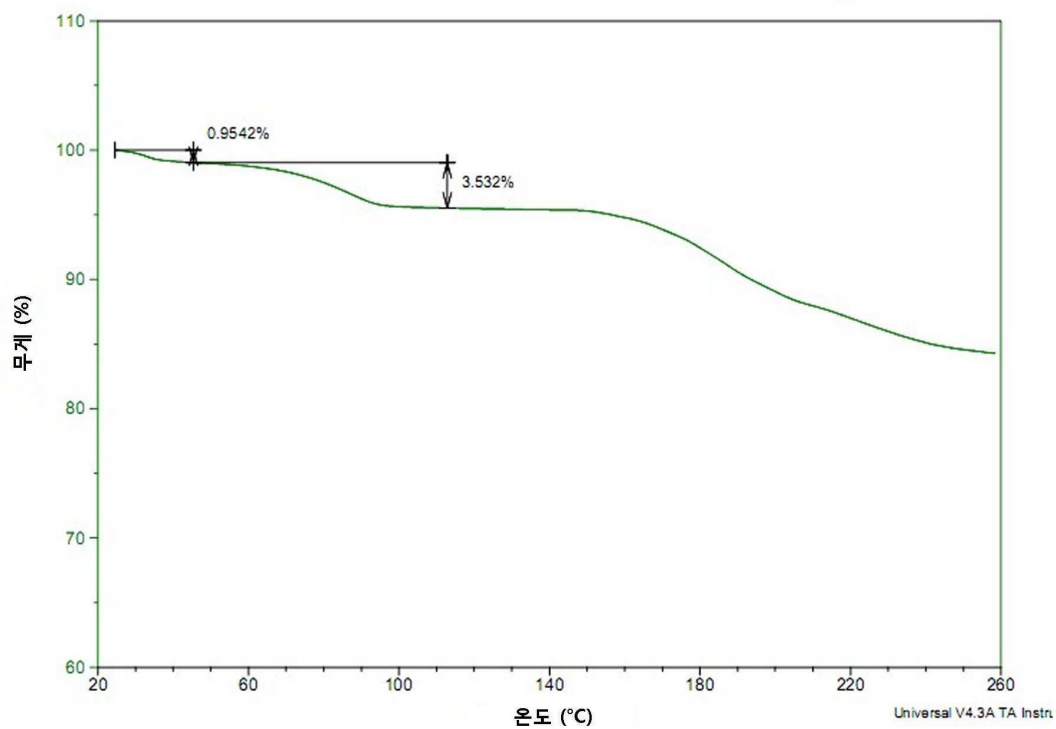
도면14



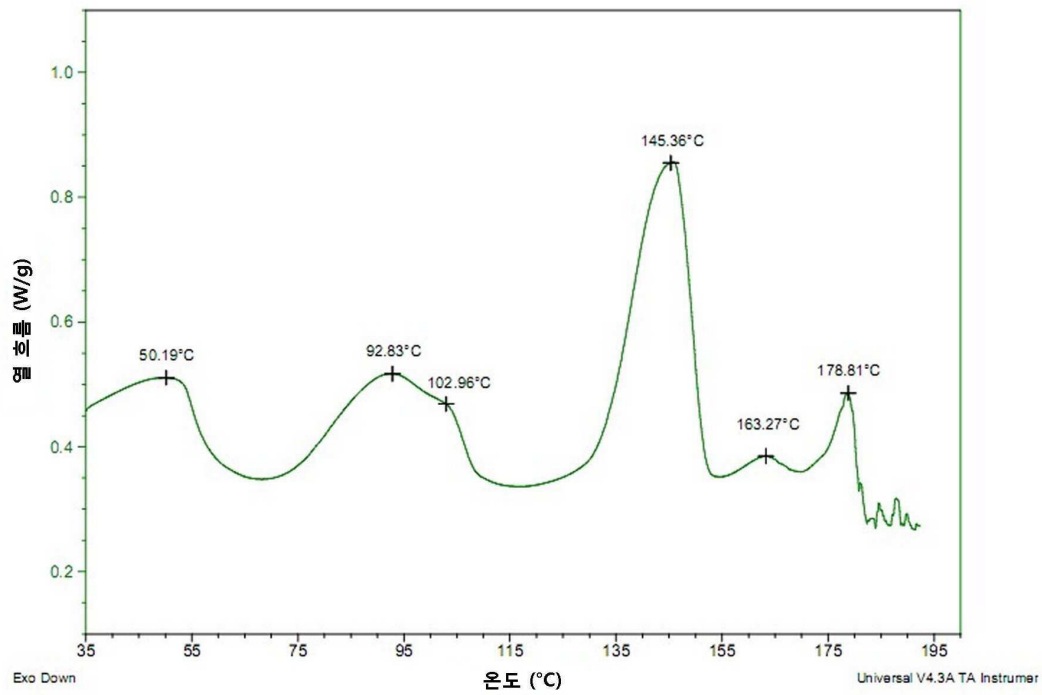
도면15



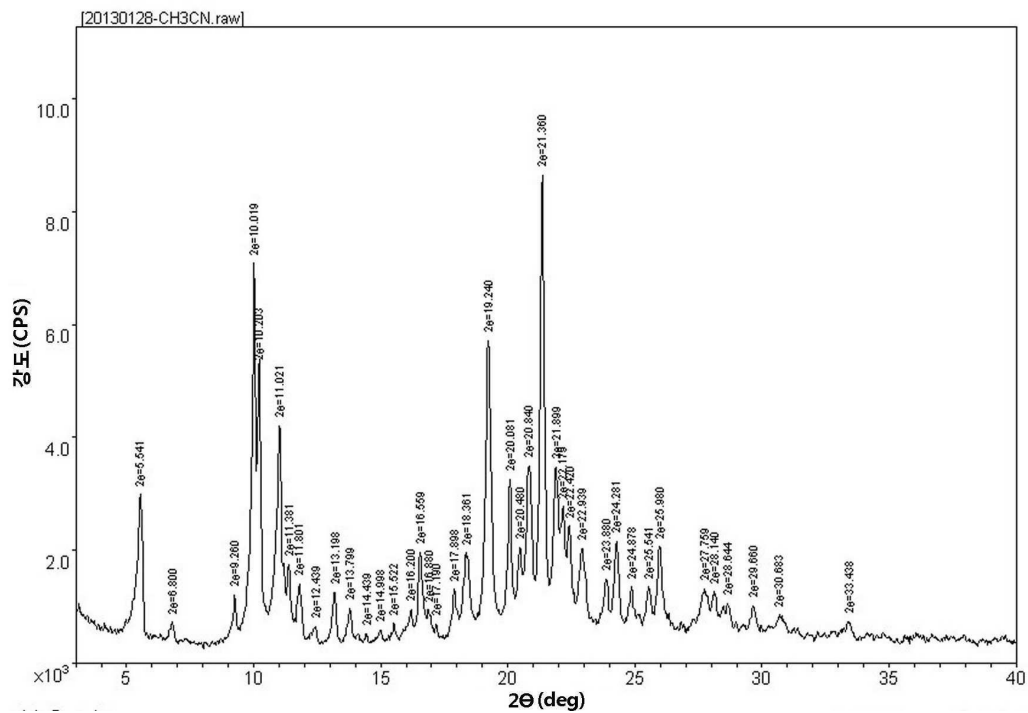
도면16



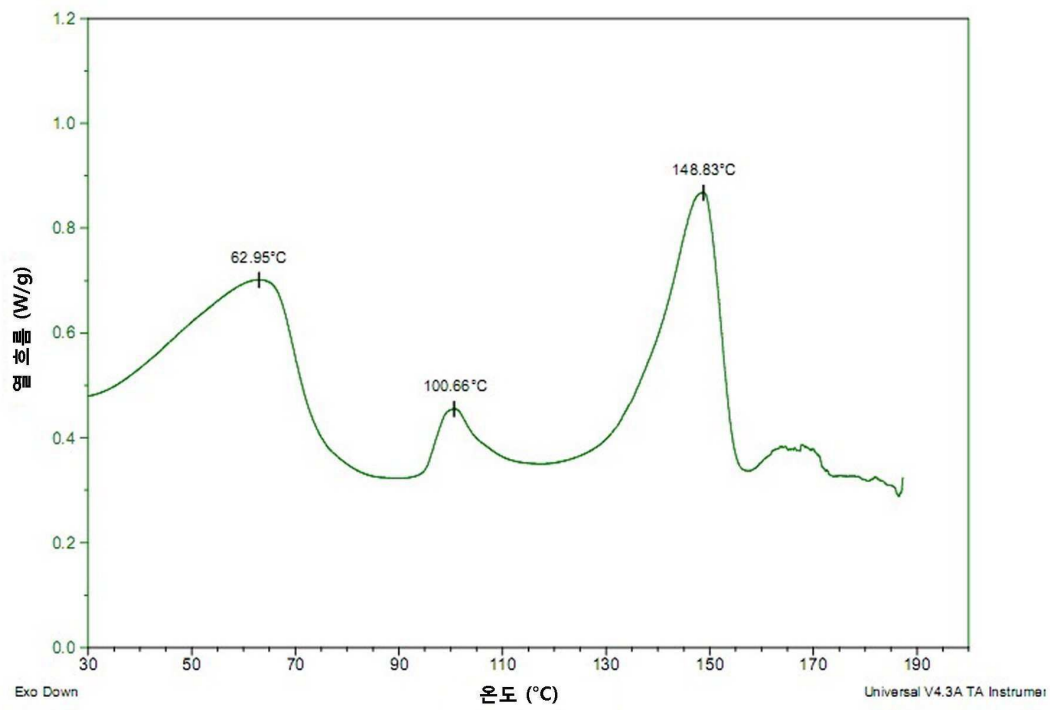
도면17



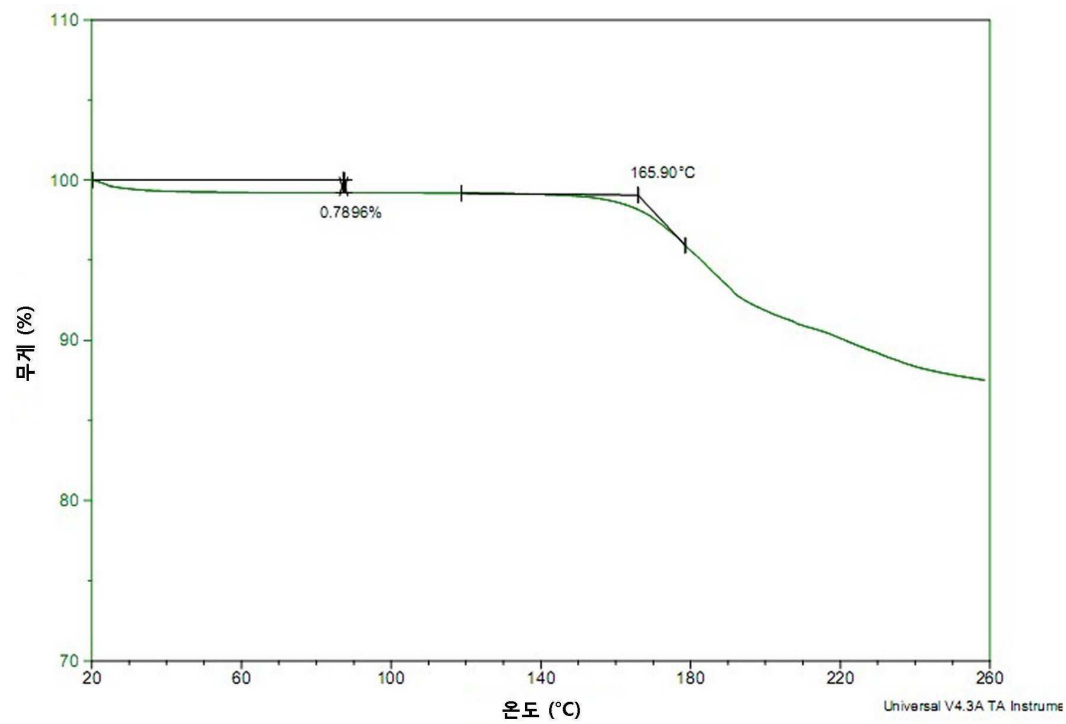
도면18



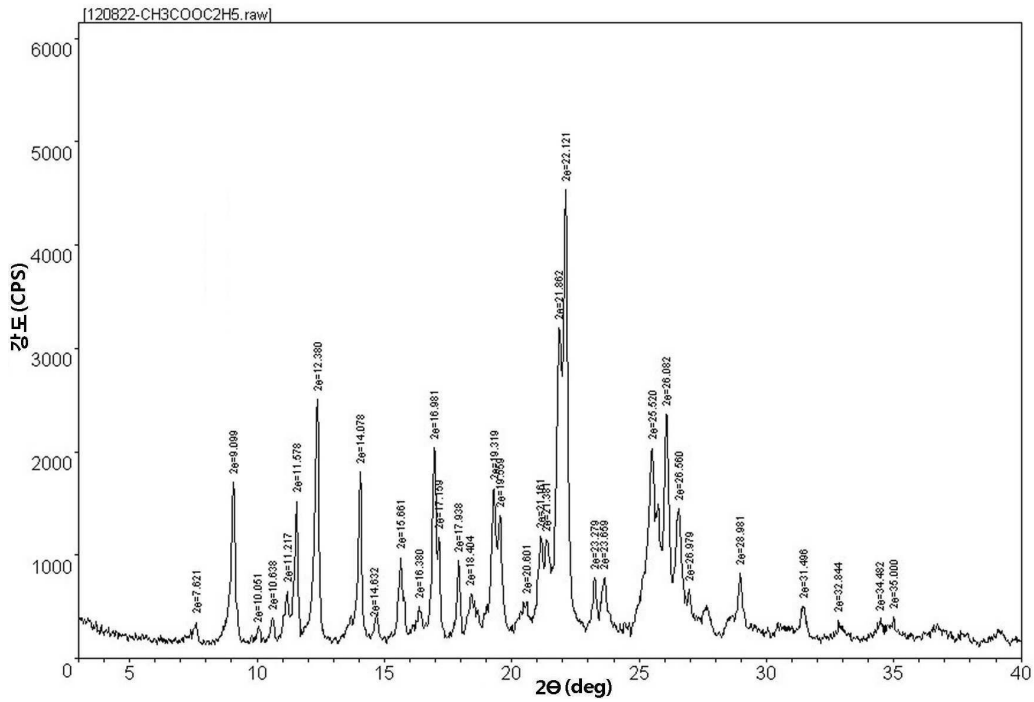
도면19



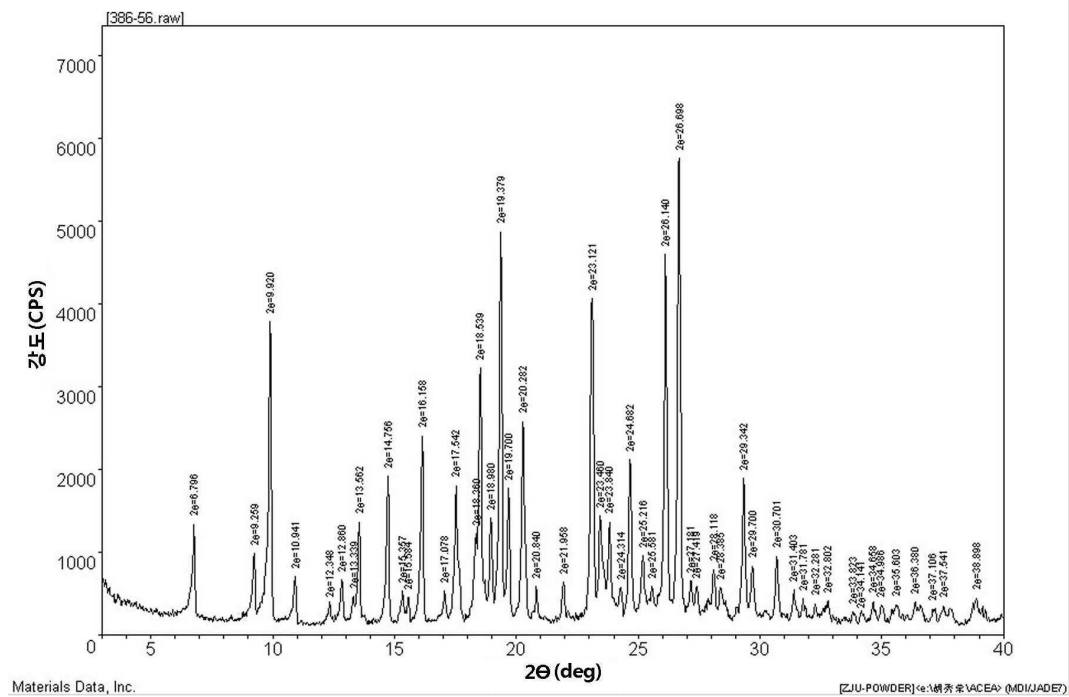
도면20



도면21

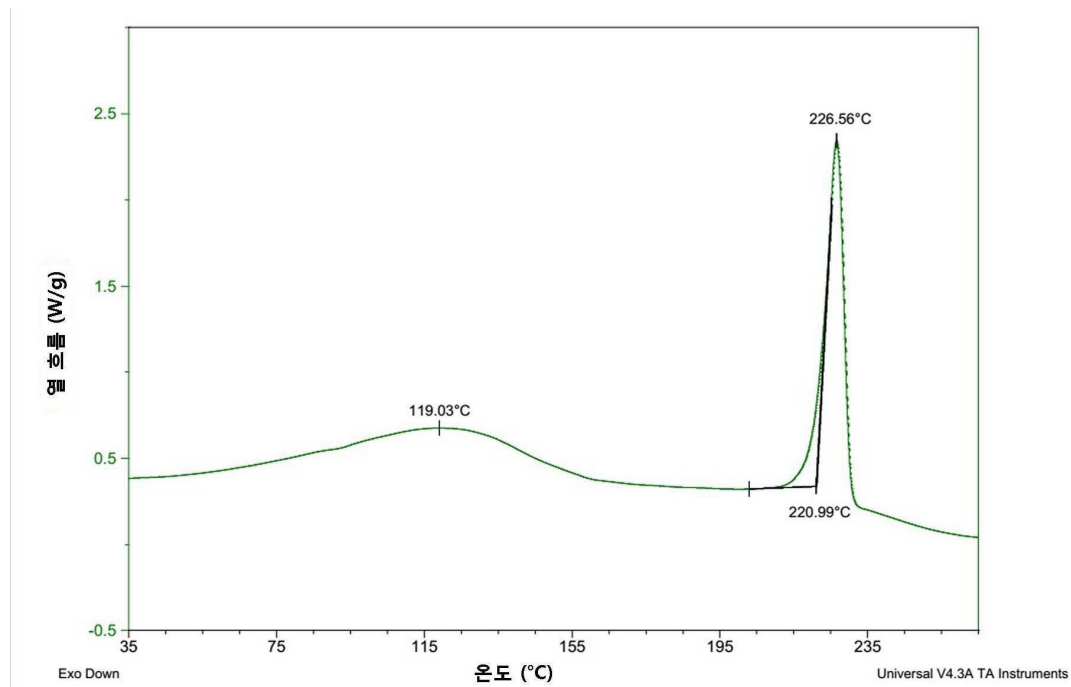


도면22

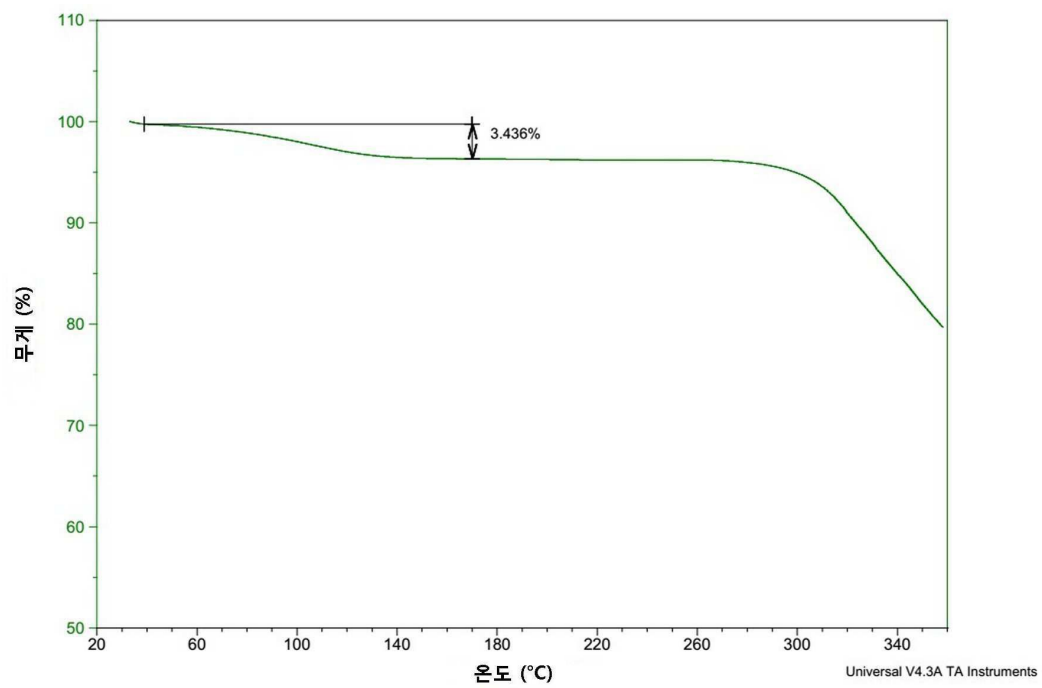




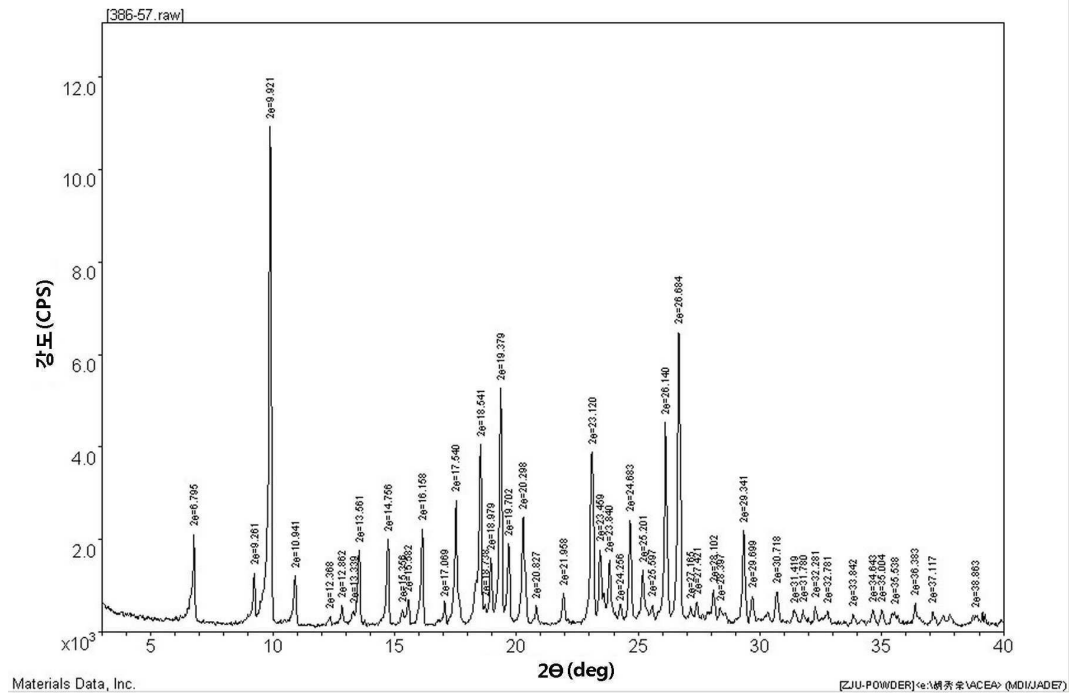
도면23



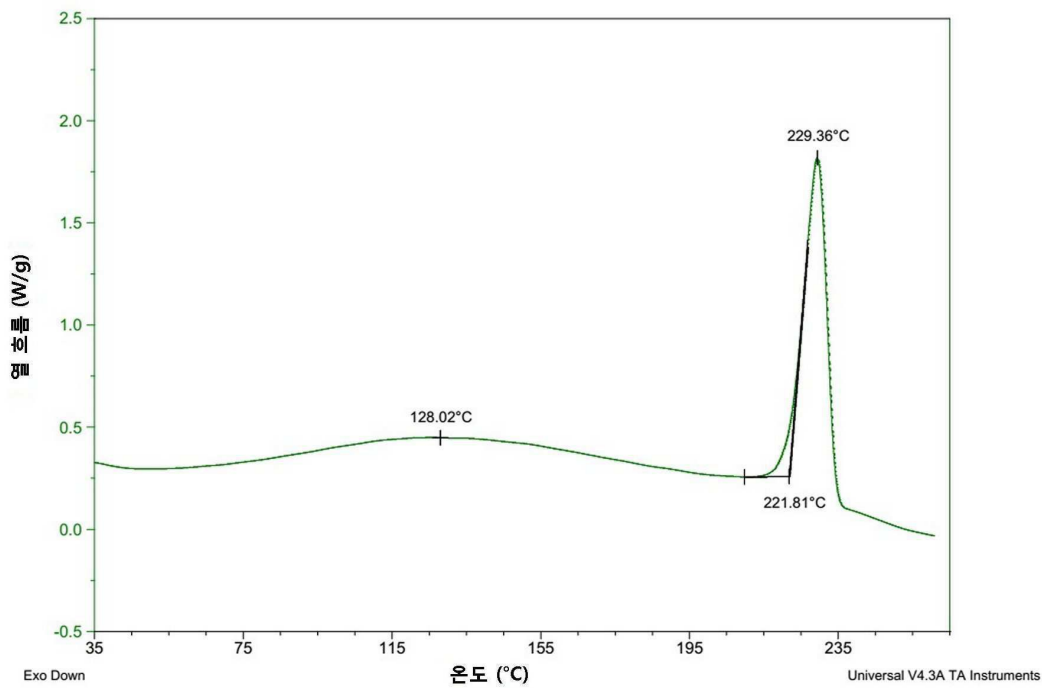
도면24



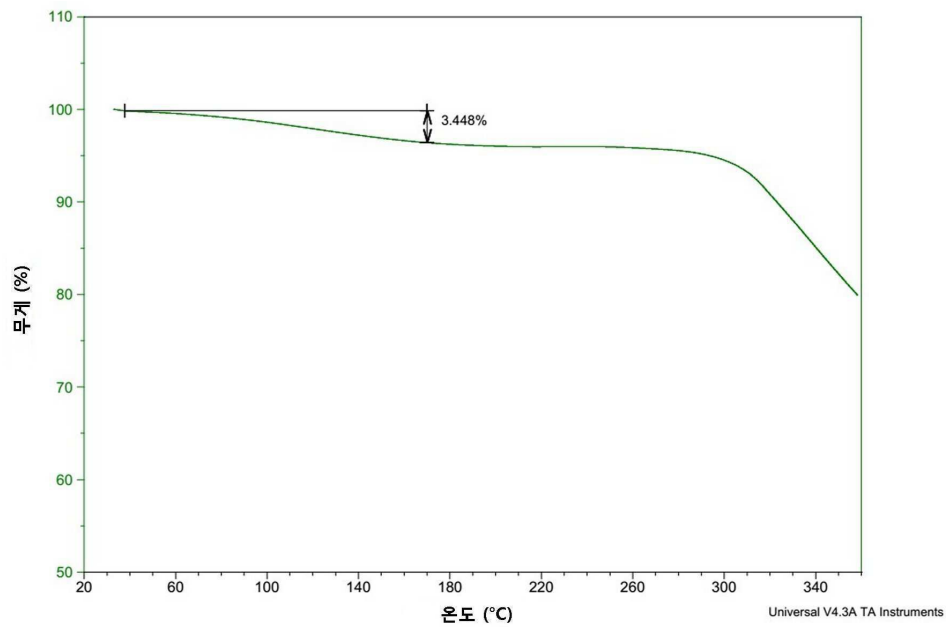
도면25



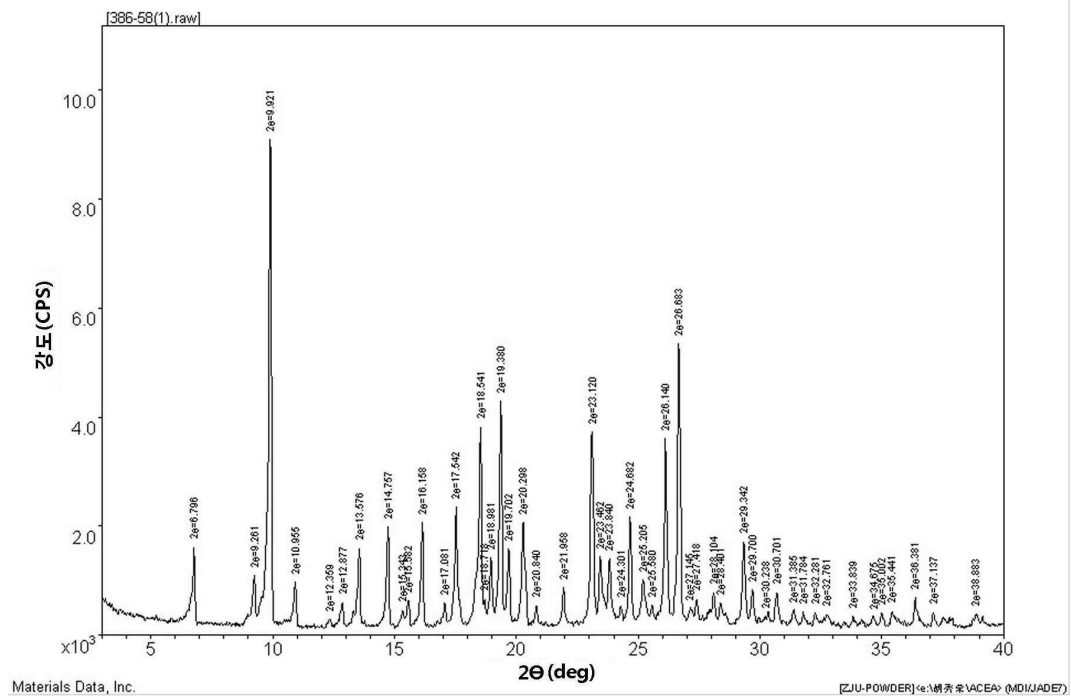
도면26



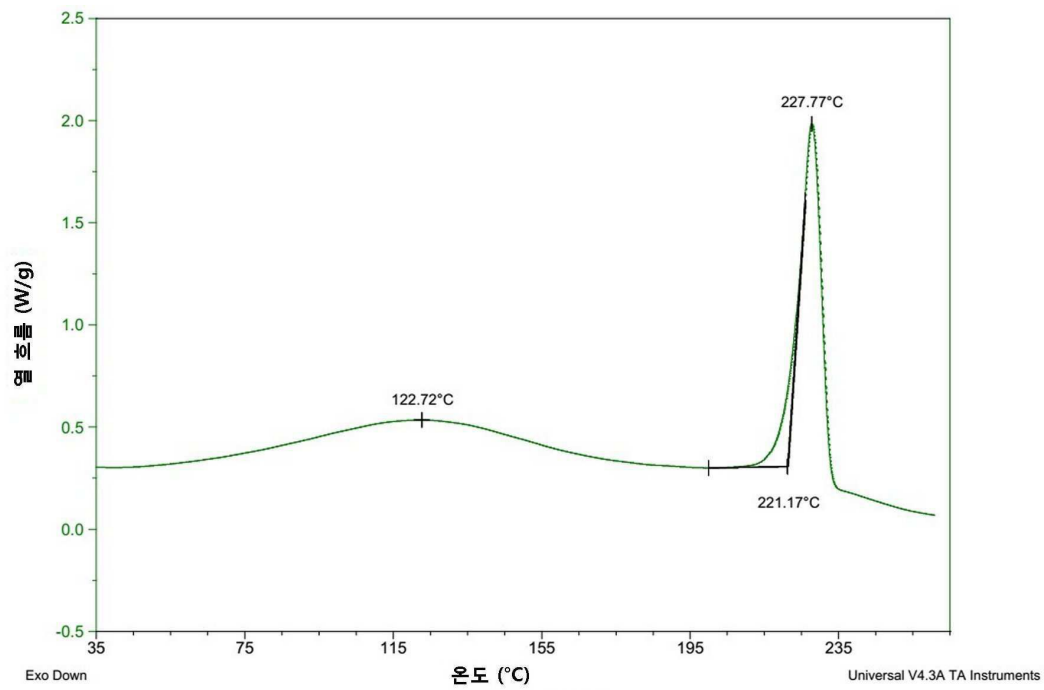
도면27



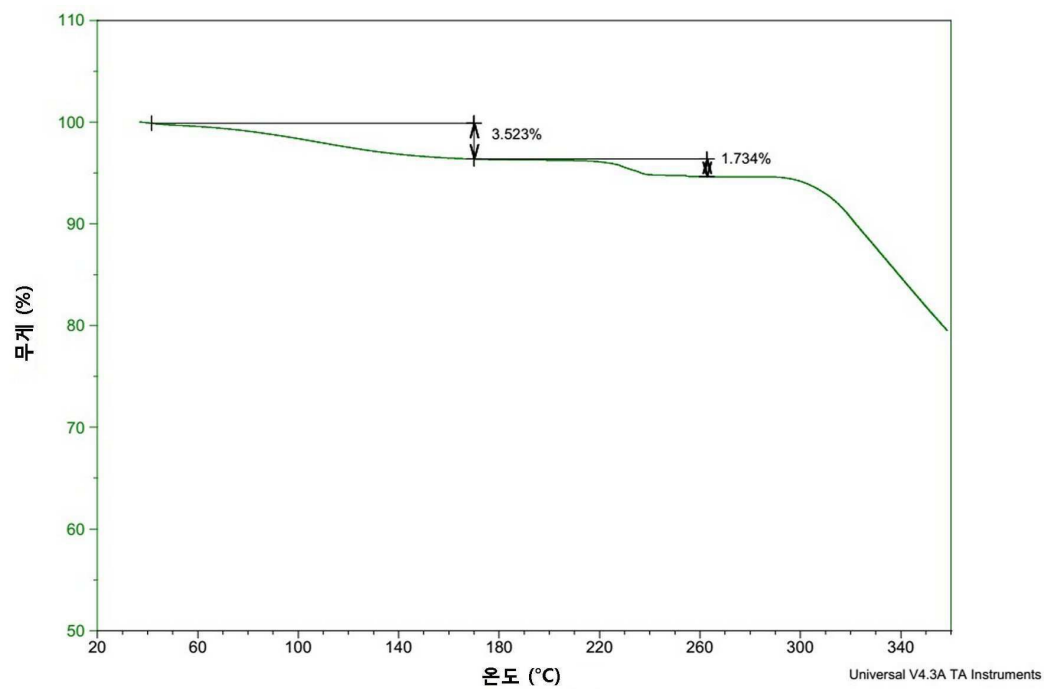
도면28



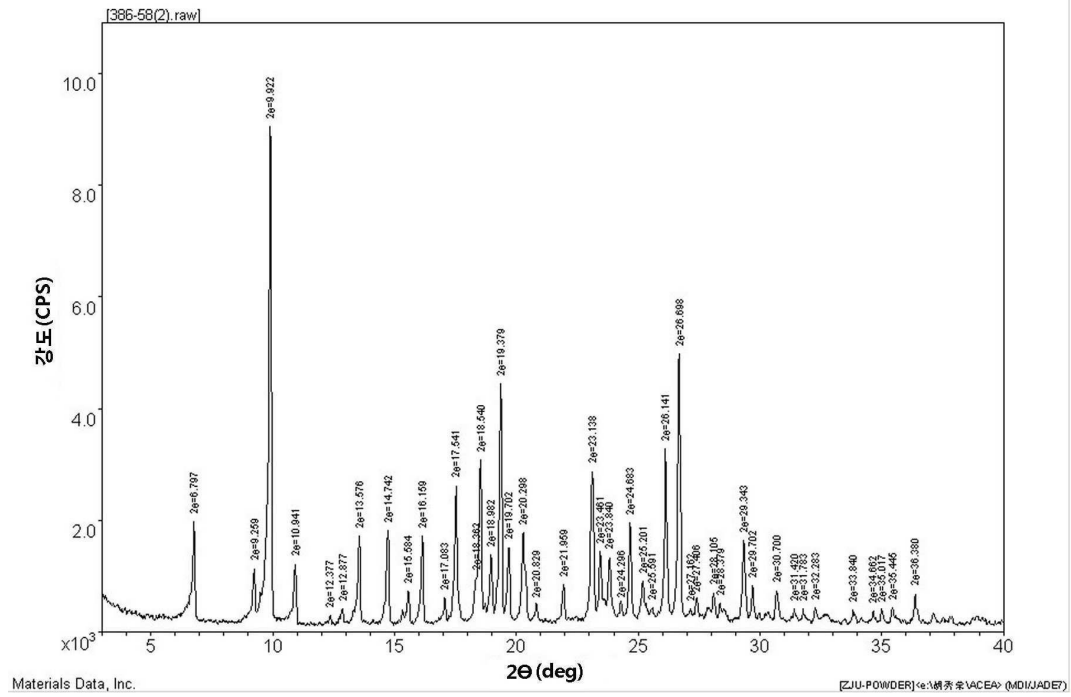
도면29



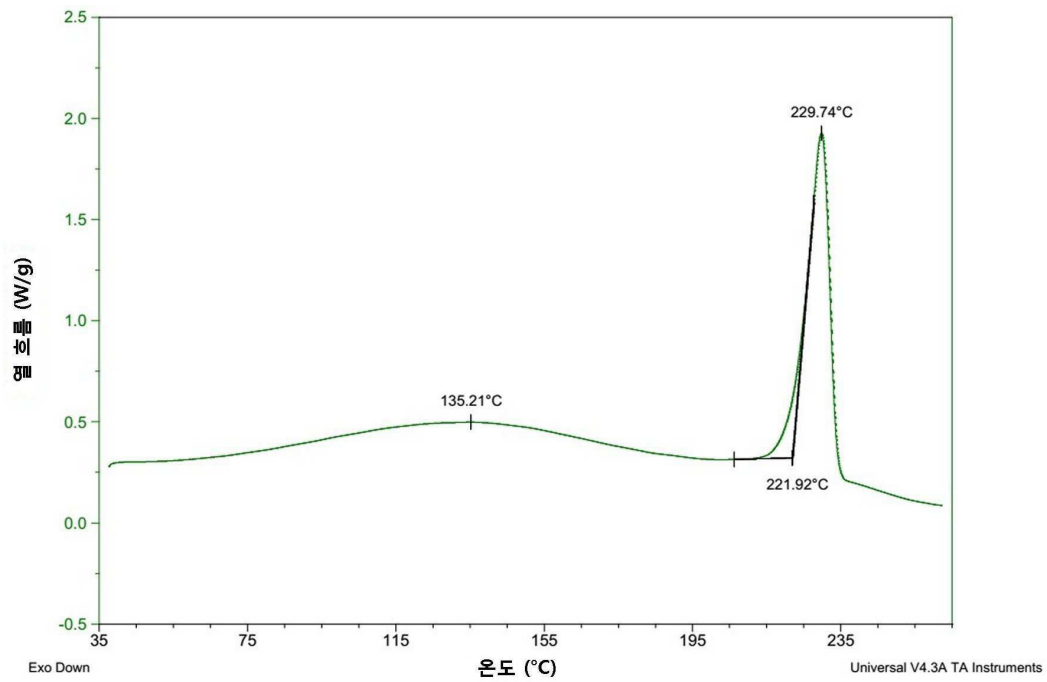
도면30



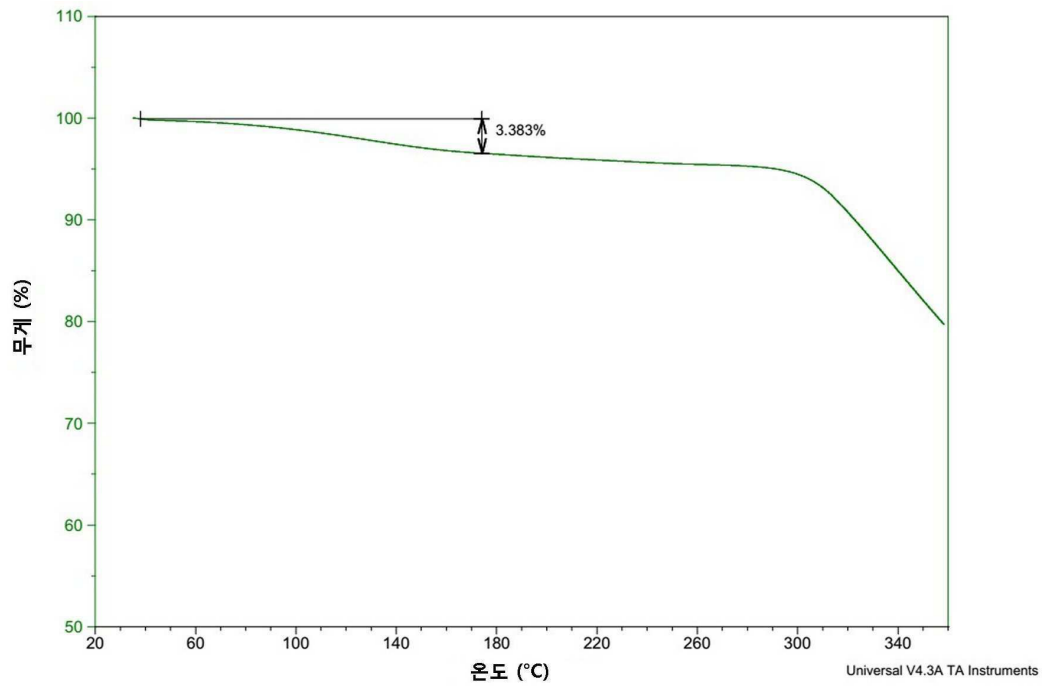
도면31



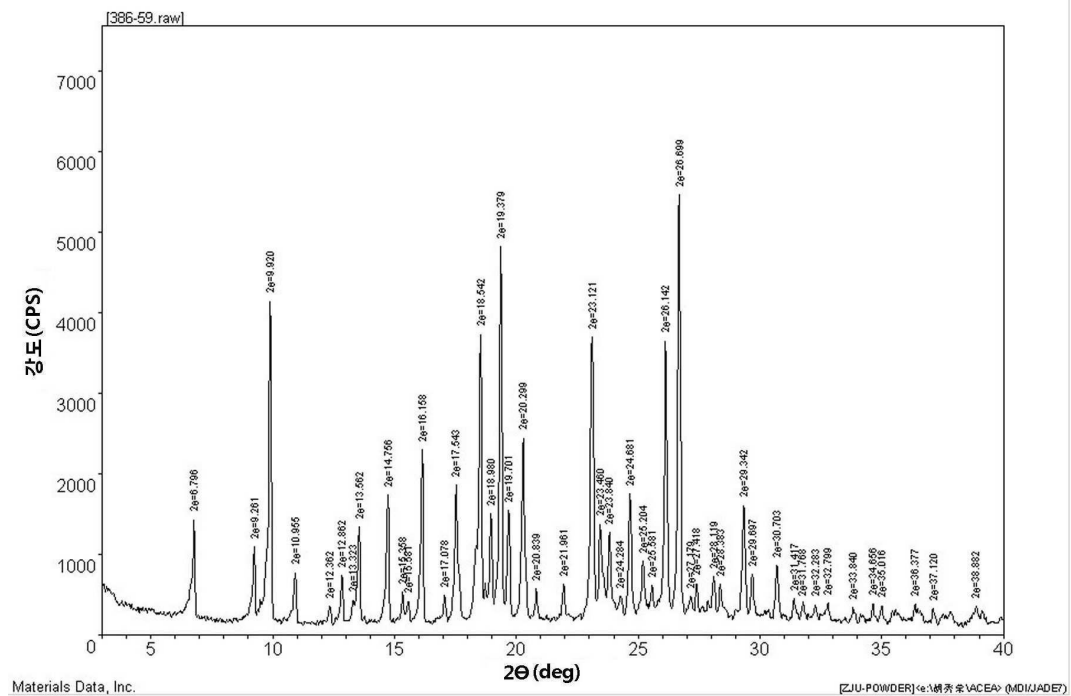
도면32



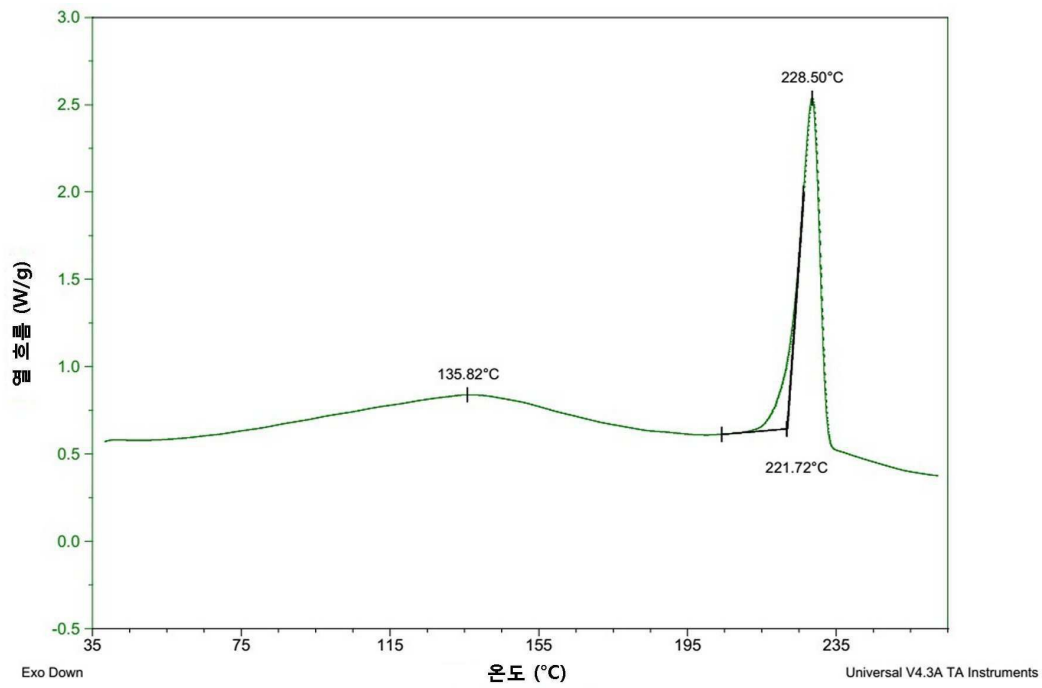
도면33



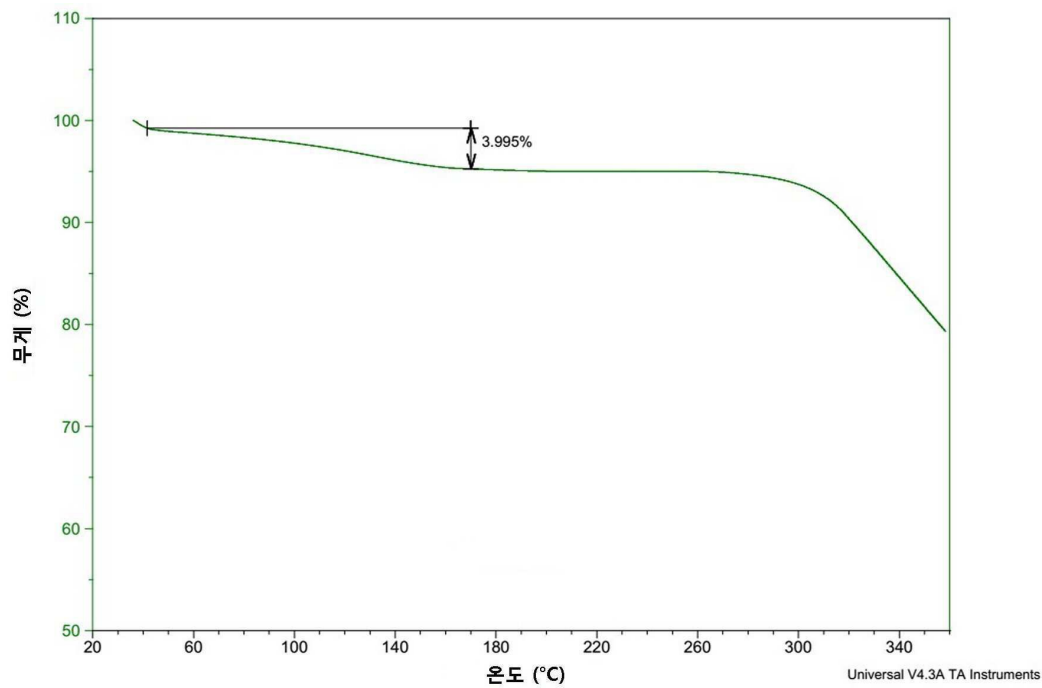
도면34



도면35

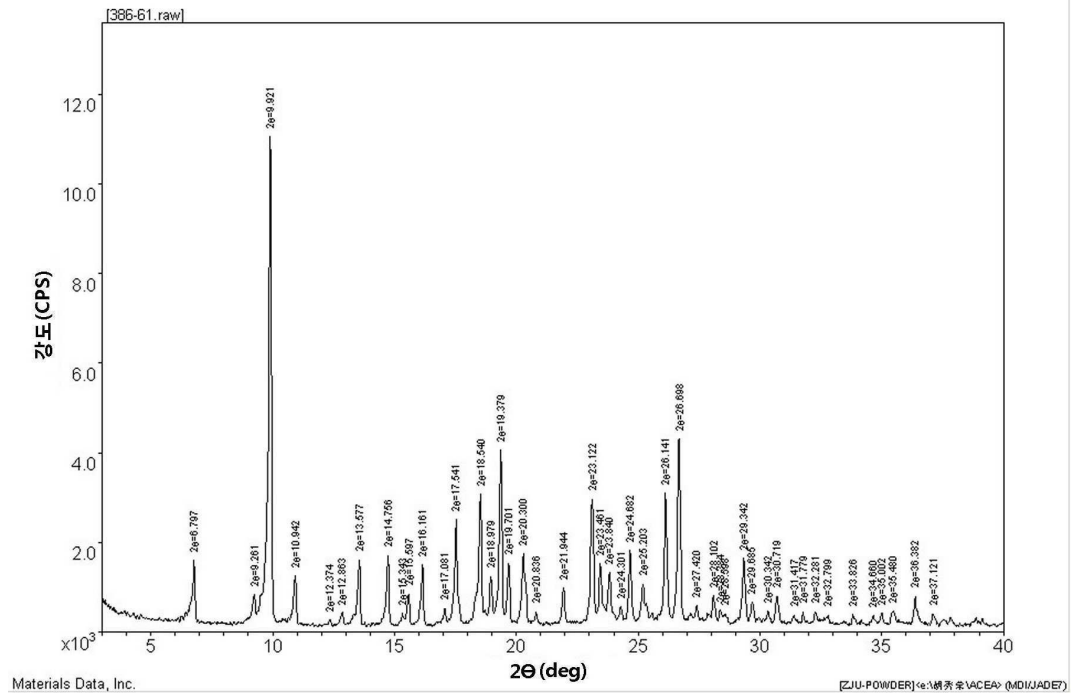


도면36

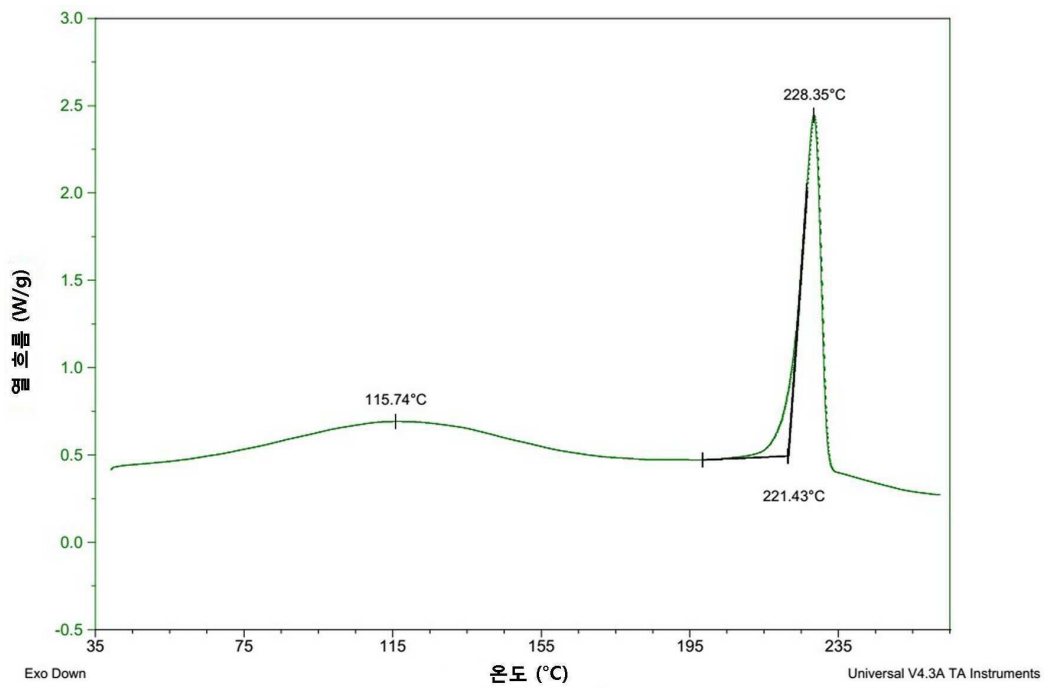




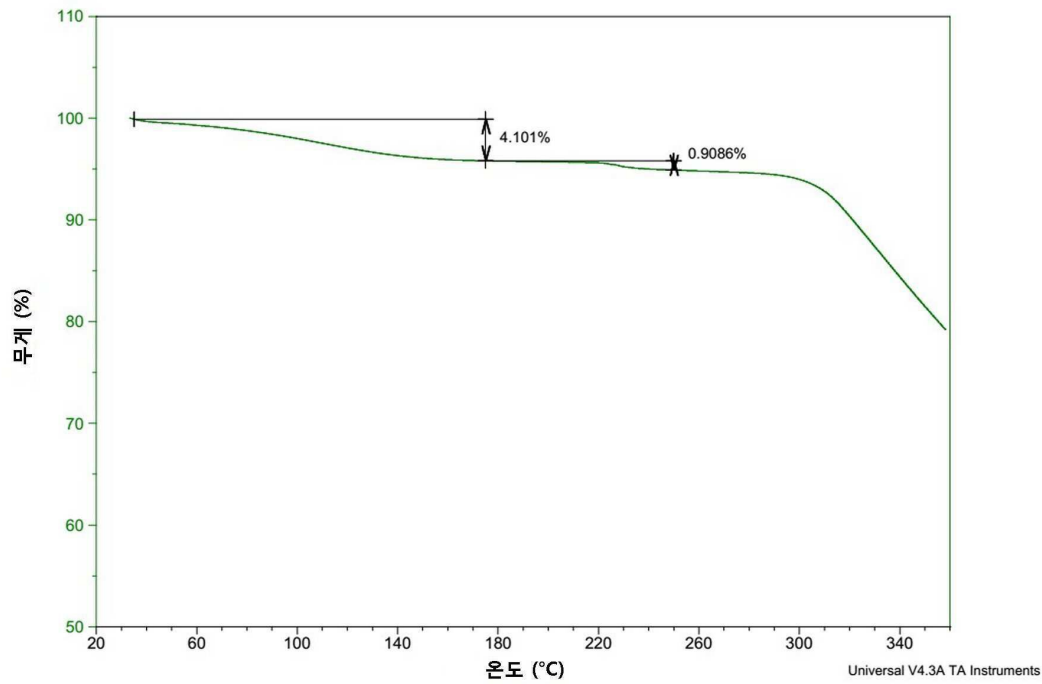
도면37



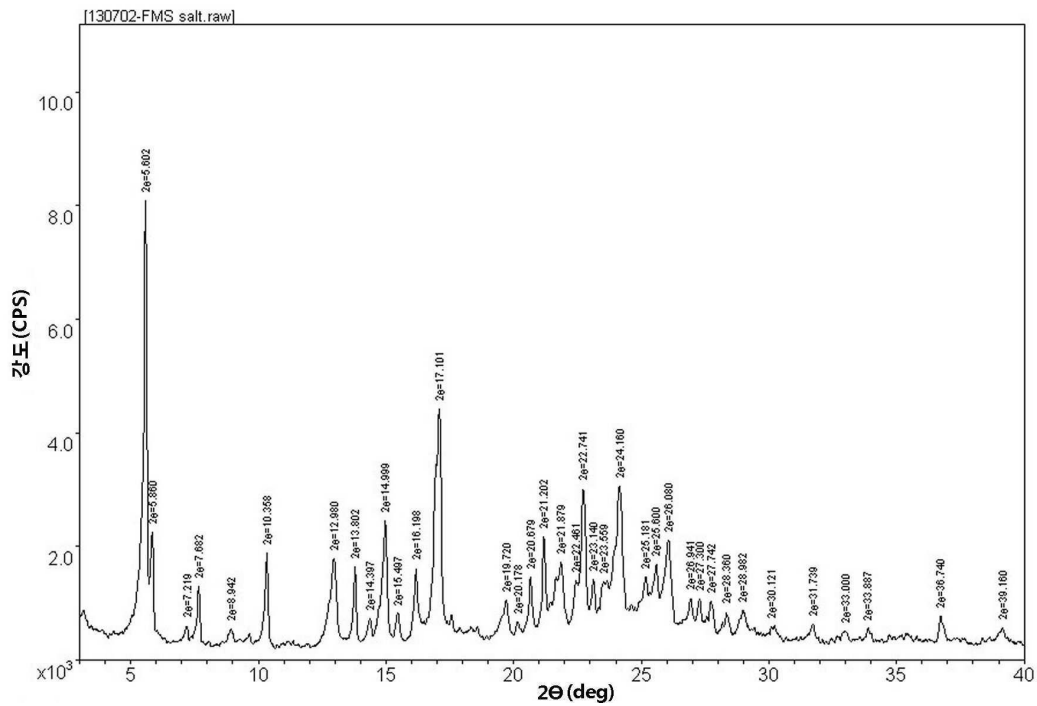
도면38



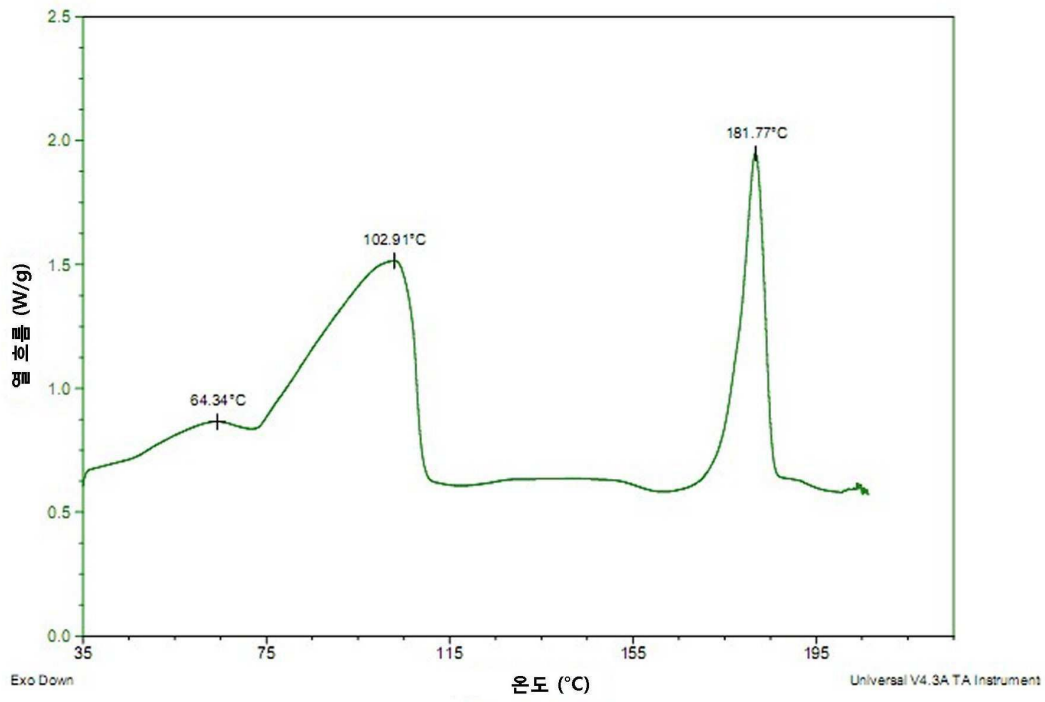
도면39



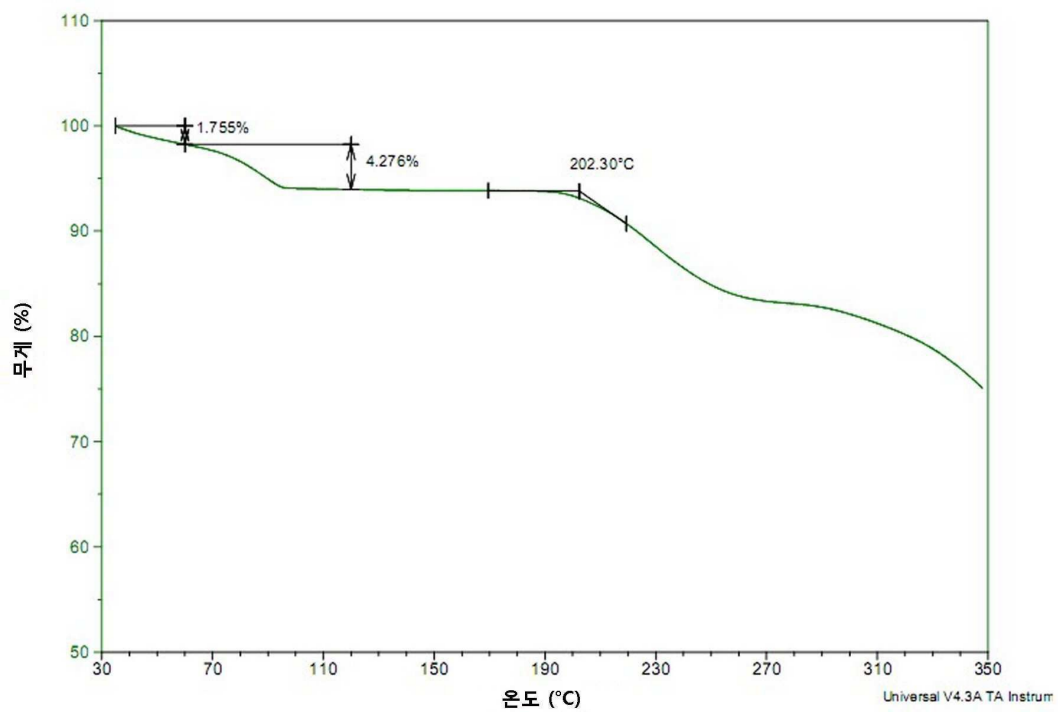
도면40



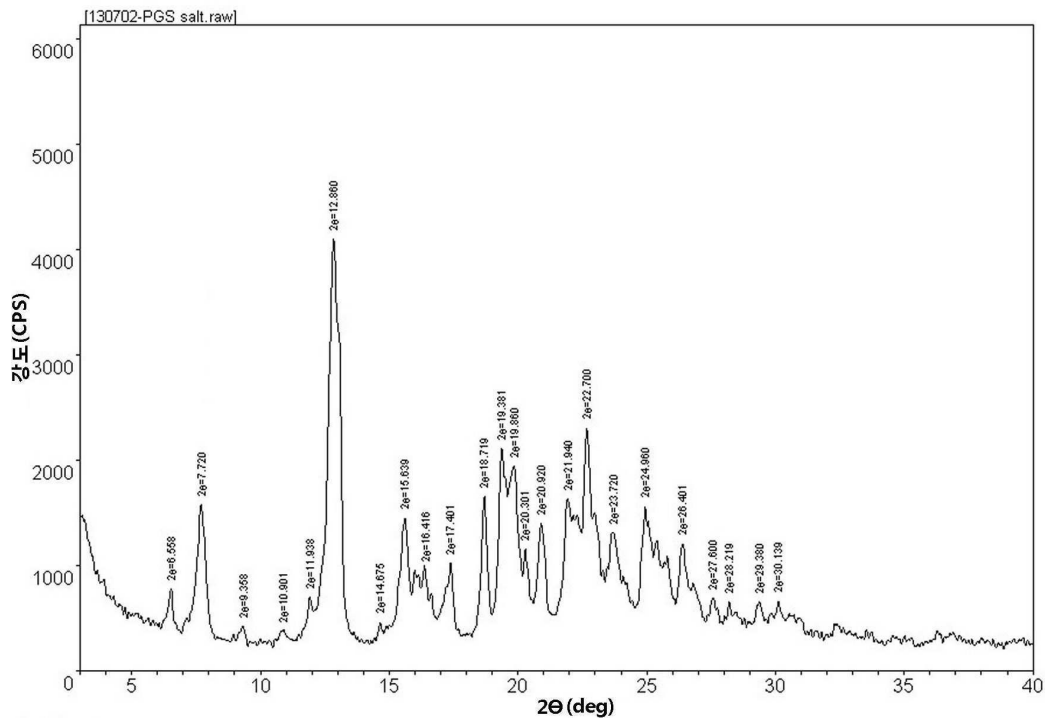
도면41



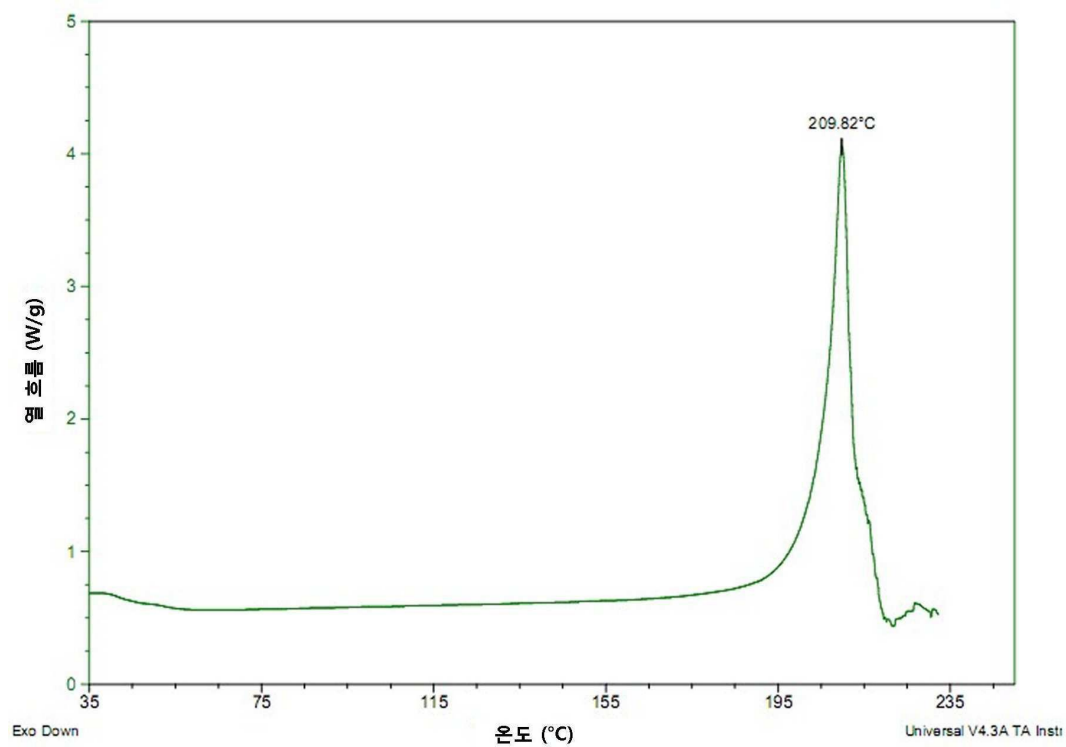
도면42



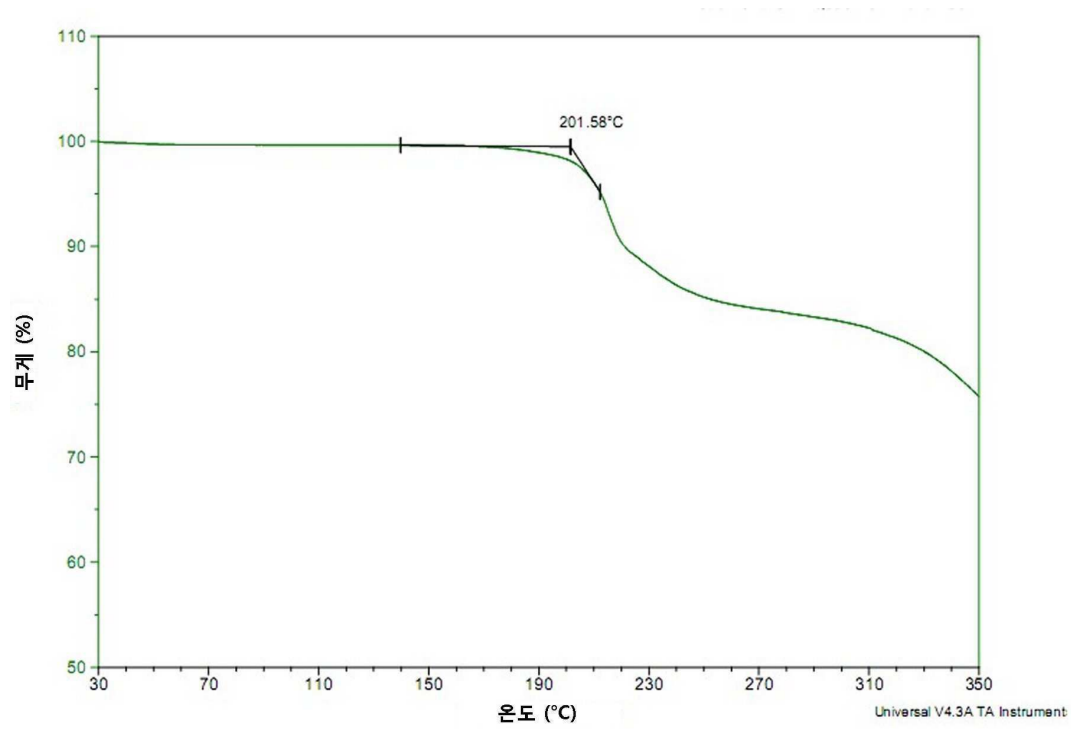
도면43



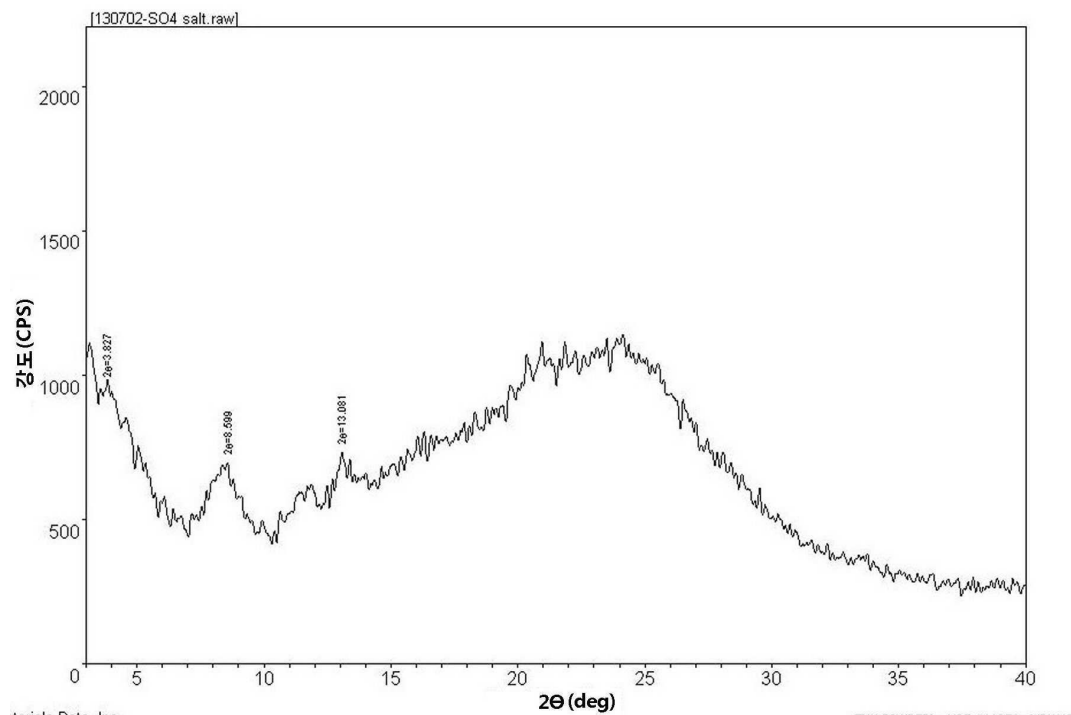
도면44



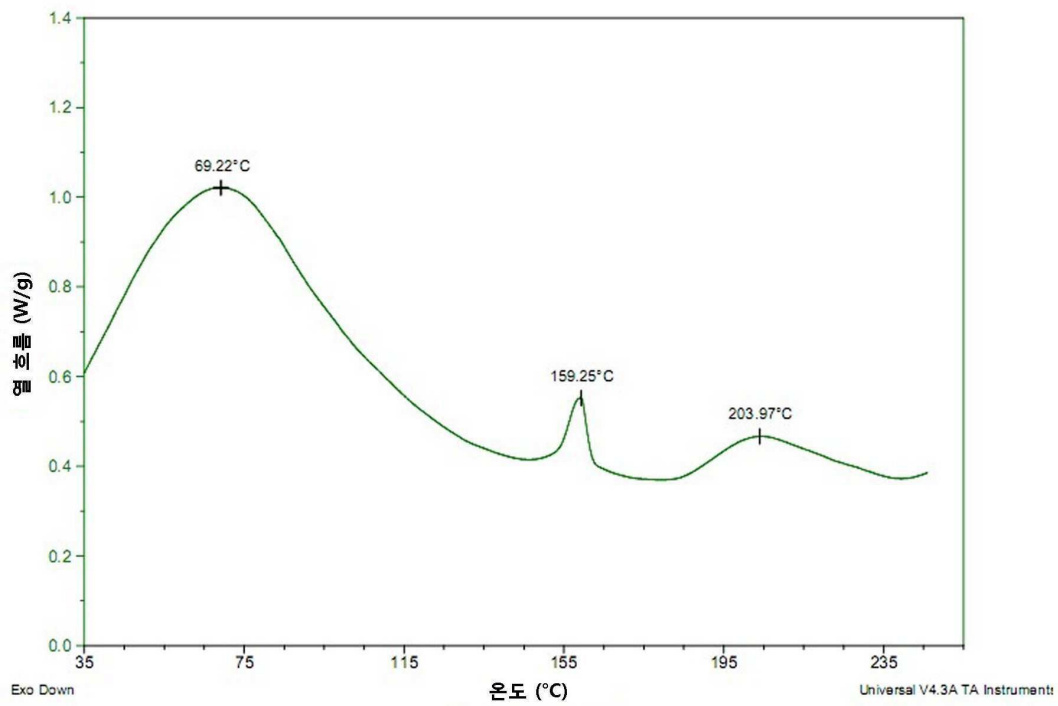
도면45



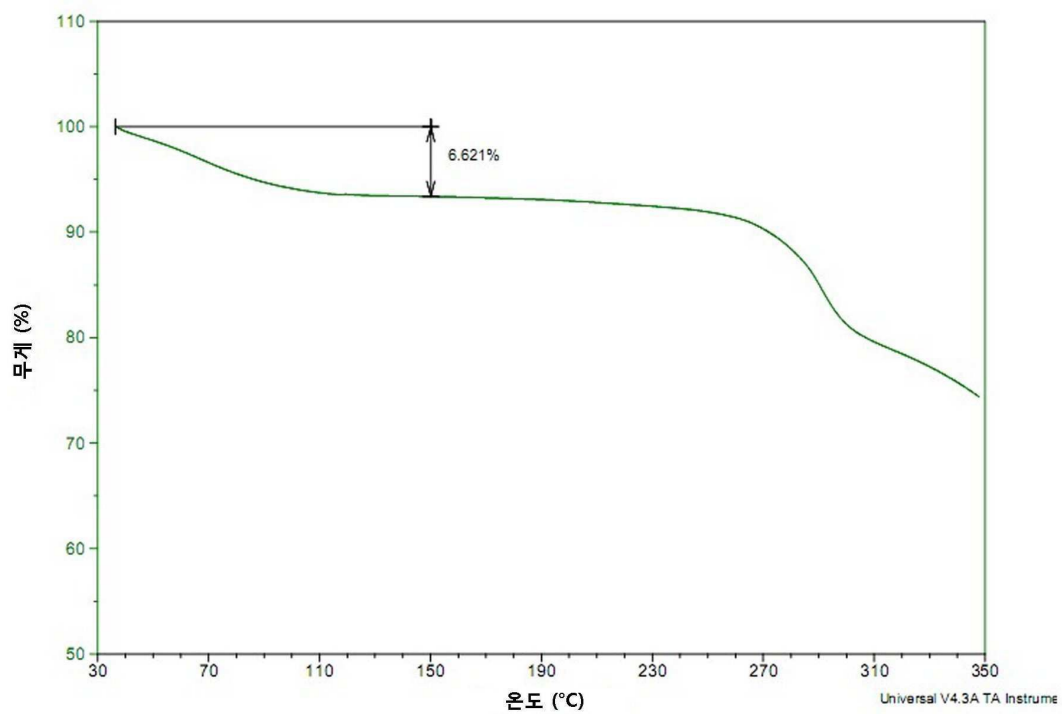
도면46



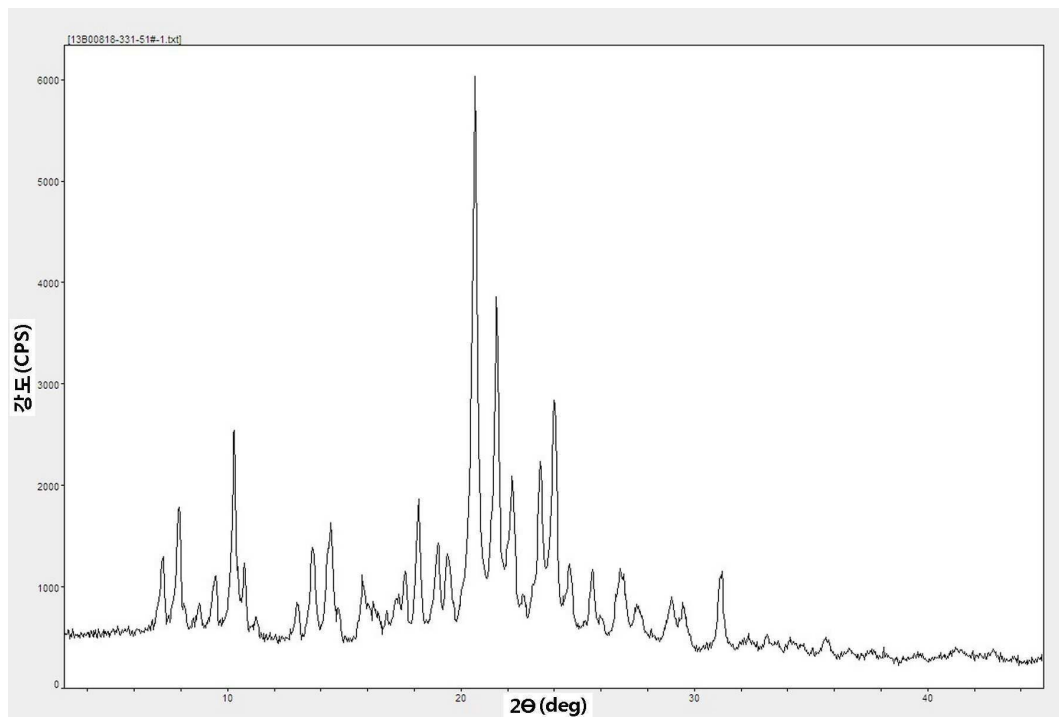
도면47



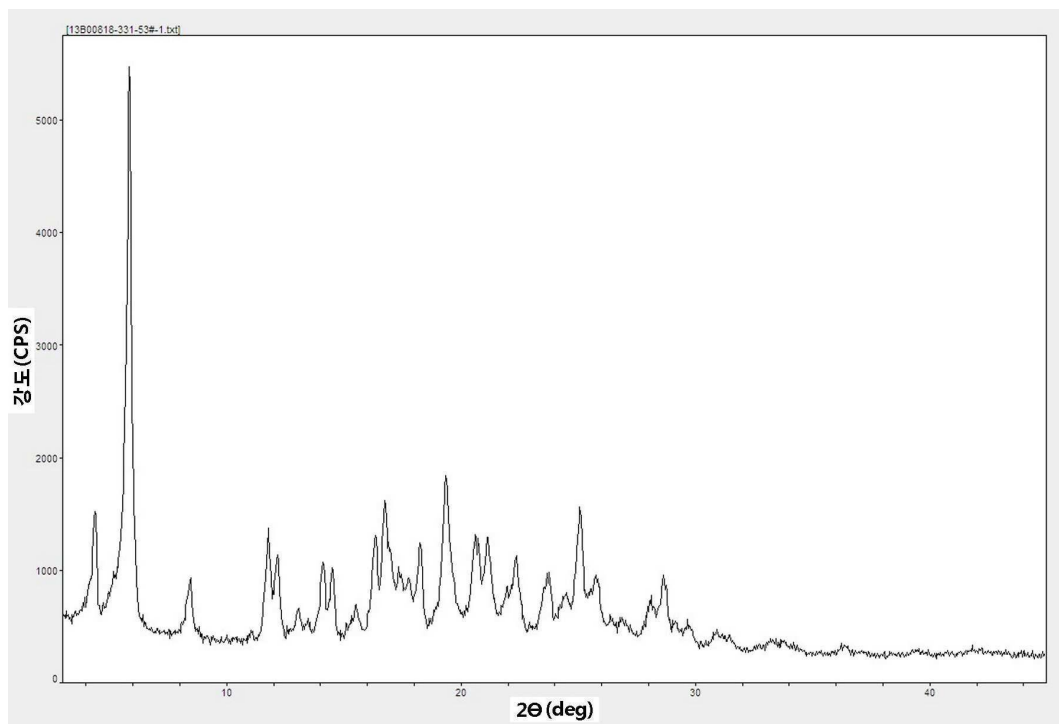
도면48



도면49

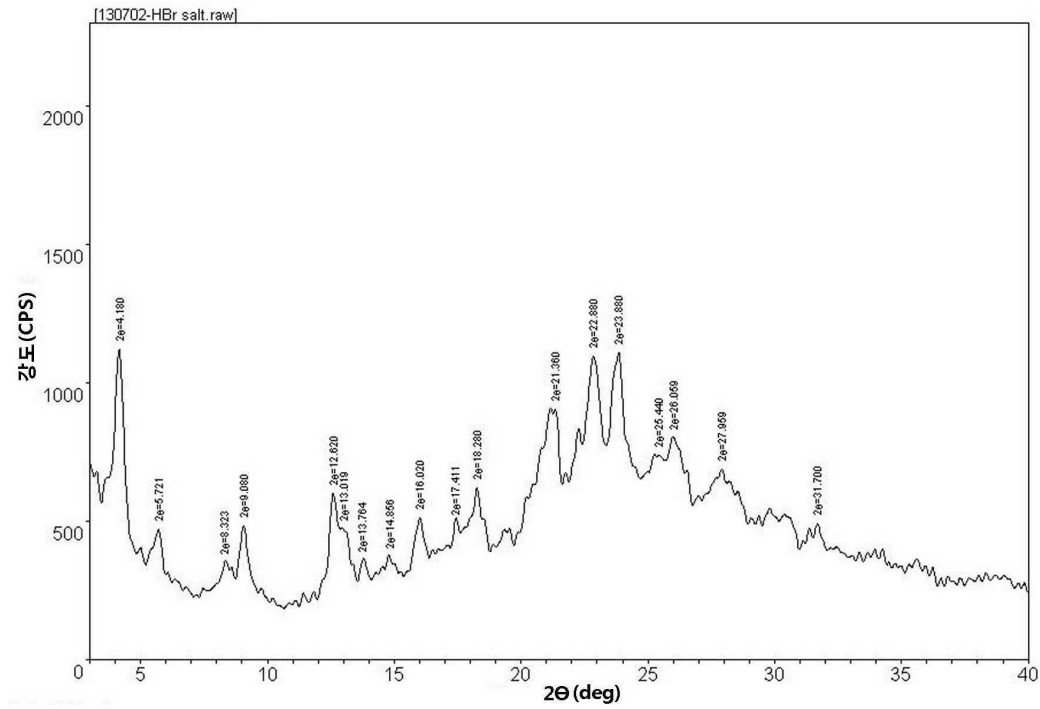


도면50

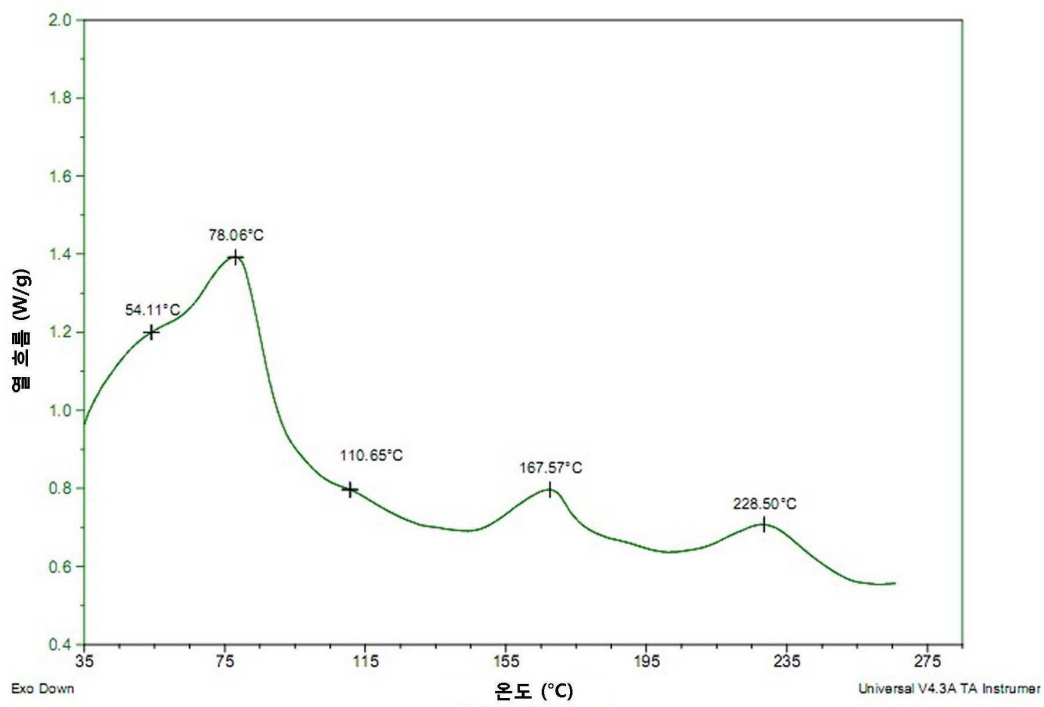




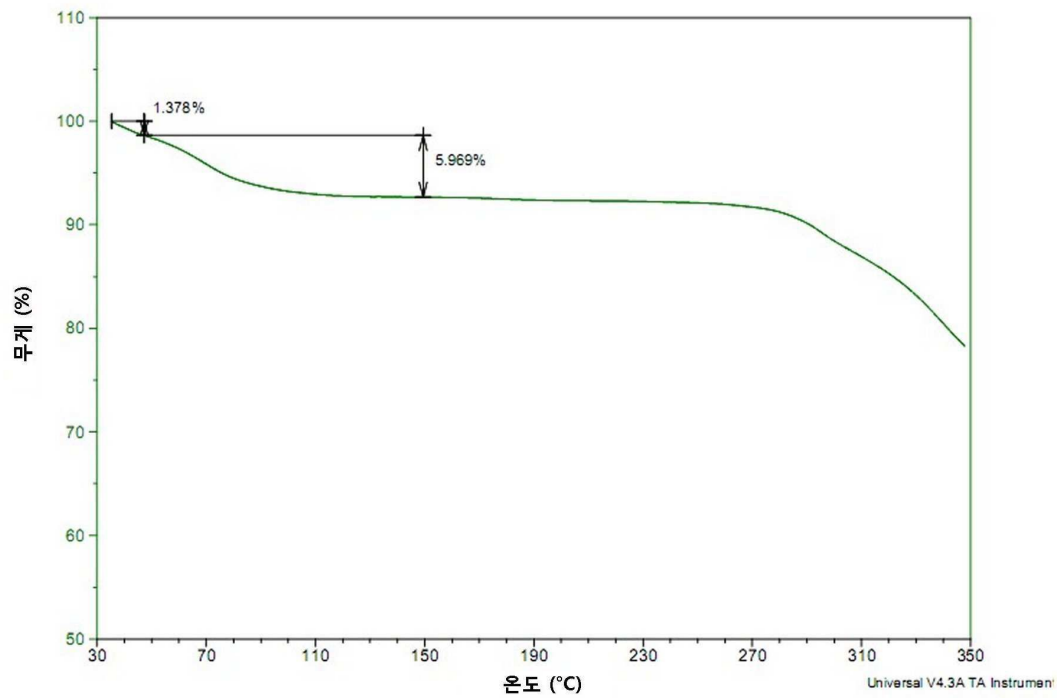
도면51



도면52



도면53



도면54

