



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

(11) 공개번호 10-2014-0058543  
 (43) 공개일자 2014년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2014-7002986  
 (22) 출원일자(국제) 2012년07월07일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2014년02월05일  
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/001699  
 (87) 국제공개번호 WO 2013/008095  
 국제공개일자 2013년01월17일  
 (30) 우선권주장  
 61/505,560 2011년07월08일 미국(US)

(71) 출원인  
**노파르티스 아게**  
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35  
 (72) 발명자  
**헝, 리차드**  
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
 마 아게  
**호지나우어, 엘리자베스, 케이트**  
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
 마 아게  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**위혜숙, 양영준**

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **신규 피롤로 피리미딘 유도체**

**(57) 요약**

본 발명은 브루톤 티로신 키나제 (Btk)와 상호작용하는 것으로 나타나는 새로운 피롤로 피리미딘 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염을 기재한다. 따라서, 신규 피롤로 피리미딘은 자가면역 장애, 염증성 질환, 알레르기성 질환, 기도 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 이식 거부, 암, 예를 들어 조혈 기원의 암 또는 고형 종양의 치료에서 효과적일 수 있다.

(72) 발명자

**코치, 귀도**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
마 아게

**폴츠, 로버트, 알렉산더**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
마 아게

**블페티, 안나**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
마 아게

**마엘홀리, 루돌프**

스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파  
마 아게

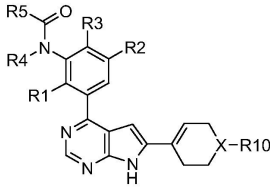
---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

R1은 수소, 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R2는 수소 또는 할로젠이고;

R3은 수소 또는 할로젠이고;

R4는 수소이고,

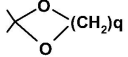
R5는 할로젠; SF<sub>5</sub>; NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; 히드록시; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 카르보닐; 히드록시, 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로젠, 히드록시, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 페닐이거나; 또는

R5는 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 - 14원 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리계이고, 고리는 할로젠; 히드록시; 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 또는 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환되거나;

또는 R4 및 R5는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 환화된 페닐 고리를 임의로 포함하는 피페리돈 고리를 형성하고, 임의의 이러한 고리는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의로 치환되고, 각각의 상기 치환 구성원은 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환될 수 있고;

R6 및 R7은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되거나;

또는 R6 및 R7은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 할로젠, 히드록시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 4 - 8원 포화 아자시클로알칸 고리를 형성하고;

X는 O, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는  (식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10은 부재하거나;

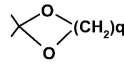
또는 X는 CH 또는 N이고; R10은 수소, 히드록시, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-R11, -S(O)<sub>p</sub>-R12 (여기서, p는 1 또는 2임)이고,

R11은 히드록시, 시아노, 할로젠, 카르복시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 카르보닐옥시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>이고;

R12는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>이다.

**청구항 2**

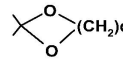
제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고; R5가 할로젠; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로젠, 히드록시, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해

치환된 페닐이고; X가 0, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는  (식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10이 부재하고;

나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환

된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고; X가 0, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는  (식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10이 부재하고; 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고; R5가 할로겐; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로겐 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로겐, 히드록시, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 치환된 페닐이고; X가 0를 나타내고, R10이 부재하거나; 또는 X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고; R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로겐 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로겐, 히드록시, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 치환된 페닐이고; X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, R11이 NR6R7을 나타내고, 여기서 R6 및 R7이 독립적으로 수소 또는 메틸이고; 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고, R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 아세티딘이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 이소퀴놀린-고리의 6-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 9**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4

가 수소이고, R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 아제티딘이고, X가 0를 나타내고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 0를 나타내고, 나머지 가변기가 제1항에 정의된 바와 같은 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-플루오로-시클로프로필)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{3-[(3,3-디메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-6-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-이소프로필-메틸-아미노]-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

3-메틸-1H-인돌-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-{4-[5-플루오로-2-메틸-3-(4-피페리딘-1-일-벤조일아미노)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-{4-[5-플루오로-3-(이소프로페닐-벤조일아미노)-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-{4-[5-플루오로-3-(4-이소프로폭시-벤조일아미노)-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-헨타플루오로티오-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸-카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,

4-{4-[3-(4-디메틸아미노-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-히드록시메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

- 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-{4-[3-(4-아세틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-(4-{4-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드,
- N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-시클로프로필-N-(5-플루오로-2-메틸-3-[6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-벤즈아미드,
- 아세트산 2-(4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르,
- 4-시클로프로필-N-(5-플루오로-3-[6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- N-(3-[6-[1-(2-시아노-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-시클로프로필-벤즈아미드,
- N-(5-플루오로-2-메틸-3-[6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰)-벤즈아미드,
- 아세트산 2-[4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(펜타플루오로-술폰)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일]-2-옥소-에틸 에스테르,
- N-(5-플루오로-3-[6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰)-벤즈아미드,
- 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

- 4-tert-부틸-N-(3-{6-[1-(2-플루오로-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-(4-{5-플루오로-3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-tert-부틸-N-(5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-벤즈아미드,
- 4-(4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-tert-부틸-N-(5-플루오로-3-[6-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(1-디메틸술폰모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-(4-[3-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-(4-[3-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-(4-{2-히드록시메틸-3-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- N-(3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-디메틸아미노-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-tert-부틸-N-(3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- 4-(4-{5-플루오로-3-[(3-이소프로폭시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

5-플루오로-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산

{3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,

4-[4-(5-플루오로-2-메틸-3-[[3-(2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에톡시)-아제티딘-1-카르보닐]-아미노]-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르복실산 {3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,

4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,

4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,

4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드 및

4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

## 청구항 12

제1항에 있어서,

4-{4-[3-(4-아세틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

4-(4-{4-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드;

N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드;

4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드;

4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드;

4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드;

4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드;

4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드;

4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드;

4-시클로프로필-N-(5-플루오로-2-메틸-3-{6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페닐)-벤즈아미드;

아세트산 2-(4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르; 및

4-시클로프로필-N-(5-플루오로-3-{6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-메틸-페닐)벤즈아미드

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 13

치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 14

치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 치료 활성 공동-작용제를 포함하는 조합물.

### 청구항 15

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 Btk 활성을 조절하는 방법.

### 청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

### 청구항 17

Btk에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 있어서 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 우수한 약물 후보인 새로운 피롤로 피리미딘 유도체를 기재한다.

[0002] 본 발명의 화합물은 일반적으로 브루톤(Bruton) 티로신 키나제 (Btk)의 선택적 억제제를 나타낼 수 있다.

### 배경기술

[0003] 자가면역 질환에서 Btk의 본질적 역할은 Btk-결핍 마우스가 류마티스 관절염 (문헌 [Jansson and Holmdahl, 1993]), 전신 홍반성 루푸스 (문헌 [Steinberg, B.J. et al., J. Clin. Invest., 70, 587-597, 1982]), 뿐만 아니라 알레르기성 질환 및 아나필락시스 (문헌 [Hata, D. et al., J. Exp. Med. 187, 1235-1247, 1998])에 대한 표준 전임상 모델에서 보호된다는 관찰에 의해 강조된다. 또한, 다수의 암 및 림프종은 Btk를 발현하고, Btk 기능에 의존적인 것으로 나타난다 (문헌 [Davis, R.E. et al., Nature, 463, 88-92, 2010]).

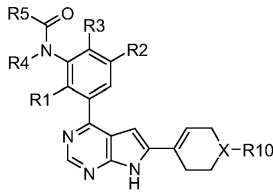
[0004] 따라서, Btk 활성의 억제는 면역 장애, 예컨대 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 알레르기성 질환, 아나필락시스 및 염증성 상태의 치료에 유용할 수 있다. 더욱이, Btk의 억제는 만성 골수 백혈병, 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종 및 다른 B 세포 림프종을 비롯한 조혈 기원의 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0005] 따라서, 본 발명의 화합물은 광범위한 장애, 특히 Btk-관련 질환 또는 장애의 치료에 잠재적으로 유용할 수 있고, 예를 들어 자가면역 장애, 염증성 질환, 알레르기성 질환, 기도 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 이식 거부 또는 암, 예를 들어 조혈 기원의 암 또는 고형 종양의 치료에 유용할 수 있다.

**발명의 내용**

[0006] 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0007] <화학식 I>



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] R1은 수소, 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

[0011] R2는 수소 또는 할로젠이고;

[0012] R3은 수소 또는 할로젠이고;

[0013] R4는 수소이고,

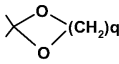
[0014] R5는 할로젠; SF<sub>5</sub>; NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; 히드록시; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 카르보닐; 히드록시, 할로젠 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로젠, 히드록시, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의로 치환된 페닐이거나; 또는

[0015] R5는 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4 - 14원 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 고리계이고, 고리는 할로젠; 히드록시; 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 또는 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환되거나;

[0016] 또는 R4 및 R5는 이들이 결합되어 있는 원자와 함께 환화된 페닐 고리를 임의로 포함하는 피페리돈 고리를 형성하고, 임의의 이러한 고리는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의로 치환되고, 각각의 상기 치환 구성원은 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0017] R6 및 R7은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되거나;

[0018] 또는 R6 및 R7은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 할로젠, 히드록시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 4 - 8원 포화 아자시클로알칸 고리를 형성하고;

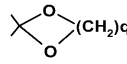
[0019] X는 O, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는  (식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10은 부재하거나;

[0020] 또는 X는 CH 또는 N이고; R10은 수소, 히드록시, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CO-R11, -S(O)<sub>p</sub>-R12 (여기서, p는 1 또는 2임)이고,

[0021] R11은 히드록시, 시아노, 할로젠, 카르복시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 카르보닐옥시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>이고;

[0022] R12는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>이다.

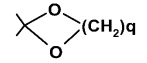
[0023] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고, R5가 할로젠; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로젠, 히드록시, 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클

로알킬에 의해 치환된 페닐이고; X가 O, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는  (식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10이 부재하고;

[0024] 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로

치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고; X가 0, S(O)<sub>n</sub> (여기서, n은 0, 1 또는 2임) 또는



(식 중, q는 2 또는 3임)이고, R10이 부재하고; 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고, R5가 할로겐; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로겐 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로겐, 히드록시, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 치환된 페닐이고; X가 0를 나타내고, R10이 부재하거나; 또는 X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고; R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 할로겐 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬; 또는 할로겐, 히드록시, 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 치환된 페닐이고; X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, R11이 NR6R7을 나타내고, 여기서 R6 및 R7이 독립적으로 수소 또는 메틸이고; 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고, R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 아제티딘이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 이소퀴놀린-고리의 6-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 수소이고, R5가 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시에 의해 임의로 치환된 아제티딘이고, X가 0를 나타내고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 0를 나타내고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 독립적으로 수소 또는 플루오로이고, R4가 R5와 함께 상기 이소퀴놀린-고리의 6-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고, X가 0를 나타내고, 나머지 가변기가 상기 정의된 바와 같은 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 서로 독립적으로 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R4가 수소이고, R5가 할로젠, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 1회 이상 치환된 페닐이고, X가 O 또는 S를 나타내고, R10이 부재하는 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R1이 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3이 서로 독립적으로 수소 및 할로젠으로부터 선택되고, R4가 수소이고, R5가 할로젠, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 1회 이상 치환된 페닐이고, X가 N을 나타내고, R10이 수소 또는 -CO-R11이고, R11이 NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>이고, 여기서 R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>이 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0036] 화학식 I의 화합물에 관련하여, 하기 의미는 독립적으로, 집합적으로 또는 임의의 조합으로 또는 그의 임의의 하위-조합으로 본 발명의 추가 실시양태를 나타낸다:
- [0037] 1. R1은 수소, 메틸 또는 히드록시메틸이고;
- [0038] 2. R1은 메틸 또는 히드록시메틸이고;
- [0039] 3. R2 및 R3은 독립적으로 수소 또는 플루오로이고;
- [0040] 4. R1은 메틸 또는 히드록시메틸이고, R2 및 R3은 독립적으로 수소 또는 플루오로이고;
- [0041] 5. R4는 수소이고;
- [0042] 6. R4는 R5와 함께 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고;
- [0043] 7. R4는 R5와 함께 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 고리의 6-위치에서 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온이고;
- [0044] 8. R5는 -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 할로젠; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 또는 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환된 페닐이고;
- [0045] 9. R5는 -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 또는 할로젠 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 페닐이고;
- [0046] 10. R5는 할로젠, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 또는 플루오로 또는 히드록시에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 페닐이고;
- [0047] 11. R5는 N, S 및 O로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 헤테로사이클이고, 고리는 할로젠; 히드록시; 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 또는 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0048] 12. R5는 N, S 및 O로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭 헤테로사이클이고, 고리는 할로젠; 히드록시; 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시; 또는 히드록시 또는 할로젠에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 임의로 치환되고;
- [0049] 13. R5는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬에 의해 치환된 아제티딘이고;
- [0050] 14. X는 O이고, R10은 부재하거나 또는 N이고, R10은 H 또는 CO-R11이고;
- [0051] 15. X는 O이고, R10은 부재하거나 또는 N이고, R10은 CO-R11이고;
- [0052] 16. X는 O이고, R10은 부재하고;
- [0053] 17. X는 N이고, R10은 CO-R11이고;

- [0054] 18. R11은 NR6R7이고, R6 및 R7은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0055] 19. R11은 NR6R7이고, R6 및 R7은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0056] 20. R11은 NR6R7이고, R6 및 R7은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0057] 21. R11은 NR6R7이고, R6 및 R7은 메틸이다.
- [0058] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 의약으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0059] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 Btk에 의해 매개되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0060] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은
- [0061] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-플루오로-시클로프로필)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0062] 4-(4-{3-[(3,3-디메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-6-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0063] 4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0064] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-이소프로필-메틸-아미노]-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0065] 3-메틸-1H-인돌-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,
- [0066] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0067] 4-{4-[5-플루오로-2-메틸-3-(4-피페리딘-1-일-벤조일아미노)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0068] 4-{4-[5-플루오로-3-(이소프로페닐-벤조일아미노)-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0069] 4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0070] 4-{4-[5-플루오로-3-(4-이소프로폭시-벤조일아미노)-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0071] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-펜타플루오로티오-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0072] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0073] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0074] 1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸-카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,
- [0075] 4-{4-[3-(4-디메틸아미노-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0076] 4-(4-{3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-히드록시메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리

피딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

- [0077] 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0078] 4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0079] 4-{4-[3-(4-아세틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0080] 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0081] 4-(4-{4-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0082] N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드,
- [0083] N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드,
- [0084] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0085] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드,
- [0086] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0087] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0088] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0089] 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0090] 4-시클로프로필-N-(5-플루오로-2-메틸-3-[6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-벤즈아미드,
- [0091] 아세트산 2-(4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르,
- [0092] 4-시클로프로필-N-(5-플루오로-3-[6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드,
- [0093] N-(3-[6-[1-(2-시아노-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-시클로프로필-벤즈아미드,
- [0094] N-(5-플루오로-2-메틸-3-[6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰)-벤즈아미드,
- [0095] 아세트산 2-[4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(펜타플루오로-술폰)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일]-2-옥소-에틸 에스테르,
- [0096] N-(5-플루오로-3-[6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰)-벤즈아미드,
- [0097] 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르,

- [0098] 4-tert-부틸-N-(3-{6-[1-(2-플루오로-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드,
- [0099] 4-(4-{5-플루오로-3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0100] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드,
- [0101] 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0102] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0103] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1-디메틸술폰아미노)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0104] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0105] 4-{4-[3-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0106] 4-{4-[3-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0107] 4-(4-{2-히드록시메틸-3-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0108] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0109] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0110] N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-4-디메틸아미노-벤즈아미드,
- [0111] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0112] 4-tert-부틸-N-{2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드,
- [0113] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0114] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0115] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0116] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0117] 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0118] 4-(4-{5-플루오로-3-[(3-이소프로폭시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,

- [0119] 5-플루오로-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,
- [0120] 4-[4-(5-플루오로-2-메틸-3-{{3-(2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에톡시)-아제티딘-1-카르보닐}-아미노}-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0121] 3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르복실산 {3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드,
- [0122] 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0123] 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드,
- [0124] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0125] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드,
- [0126] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드 및
- [0127] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드
- [0128] 로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0129] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 20개 이하의 탄소 원자를 갖는 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 알킬은 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 불포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 이것은 2 내지 20개의 탄소 원자를 포함하고, 달리 제공되지 않는 한, 알케닐은 2 내지 16개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 모이어티를 지칭한다. 알케닐의 대표적인 예는 에테닐, n-프로페닐, 이소-프로페닐, n-부테닐, sec-부테닐, 이소-부테닐, tert-부테닐, n-펜테닐, 이소펜테닐, 네오펜테닐, n-헥세닐, 3-메틸헥세닐, 2,2-디메틸펜테닐, 2,3-디메틸펜테닐, n-헵테닐, n-옥테닐, n-노네닐, n-데세닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 알킬-0-를 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 본원에 정의되어 있다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 시클로프로필옥시-, 시클로헥실옥시- 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 전형적으로, 알콕시 기는 약 1-7개, 보다 바람직하게는 약 1-4개의 탄소를 갖는다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3-12개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 달리 제공되지 않는 한, 시클로알킬은 3 내지 9개의 고리 탄소 원자 또는 3 내지 7개의 고리 탄소 원자를 갖는 시클릭 탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 모노시클릭 탄화수소 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실 및 시클로헥세닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예시적인 비시클릭 탄화수소 기는 보르닐, 인딜, 헥사히드로인딜, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 비시클로[2.1.1]헥실, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비시클로[3.1.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸 등을 포함한다. 예시적인 트리시클릭 탄화수소 기는

아다만틸 등을 포함한다.

- [0133] 본원에 사용된 용어 "아자시클로알칸"은 "시클로알킬"에 대해 정의된 바와 같이 3-12개의 탄소 원자의 포화 또는 불포화 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 탄화수소 기를 지칭하며, 여기서 1개의 탄소 원자는 질소 원자에 의해 대체된다. 달리 제공되지 않는 한, 아자시클로알킬은 2 내지 9개의 고리 탄소 원자 및 1개의 질소 원자 또는 2 내지 7개의 고리 탄소 원자 및 1개의 질소 원자를 갖는 시클릭 아자-탄화수소 기를 지칭한다. 예시적인 모노시클릭 아자-탄화수소 기는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제피닐, 디히드로 아제피닐 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0134] 본원에 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클로"는 포화 또는 불포화 비-방향족 고리 또는 고리계를 지칭하며, 예를 들어, 이것은 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 비시클릭 또는 10-, 11-, 12-, 13-, 14- 또는 15-원 트리시클릭 고리계이고, O, S 및 N으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하며, 여기서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 헤테로시클릭 기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로시클릭은 융합된 또는 가교된 고리, 뿐만 아니라 스피로시클릭 고리를 포함할 수 있다. 헤테로사이클의 예는 아제티딘, 테트라히드로푸란 (THF), 디히드로 푸란, 1,4-디옥산, 모르폴린, 1,4-디티안, 피페라진, 피페리딘, 1,3-디옥솔란, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피롤린, 피롤리딘, 테트라히드로피란, 디히드로피란, 옥사티올란, 디티올란, 1,3-디옥산, 1,3-디티안, 옥사티안, 티오모르폴린 등을 포함한다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "아릴옥시"는 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기 둘 다를 지칭하고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 본원에 정의되어 있다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 갖는 5-14원 모노시클릭- 또는 비시클릭- 또는 트리시클릭-방향족 고리계를 지칭한다. 전형적으로, 헤테로아릴은 5-10원 고리계 (예를 들어, 5-7원 모노사이클 또는 8-10원 비사이클) 또는 5-7원 고리계이다. 전형적인 헤테로아릴 기는 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-피롤릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4- 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3- 또는 4-피리디닐, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4- 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 및 2-, 4- 또는 5-피리미디닐을 포함한다.
- [0138] 용어 "헤테로아릴"은 또한 헤테로방향족 고리가 1개 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합된 기를 지칭하며, 여기서 부착 라디칼 또는 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적 예는 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-인돌리지닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-이소인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인다졸릴, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8- 퓨리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-퀴놀리지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-프탈라지닐, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-나프티리디닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸리닐, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-신놀리닐, 2-, 4-, 6- 또는 7-프테리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-4aH 카르바졸릴, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-카르바졸릴, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-카르볼리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페난트리디닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-아크리디닐, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페리미디닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- 또는 10-페나트롤리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- 또는 9-페나지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페노티아지닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-페녹사지닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- 또는 10-벤즈이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4- 또는 티에노[2,3-b]푸라닐, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-7H-피라지노[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 5-, 6- 또는 7-2H-푸로[3,2-b]-피라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- 또는 8-5H-피리도[2,3-d]-o-옥사지닐, 1-, 3- 또는 5-1H-피라졸로[4,3-d]-옥사졸릴, 2-, 4- 또는 5-4H-이미다조[4,5-d]티아졸릴, 3-, 5- 또는 8-피라지노[2,3-d]피리다지닐, 2-, 3-, 5- 또는 6-이미다조[2,1-b]티아졸릴, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- 또는 9-푸로[3,4-c]신놀리닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10- 또는 11-4H-피리도[2,3-c]카르바졸릴, 2-, 3-, 6- 또는 7-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아지닐, 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이미다졸릴, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- 또는 9-벤족사피닐, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-벤족사지닐, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- 또는 11-1H-피롤로[1,2-b][2]벤즈아자피닐을 포함한다. 전형적인 융합된 헤테로아릴 기는 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀리닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 2-,

3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조[b]티에닐, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조사졸릴, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조이미다졸릴 및 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸릴을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0139] 본원에 사용된 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 지칭한다. "염"은 특히 "제약상 허용되는 염"을 포함한다. 용어 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하는 염을 지칭하며, 이는 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않다. 다수의 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 그와 유사한 기의 존재에 의해 산 염 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0140] 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 산 및 유기 산과 형성될 수 있고, 예를 들어 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/히드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비스페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/히드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염이다.

[0141] 염이 유도될 수 있는 무기 산은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0142] 염이 유도될 수 있는 유기 산은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술포산, 에탄술포산, 톨루엔술포산, 술폰살리실산 등을 포함한다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0143] 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어 암모늄 염, 및 주기율표의 칼럼 I 내지 XII로부터의 금속을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연 및 구리로부터 유도되고; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0144] 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민, 자연 발생의 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자민, 폴리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0145] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상의 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 (예컨대, Na, Ca, Mg 또는 K 히드록시드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 또는 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 상기 둘의 혼합물 중에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우에 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 찾아볼 수 있다.

[0146] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내도록 의도된다. 동위원소 표지된 화합물은, 1개 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 그 내부에 방사성 동위원소, 예컨대 <sup>3</sup>H 및 <sup>14</sup>C가 존재하는 화합물 또는 그 내부에 비-방사성 동위원소, 예컨대 <sup>2</sup>H 및 <sup>13</sup>C가 존재하는 화합물을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구 (<sup>14</sup>C 사용), 반응 동역학적 연구 (예를 들어, <sup>2</sup>H 또는 <sup>3</sup>H 사용), 검출 또는 영상화 기술, 예컨대 약물 또는 기질 조직 분포 검정을 비롯한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일-광자 방사 컴퓨터 단층촬영 (SPECT), 또는 환자의 방사성 치료에 유용하다. 특히, <sup>18</sup>F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구를 위해 특히 바람직할 수

있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 기존에 사용되었던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조예에 기재된 바와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0147] 추가로, 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소 (즉,  $^2\text{H}$  또는 D)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수의 개선으로 인한 특성의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이 문맥에서는, 중수소가 화학식 I의 화합물의 치환기로 간주되는 것으로 이해된다. 이러한 보다 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 규정될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "동위원소 농축 계수"는 구체화된 동위원소의 동위원소 존재비와 천연 존재비 사이의 비를 의미한다. 본 발명의 화합물 내의 치환기가 표지된 중수소인 경우에, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대해 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.
- [0148] 본 발명에 따른 제약상 허용되는 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -아세톤,  $\text{d}_6$ -DMSO를 포함한다.
- [0149] 수소 결합에 대한 공여자 및/또는 수용자로서 작용할 수 있는 기를 함유하는 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물은 적합한 공-결정 형성제와 함께 공-결정을 형성할 수 있다. 이들 공-결정은 공지된 공-결정 형성 절차에 의해 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 절차는 분쇄, 가열, 공-승화, 공-용융, 또는 결정화 조건 하에 화학식 I의 화합물을 공-결정 형성제와 용액 중에서 접촉시키고 이에 의해 형성된 공-결정을 단리시키는 것을 포함한다. 적합한 공-결정 형성제는 WO 2004/078163에 기재된 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 공-결정을 추가로 제공한다.
- [0150] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 당업자에게 공지된 바와 같이 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 항산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 유탄제, 감미제, 향미제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상의 담체가 활성 성분과 상용적이지 않은 경우를 제외하고는, 치료 또는 제약 조성물에서의 그의 사용이 고려된다.
- [0151] 용어 본 발명의 화합물의 "치료 유효량"은 대상체의 생물학적 또는 의학적인 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 또는 증상의 개선, 상태의 완화, 질환 진행의 둔화 또는 지연, 또는 질환의 예방 등을 도출할 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 한 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 대상체에게 투여되는 경우에, (1) (i) Btk에 의해 매개되거나, 또는 (ii) Btk 활성과 연관되거나, 또는 (iii) Btk의 활성 (정상적 또는 비정상적)을 특징으로 하는 상태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선시키는데 효과적이거나; 또는 (2) Btk의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 (3) Btk의 발현을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비제한적 실시양태에서, 용어 "치료 유효량"은, 세포, 또는 조직 또는 비-세포 생물학적 물질, 또는 배지에 투여되는 경우에, Btk의 활성을 부분적으로 또는 완전히 감소 또는 억제하는데 효과적이거나; 또는 Btk의 발현을 부분적으로 또는 완전히 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0152] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한, 예를 들어 영장류 (예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0153] 본원에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 상태, 증상 또는 장애 또는 질환의 감소 또는 저해, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성에서의 유의한 감소를 지칭한다.
- [0154] 본원에 사용된 임의의 질환 또는 장애에 대한 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는, 한 실시양태에서, 질환 또는 장애의 개선 (즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 하나 이상의 발생의 둔화 또는 정지 또는 감소)를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별가능하지 않을 수 있는 것들을 비롯한 하나 이상의 물리적 파라미터의 완화 또는 개선을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로 (예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어,

어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 다로의 질환 또는 장애의 조절을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행의 예방 또는 지연을 지칭한다.

- [0155] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체가 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어 이익을 받는다면, 이러한 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".
- [0156] 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 문맥에서 (특히, 특허청구범위의 문맥에서) 사용된 단수 용어 및 유사한 용어들은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명확하게 모순되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0157] 본원에 기재된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 의도일 뿐이며, 달리 청구된 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다.
- [0158] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자 (예를 들어, 탄소 등)는 라세미 또는 거울상이성질체상 풍부한, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배위로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배위에서 50% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 60% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 70% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 80% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 90% 이상의 거울상이성질체 과잉률, 95% 이상의 거울상이성질체 과잉률 또는 99% 이상의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능한 경우에 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [0159] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은 본 발명의 화합물은 가능한 이성질체, 회전이성질체, 회전장애이성질체, 호변이성질체 또는 그의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하 (시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체이성질체, 광학 이성질체 (대장체), 라세미체 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다.
- [0160] 임의의 생성된 이성질체 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0161] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체를 공지된 방법에 의해, 예를 들어 광학 활성 산 또는 염기로 수득한 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 광학 활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써 광학 대장체로 분해할 수 있다. 특히, 이에 따라 염기성 모이티어를 사용하여, 본 발명의 화합물을 예를 들어 광학 활성 산, 예를 들어 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산으로 형성된 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대장체로 분해할 수 있다. 라세미 생성물을 또한 키랄 흡착제를 사용하여 키랄 크로마토그래피, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 분해할 수 있다.
- [0162] 추가로, 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 그의 수화물 형태로 수득될 수 있거나, 또는 그의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있으며; 따라서 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포괄하는 것으로 의도된다. 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)과 하나 이상의 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 이러한 용매 분자는 수용자에게 무해한 것으로 공지되어 있는, 제약 업계에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다.
- [0163] 본 발명의 화합물 (그의 염, 수화물 및 용매화물 포함)은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.
- [0164] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 특정한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 비경구 투여 및 직장 투여 등을 위해 제제화될 수 있다. 또한, 본 발명의 제약 조성물은 고체 형태 (비제한적으로, 캡슐, 정제, 환제, 과립, 분말 또는 좌제 포함), 또는 액체 형태 (비제한적으로, 용액, 현탁액 또는 에멀전 포함)로 제조될 수 있다. 제약 조성물은 멸균과 같은 통상적인 제약 작업에 적용될 수 있고/거나, 통상의 불활성 희석제, 운할제 또는 완충제, 뿐만 아니라 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 함유할 수 있다.
- [0165] 전형적으로, 제약 조성물은 활성 성분을

- [0166] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0167] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우에 또한
- [0168] c) 결합제, 예를 들어, 규산알루미늄마그네슘, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우에
- [0169] d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0170] e) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제
- [0171] 와 함께 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다.
- [0172] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅 또는 장용 코팅될 수 있다.
- [0173] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 포함한다. 경구 사용을 위한 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조되고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분을, 정제의 제조에 적합한 비독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 비코팅되거나, 또는 공지된 기술에 의해 코팅되어 위장관에서의 붕해 및 흡수를 지연시키고, 이에 따라 보다 장기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.
- [0174] 특정의 주사가 가능한 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 유리하게는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/거나, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제를 함유할 수 있다. 추가로, 이들은 또한 다른 치료상 유익한 물질을 함유할 수 있다. 상기 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75%의 활성 성분을 함유하거나, 또는 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.
- [0175] 경피 적용에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 적합한 담체와 함께 포함한다. 경피 전달에 적합한 담체는 흡수가 가능한 약리학상 허용되는 용매를 포함하여 숙주의 피부를 통한 통과를 보조한다. 예를 들어, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어된 및 예정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 붕대 형태이다.
- [0176] 예를 들어 피부 및 눈으로의 국소 적용에 적합한 조성물은 수용액, 현탁액, 연고, 크림, 젤 또는, 예를 들어 에어로졸 등에 의한 전달을 위한 분무가능한 제제를 포함한다. 이러한 국소 전달 시스템은, 예를 들어 피부암의 치료를 위한, 예를 들어 예방적 사용을 위한 선 크림, 로션, 스프레이 등으로, 특히 피부 적용을 위해 적절한 것이다. 이들은 따라서 당업계에 널리 공지된 화장품, 제제를 비롯한 국소에 사용하기에 특히 적절한 것이다. 이들은 가용화제, 안정화제, 장성 증진제, 완충제 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0177] 본원에 사용된 바와 같은 국소 적용은 또한 흡입 또는 비강내 적용에 관한 것일 수 있다. 이는 편리하게는 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분사기 또는 네블라이저로부터의 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 제형으로부터 건조 분말의 형태로 (단독으로, 혼합물로서, 예를 들어 락토스와 함께) 건조 블렌드로서, 또는 예를 들어 인지질과의 혼합 구성성분 입자로서) 전달될 수 있다.
- [0178] 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 제공하며, 이는 물이 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.
- [0179] 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 성분 또는 저수분 함유 성분, 및 저수분 또는 저습 조건을 이용하여 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 특성이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서,

물에 대한 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 포장하여, 이들이 적합한 규정 키트 내에 포함될 수 있도록 한다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0180] 본 발명은 추가로 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해될 속도를 감소시키는 하나 이상의 작용제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 본원에서 "안정화제"로 지칭되는 이러한 작용제는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0181] 유리 형태의 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 다음 섹션에 제공되는 바와 같은 시험관내 및 생체내 시험에서 나타난 바와 같이 유의한 약리학적 특성, 예를 들어 Btk 조절 특성을 나타내며, 따라서 요법을 위해 지시된다.

[0182] 본 발명의 화합물은 자가면역 장애, 염증성 질환, 알레르기성 질환, 기도 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 이식 거부; 항체 생산, 항원 제시, 시토키인 생산 또는 림프성 기관발생이 비정상적이거나 바람직하지 않은 질환; 예컨대 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 통풍, 심상성 천포창, 특발성 혈소판감소성 자반증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염, 한랭글로불린혈증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 만성 자가면역 두드러기, 알레르기 (아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 비염), 아테롬성동맥경화증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 케양성 결장염, 크론병, 췌장염, 사구체신염, 굿패스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 항체-매개 이식 거부 (AMR), 이식편 대 숙주 질환, B 세포-매개 초급성, 급성 및 만성 이식 거부; 혈전색전성 장애, 심근 경색, 협심증, 졸중, 허혈성 장애, 폐 색전증; 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되는 것은 아닌 조절 기원의 암; 백혈병; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 비-호지킨 림프종; 림프종; 진성 다혈구혈증; 본태성 혈소판혈증; 골수 화생을 갖는 골수섬유증; 및 발덴스트림병으로부터 선택된 적응증의 치료에 유용할 수 있다.

[0183] 따라서, 추가 실시양태로서, 본 발명은 요법에서 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 용도를 제공한다. 추가 실시양태에서, 요법은 Btk의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 질환은 상기 목록, 적합하게는 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 심상성 천포창, 특발성 혈소판감소성 자반증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염, 한랭글로불린혈증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 만성 자가면역 두드러기, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 굿패스처 증후군, 그레이브스병, 항체-매개 이식 거부 (AMR), B 세포-매개 초급성, 급성 및 만성 이식 거부; 다발성 골수종; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 비-호지킨 림프종; 골수 화생을 갖는 골수섬유증; 및 발덴스트림병, 보다 적합하게는 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 만성 자가면역 두드러기, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 다발성 골수종; 비-호지킨 림프종으로부터 선택된다.

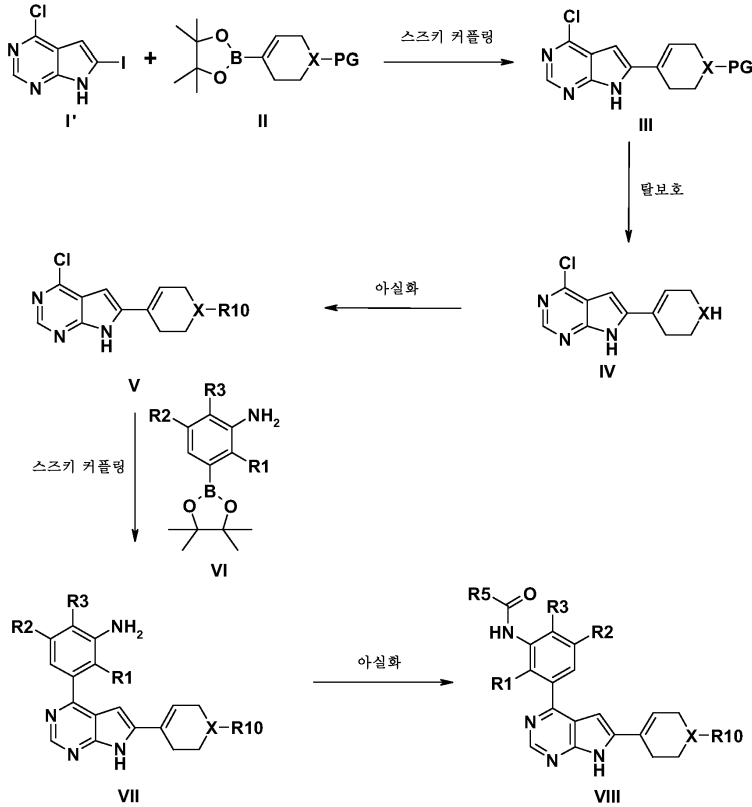
[0184] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료상 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 투여를 포함하는, Btk 키나제의 억제에 의해 치료되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록, 적합하게는 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 심상성 천포창, 특발성 혈소판감소성 자반증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염, 한랭글로불린혈증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 만성 자가면역 두드러기, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 굿패스처 증후군, 그레이브스병, 항체-매개 이식 거부 (AMR), B 세포-매개 초급성, 급성 및 만성 이식 거부; 다발성 골수종; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 비-호지킨 림프종; 골수 화생을 갖는 골수섬유증; 및 발덴스트림병, 보다 적합하게는 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 쇼그렌 증후군, 만성 자가면역 두드러기, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 다발성 골수종; 비-호지킨 림프종으로부터 선택된다.

[0185] 피롤로-피리미딘의 합성 방법

[0186] 본 발명의 작용제, 즉, 화학식 I의 정의에 따른 화합물은 보호된 보론산 에스테르 II를 상응하는 아릴 할라이드 I'와 스즈키(Suzuki) 커플링시켜 중간체 III을 편리하게 획득하는 것을 포함하는 반응 순서 (하기 참조)에 의해 제조될 수 있다. 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, III을, 예를 들어 메탄올 중 묽은 염산으로

탈보호시키고, 용매의 부재 또는 존재 하에 IV를, 예를 들어 적절한 아세틸화제, 예를 들어 비치환 또는 치환된 아세트산 무수물로 아실화시킨 다음, 보론산 에스테르 VI과 추가로 스즈키 커플링시키고, VII을 아실화시켰다 (여기서, X는 N을 나타내고, 기 PG는 보호기, 예컨대 예를 들어 tert-부틸옥시카르보닐을 지칭하며, 이는 메탄올 중 묽은 염산 등에 의해 용이하게 제거될 수 있음).

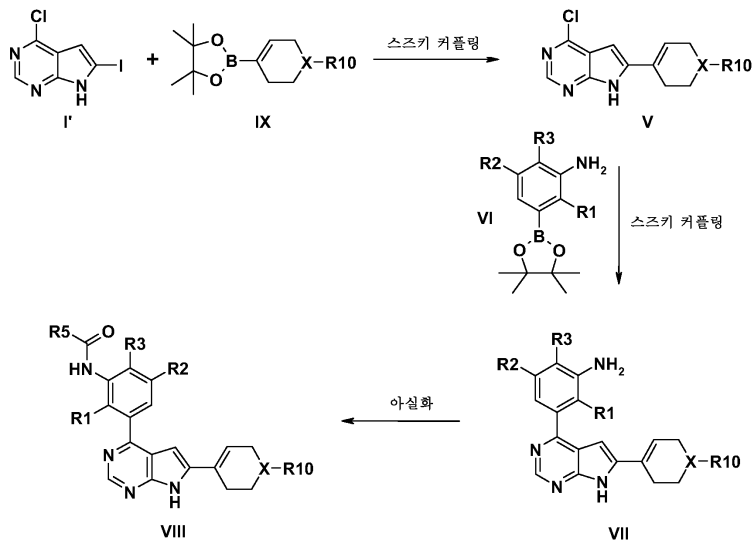
[0187] <반응식 1>



[0188]

[0189] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 또한, 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 보론산 에스테르 IX를 상응하는 아릴 할라이드 I'와 스즈키 커플링시킨 다음, V를 보론산 에스테르 VI과 추가로 스즈키 커플링시키고, VII을 아실화시키는 것 (임의로 탈보호 단계가 이어짐)을 포함하는 반응 순서에 의해 제조될 수 있다.

[0190] <반응식 2>

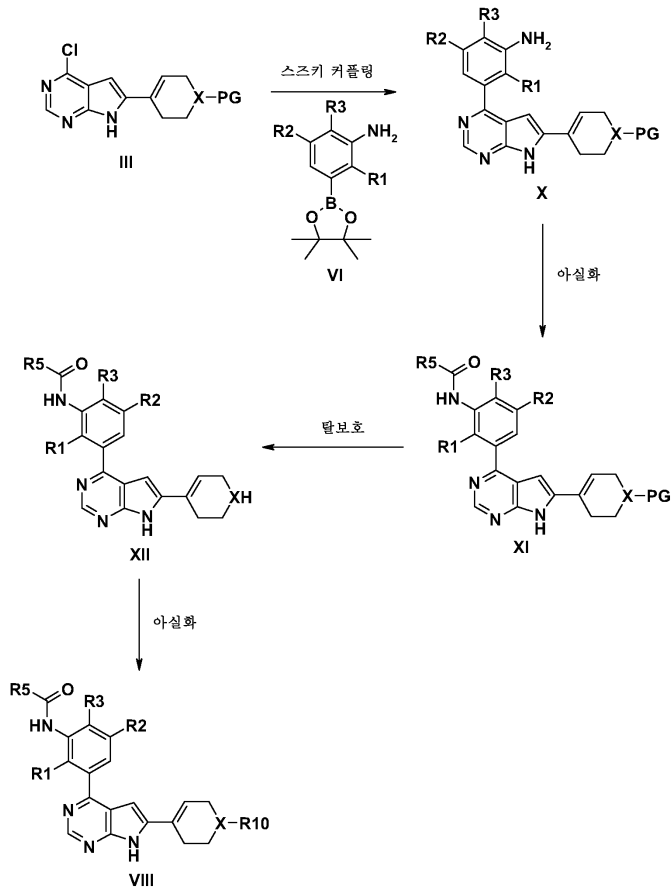


[0191]

[0192] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은, 또한 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 보론산 에스테르 VI을 상응하는 아릴 할라이드 III과 스즈키 커플링시키고, 중간체 X를 아실화시킨 다음, XI을 탈보호시키고, XII를 아실화시키는

것 (임의로 탈보호 단계가 이어짐)을 포함하는 반응 순서에 의해 제조될 수 있다 (여기서, X는 N을 나타내고, 기 PG는 용이하게 제거될 수 있는 보호기, 예컨대 예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐을 지칭함).

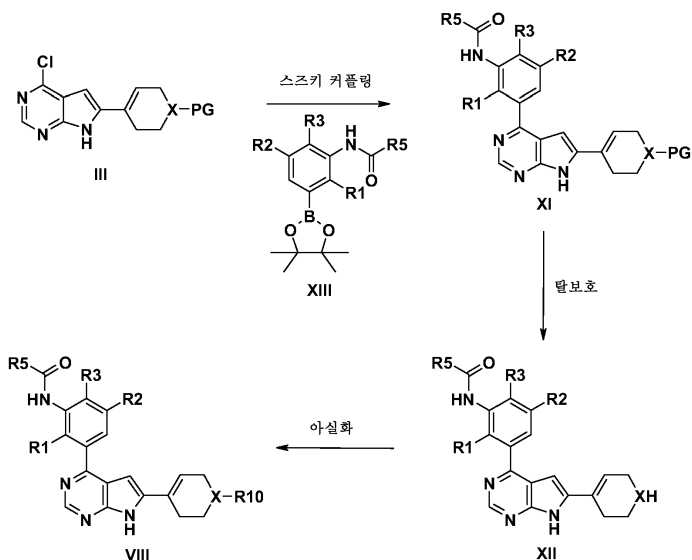
[0193] <반응식 3>



[0194]

[0195] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 또한, 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 보론산 에스테르 XIII을 상응하는 아릴 할라이드 III과 스즈키 커플링시킨 다음, XI을 탈보호시키고, XII를 아실화시키는 것 (임의로 탈보호 단계가 이어짐)을 포함하는 반응 순서에 의해 제조될 수 있다 (여기서, X는 N을 나타내고, 기 PG는 용이하게 제거될 수 있는 보호기, 예컨대 예를 들어, tert-부틸옥시카르보닐을 지칭함).

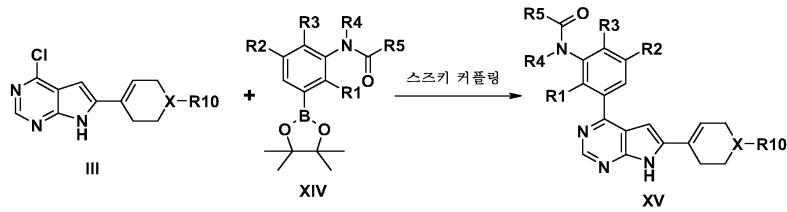
[0196] <반응식 4>



[0197]

[0198] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 또한, 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이, 보론산 에스테르 XIV를 상응하는 아릴 할라이드 III과 스즈키 커플링시킴으로써 제조될 수 있다 (임의로 탈보호 단계가 이어짐).

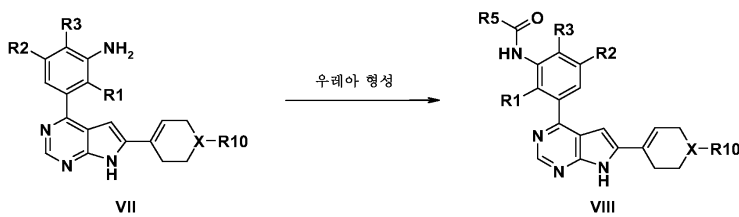
[0199] <반응식 5>



[0200]

[0201] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 또한, 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이, 아닐린 VII의 우레아 형성 반응에 의해 제조될 수 있다 (임의로 탈보호 단계가 이어짐).

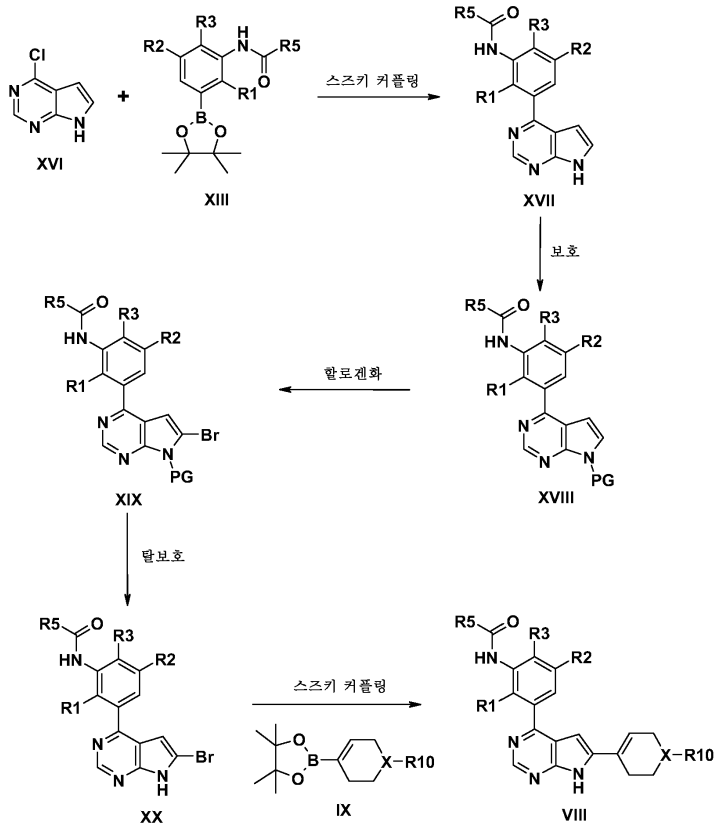
[0202] <반응식 6>



[0203]

[0204] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은, 보론산 에스테르 XIII을 상응하는 아릴 할라이드 XVI과의 스즈키 커플링시키는 것을 포함하는 반응 순서에 의해 제조될 수 있다. 하기 반응식 7에 나타난 바와 같이, XVII을 보호시킨 다음, XVII을 할로젠화시키고, XIX를 탈보호시키고, 할라이드 XX을 보론산 에스테르 IX와 스즈키 커플링시킨다 (임의로 탈보호 단계가 이어짐) (여기서, 기 PG는 용이하게 제거될 수 있는 보호기, 예컨대 예를 들어, 벤젠술포닐을 지칭함).

[0205] <반응식 7>



[0206]

[0207] 본 발명의 화합물(들)의 합성:

[0208] 실험 섹션

[0209] 약어:

[0210] AcOH 아세트산

[0211] BOC tert-부틸옥시카르보닐

[0212] COMU: (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트

[0213] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 탄산세슘

[0214] DCM: 디클로로메탄

[0215] DIPEA: 에틸-디이소프로필-아민, 휘니그(Huenig) 염기, DIEA

[0216] DMA: N,N-디메틸아세트아미드

[0217] DMAP: 디메틸-피리딘-4-일-아민

[0218] DMF: N,N-디메틸 포름아미드

[0219] DMSO: 디메틸설폭사이드

[0220] EtOAc: 아세트산 에틸 에스테르

[0221] EtOH: 에탄올

[0222] HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트

[0223] hrs: 시간

- [0224] LDA: 리튬 디이소프로필아미드
  - [0225] MeCN: 아세토니트릴
  - [0226] MeOH: 메탄올
  - [0227] NaBH<sub>4</sub>: 수소화붕소나트륨
  - [0228] NaH 수소화나트륨
  - [0229] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 황산나트륨
  - [0230] NH<sub>4</sub>OH: 암모니아 수소 용액 25%
  - [0231] Pd/C: 탄소상 팔라듐
  - [0232] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
  - [0233] TEA: 트리에틸아민
  - [0234] TFA: 트리플루오로-아세트산
  - [0235] THF: 테트라히드로푸란
  - [0236] rt: 체류 시간
  - [0237] r.t. 실온
  - [0238] 크산트포스(Xantphos): 4,5-비스-디페닐포스파닐-9,9-디메틸-9H-크산텐
  - [0239] <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) 600 MHz, 브루커 500 MHz 또는 브루커 400 MHz NMR 분광계 상에 기록하였다. 유의한 피크는 다중도 (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br, 넓은) 및 양성자 수의 순서로 표시하였다. 전자 분무 이온화 (ESI) 질량 스펙트럼은 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 질량 분광계 상에 기록하였다. 질량 분광측정법 결과는 전하에 대한 질량의 비로서 기록하였다.
  - [0240] 하기 제조에 및 실시예에 언급된 상세설명된 분석용 HPLC 크로마토그래피 방법은 하기와 같이 개략화된다:
  - [0241] 정제용 LC/MS 방법 1:
  - [0242] 마이크로매스 ZQ MS 검출기 및 워터스 X 브릿지 C18-ODB (5 μm) 30x150mm 칼럼이 장착된 정제용 워터스 (Waters) 크로마토그래피 기기. 피크 검출은 210 nm 파장에서 보고되었다.
  - [0243] 용매 A: 1 mM 탄산수소암모늄을 함유한 물
  - [0244] 용매 B: 0.04% 포름산을 함유한 아세토니트릴.
  - [0245] 유량 50 ml/분
- | 구배: | 시간 [분] | 용매 A [%] | 용매 B [%] |
|-----|--------|----------|----------|
|     | 0      | 85       | 15       |
|     | 1      | 85       | 15       |
|     | 10     | 10       | 80       |
|     | 11     | 0        | 100      |
|     | 13.5   | 0        | 100      |
- [0246]
  - [0247] LC/MS 방법 1:
  - [0248] 다이오드 어레이 검출기, 워터스 SQD 단일 단계 사중극자 질량 분광계 및 워터스 액퀴티 HSS T3 (1.8 μm) 2.1x50mm 칼럼이 장착된 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC 기기. 피크 검출은 전체 스캔 210 - 315 nm 파장에서 보고되었다. 칼럼 온도 50°C.
  - [0249] 용매 A: 0.05% 아세트산암모늄 및 0.05% 포름산을 함유한 물.
  - [0250] 용매 B: 0.04% 포름산을 함유한 아세토니트릴.

[0251] 유량 1.2 ml/분

구배:	시간 [분]	용매 A [%]	용매 B [%]
	0	98	2
	1.40	2	98
	2.15	2	98
	2.19	98	2
	2.20	98	2

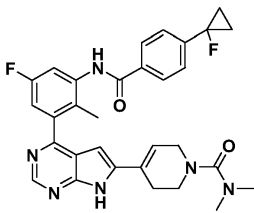
[0252]

[0253] 질량 범위: ESI +/-: 120 - 1200 m/z

[0254] 이들 실시예에서 사용된 모든 시약, 출발 물질 및 중간체는 상업적 공급원으로부터 입수가능하거나, 또는 당업계에 공지된 방법에 의해 용이하게 제조된다.

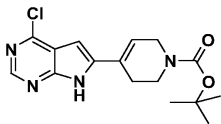
[0255] 실시예 1

[0256] 4-(4-(5-플루오로-3-[4-(1-플루오로-시클로프로필)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0257]

[0258] (1) 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 중간체 1



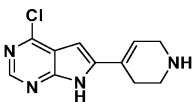
[0259]

[0260] 1-프로판올 (120 ml) 및 수성 탄산나트륨 용액 (2M, 10.23 ml, 20.46 mmol) 중 4-클로로-6-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (2.6 g, 9.30 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (0.52 g, 0.74 mmol)의 혼합물에, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,2,3]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.02 g, 9.77 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C로 18시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 갈색빛 혼합물을 200 ml 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 1:1)에 의해 정제하여 화합물 중간체 1을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 335 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.64 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0261]

[0262] (2) 4-클로로-6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 중간체 2



[0263]

[0264] 10 ml DCM 중 화합물 중간체 1 (2.60 g, 7.77 mmol)의 용액에, 30 ml TFA/물 95:5를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 2N 수산화나트륨을 첨가하여 염기성화시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 1:1에서 EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 중간체 2를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 235 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.70 (br s, 2H), 8.56 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (m, 2H).

[0265]

[0266] (3) 4-(4-클로로-6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 중간체 3

[0267]

[0268] DCM (30 ml) 및 DIPEA (1.09 ml, 6.39 mmol) 중 아민 중간체 2 (0.75 g, 3.20 mmol)의 현탁액에, 디메틸카르바모일클로라이드 (0.52 g, 4.79 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc에서 EtOAc/메탄올/암모니아 95:5:0.5)에 의해 정제하여 화합물 중간체 3을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0269]

[0270] (4) 2-(플루오로-2-메틸-3-니트로-페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤론, 중간체 4

[0271]

[0272] 200 ml 디옥산 중 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠 (5.0 g, 21.37 mmol) 및 비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐 (II) (0.78 g, 1.06 mmol)의 혼합물에 비스-(피나콜레이트)-디보론 (8.14 g, 32.0 mmol) 및 아세트산칼륨 (7.34 g, 74.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 6시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 갈색빛 혼합물을 200 ml 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소나트륨 (1x) 및 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 9:1)에 의해 정제하여 화합물 중간체 4를 황색 오일로서 수득하였다.

[0273]

[0274] (5) 5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민, 중간체 5

[0275]

[0276] 니트로 화합물 중간체 4 (12.4 g, 44.1 mmol)를 300 ml EtOAc 중에 용해시키고, Pd/C 10% (Pd) (4.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온 및 정상 압력에서 18시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 규조토 (수펠코(Supelco)) 상에서 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 중간체 5를 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0277]

[0278] (6) 4-[4-(3-아미노-5-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복실산 디메틸아미드, 중간체 6

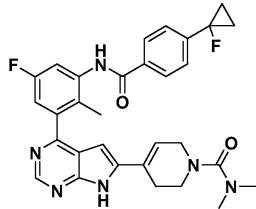
[0279]

[0280] 1-프로판올 (150 ml) 및 수성 탄산나트륨 용액 (2M, 6.54 ml, 13.08 mmol) 중 클로로 화합물 중간체 3 (3.94 g, 15.70 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (0.73 g, 1.04 mmol)의 혼합물에, 보론산 에스테

르 화합물 중간체 5 (4.0 g, 13.08 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 갈색빛 혼합물을 200 ml 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/메탄올/암모니아 98:2:0.2에서 EtOAc/MeOH/NH4OH 9:1:0.1)에 의해 정제하여 화합물 중간체 6을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 395 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 11.80 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2NH), 3.55 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.65 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

(7) 4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-플루오로-시클로프로필)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



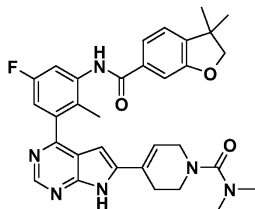
아닐리노 화합물 중간체 6 (80 mg, 0.203 mmol), 4-(1-플루오로-시클로프로필)-벤조산 (제조를 위해, WO 07/090752 참조) (40 mg, 0.223 mmol) 및 COMU (130 mg, 0.304 mmol)를 DIPEA (0.071 ml, 0.406 mmol) 및 DMA (1.0 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 10 ml EtOAc로 희석하고, 해밀턴(Hamilton) 추출기에 의해 물로 추출하였다. 수층을 EtOAc (5x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 정제용 LC/MS 방법 1에 의해 정제하여 화합물 실시예 1을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 557 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H).

다음의 실시예 2 - 14를 반응식 1에 요약된 바와 같이, 및 중간체 6 및 적절한 벤조산을 출발 물질로서 사용하여 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 2

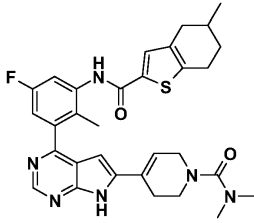
4-(4-{3-[(3,3-디메틸-2,3-디히드로-벤조푸란-6-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



LC/MS (방법 1): rt: 1.01 분, MS (ESI): 569 [M+H]<sup>+</sup>

실시예 3

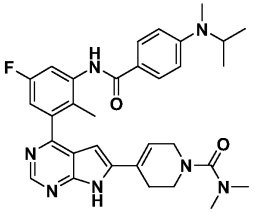
4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[(5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-벤조[b]티오펜-2-카르보닐)-아미노]-페닐}-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0292] LC/MS (방법 1): rt: 1.14 분, MS (ESI): 573 [M+H]<sup>+</sup>

[0293] 실시예 4

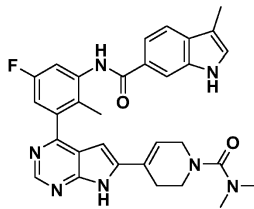
[0294] 4-(4-(5-플루오로-3-[4-이소프로필-메틸-아미노]-벤조일아미노)-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2'3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0295] LC/MS (방법 1): rt: 1.05 분, MS (ESI): 570 [M+H]<sup>+</sup>

[0296] 실시예 5

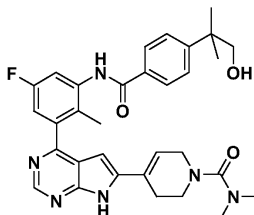
[0297] 3-메틸-1H-인돌-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드



[0298] LC/MS (방법 1): rt: 0.95 분, MS (ESI): 552 [M+H]<sup>+</sup>

[0299] 실시예 6

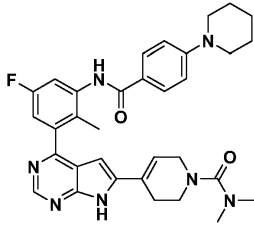
[0300] 4-(4-(5-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0301] LC/MS (방법 1): rt: 0.88 분, MS (ESI): 571 [M+H]<sup>+</sup>

[0302] 실시예 7

[0303] 4-(4-(5-플루오로-2-메틸-3-(4-피페리딘-1-일-벤조일아미노)-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



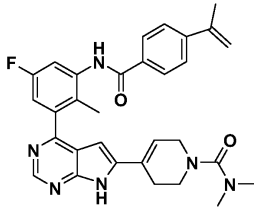
LC/MS (방법 1): rt: 1.07 분, MS (ESI): 582 [M+H]<sup>+</sup>

[0304]

실시예 8

[0305]

[0306] 4-(4-{5-플루오로-3-(이소프로페닐-벤조일아미노)-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



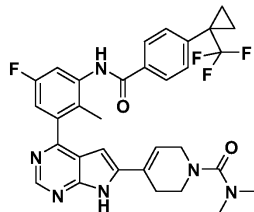
LC/MS (방법 1): rt: 1.04 분, MS (ESI): 539 [M+H]<sup>+</sup>

[0307]

실시예 9

[0308]

[0309] 4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



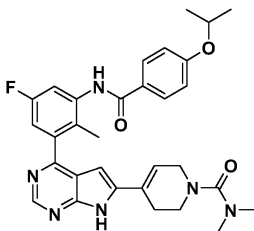
LC/MS (방법 1): rt: 1.08 분, MS (ESI): 607 [M+H]<sup>+</sup>

[0310]

실시예 10

[0311]

[0312] 4-(4-{5-플루오로-3-(4-이소프로폭시-벤조일아미노)-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



LC/MS (방법 1): rt: 1.04 분, MS (ESI): 557 [M+H]<sup>+</sup>

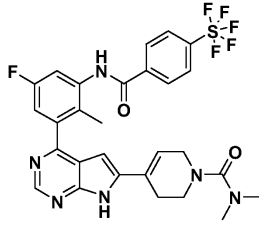
[0313]

실시예 11

[0314]

[0315] 4-(4-{5-플루오로-3-[4-펜타플루오로티오-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디

히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



LC/MS (방법 1): rt: 1.07 분, MS (ESI): 625 [M+H]<sup>+</sup>

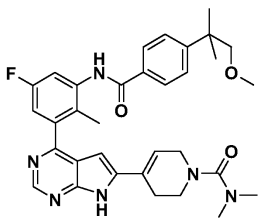
[0316]

실시예 12

[0317]

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(2-메톡시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드

[0318]



LC/MS (방법 1): rt: 1.04 분, MS (ESI): 585 [M+H]<sup>+</sup>

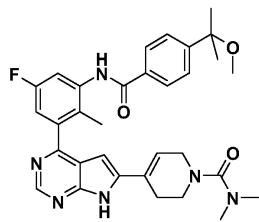
[0319]

실시예 13

[0320]

4-(4-{5-플루오로-3-[4-(1-메톡시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드

[0321]



LC/MS (방법 1): rt: 0.98 분, MS (ESI): 571 [M+H]<sup>+</sup>

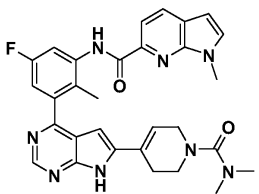
[0322]

실시예 14

[0323]

1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-6-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸-카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드

[0324]



LC/MS (방법 1): rt: 0.85 분, MS (ESI): 553 [M+H]<sup>+</sup>

[0325]

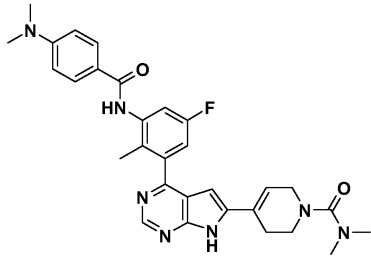
실시예 15

[0326]

4-{4-[3-(4-디메틸아미노-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드

[0327]

로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0328]

[0329] DCM/피리딘 (2:1, 30 ml) 중 아닐린 중간체 6 (84 mg, 0.213 mmol)의 용액에 DIPEA (0.372 ml, 2.13 mmol), 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드 (43 mg, 0.234 mmol) 및 DMAP (2.6 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 75시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 혼합물을 역상 HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O)에 의해 정제하여 실시예 15를 수득하였다.

[0330]

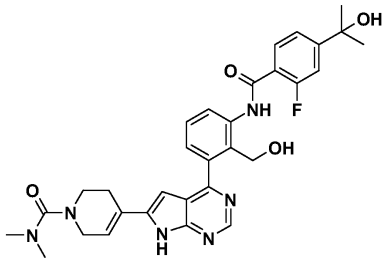
MS (ESI): 542 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.58 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.76 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

[0331]

실시예 16

[0332]

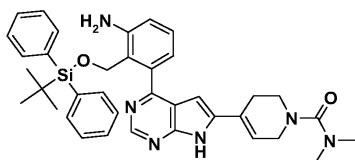
4-(4-(3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-히드록시메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0333]

[0334]

(1) 4-(4-(3-아미노-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드, 중간체 7



[0335]

[0336]

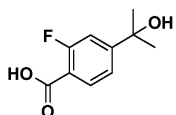
중간체 7은 보론산 에스테르 중간체 5를 보론산 에스테르 중간체 27로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

[0337]

MS (ESI): 631 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.24 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28-7.27 (m, 4H), 7.16-7.15 (m, 5H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.88 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.44 (m, 2H), 0.81 (s, 9H).

[0338]

(2) 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조산, 중간체 8



[0339]

[0340]

중간체 8은 중간체 34를 2-플루오로-테레프탈산 4-메틸 에스테르로 대체함으로써 중간체 35와 유사하게 제조

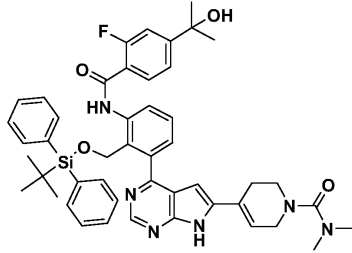
하였다 (문헌 [J. Med. Chem., 52(19), 5950-5966; 2009]).

MS (ESI): 197 [M-H]<sup>-</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.80 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.27 (br s, 1H), 1.42 (s, 6H).

[0341]

[0342]

(3) 4-(4-{2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드, 중간체 9



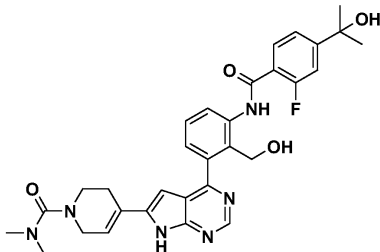
[0343]

[0344]

DMF (10 ml) 중 중간체 7 (58 mg, 0.091 mmol), 중간체 8 (27 mg, 0.137 mmol) 및 DIPEA (0.059 ml, 0.337 mmol)의 혼합물에 HATU (38 mg, 0.100 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 역상 HPLC (H<sub>2</sub>O/MeCN)에 의해 정제하여 중간체 9를 수득하였다.

[0345]

(4) 4-(4-{3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-히드록시메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0346]

[0347]

실시예 16은 중간체 31을 중간체 9로 대체함으로써 실시예 37 단계 8과 유사하게 제조하였다.

[0348]

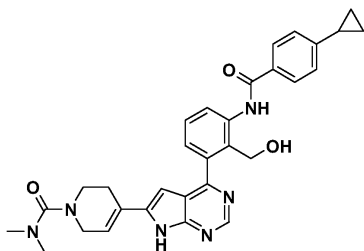
LC/MS (방법 1): rt: 1.94 분, MS (ESI): 573 [M+H]<sup>+</sup>

[0349]

실시예 17

[0350]

4-(4-{3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-2-히드록시메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0351]

[0352]

실시예 17은 단계 3에서 중간체 8을 4-시클로프로필벤조산으로 대체함으로써 실시예 16과 유사하게 제조하였다.

[0353]

LC/MS (방법 1): rt: 2.32 분, MS (ESI): 537 [M+H]<sup>+</sup>

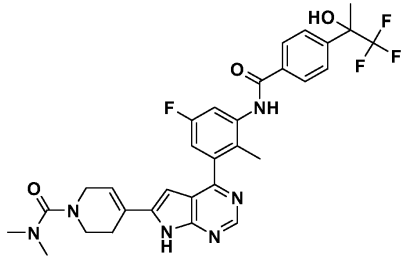
[0354]

실시예 18

[0355]

4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로

[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0356]

[0357]

실시예 18은 중간체 7을 중간체 6으로 대체하고 중간체 8을 4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조산으로 대체함으로써 중간체 9와 유사하게 제조하였다 (W02007/145834).

MS (ESI): 611 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

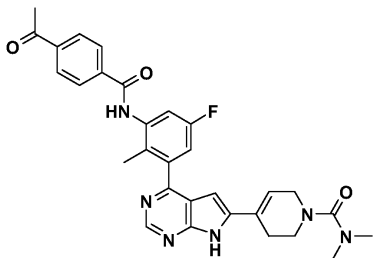
[0358]

[0359]

실시예 19

[0360]

4-{4-[3-(4-아세틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0361]

[0362]

실시예 19는 4-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조산을 4-아세틸-벤조산으로 대체함으로써 실시예 18과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 541 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.11 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

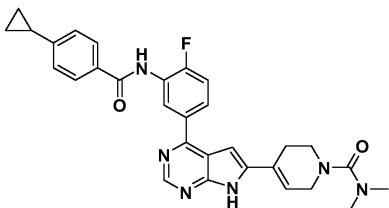
[0363]

[0364]

실시예 20

[0365]

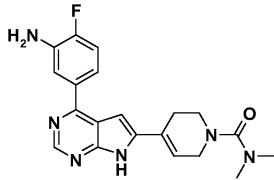
4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0366]

[0367]

(1) 4-[4-(3-아미노-4-플루오로-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드, 중간체 10



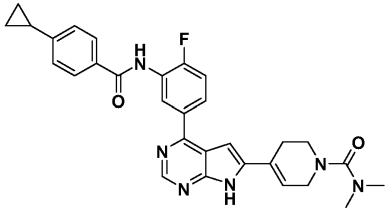
[0368]

[0369] 중간체 10은 중간체 5를 3-아미노-4-플루오로보론산으로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 381 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.32 (br s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H).

[0370]

[0371] (2) 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-4-플루오로-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0372]

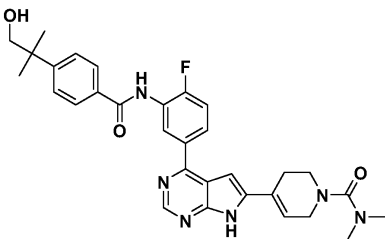
[0373] 피리딘 (2 ml) 중 중간체 10 (80mg, 0.210 mmol), 4-시클로프로필-벤조일 클로라이드 (문헌 [J. Med. Chem., 52(14), 4329-4337; 2009]) (76 mg, 0.421 mmol) 및 DMAP (2.6 mg, 0.021 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시킨 다음, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 구배)에 의해 정제하여 실시예 20을 수득하였다.

MS (ESI): 525 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

[0374]

[0375] 실시예 21

[0376] 4-(4-(4-플루오로-3-[4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조일아미노]-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0377]

[0378] 실시예 21은 중간체 7을 중간체 10으로 대체하고 중간체 8을 4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-벤조산으로 대체하여 중간체 9와 유사하게 제조하였다.

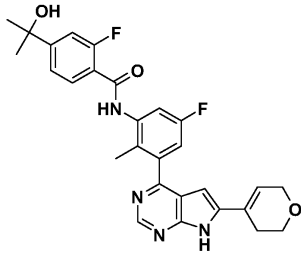
MS (ESI): 557 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

[0379]

[0380] 실시예 22

[0381] N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-2-플루오로-

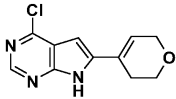
4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드



[0382]

[0383]

(1) 4-클로로-6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 중간체 11



[0384]

[0385]

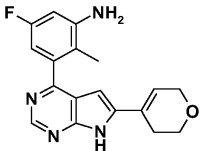
중간체 11은 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,2,3]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 3,6-디히드로-2H-피란-4-보론산 피나콜에스테르로 대체함으로써 중간체 1과 유사하게 제조하였다.

[0386]

MS (ESI): 236 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.69 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).

[0387]

(2) 3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐아민, 중간체 12



[0388]

[0389]

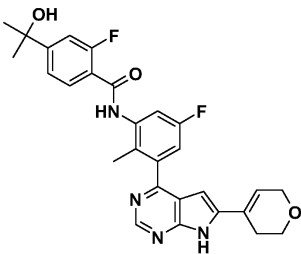
중간체 12는 중간체 3을 중간체 11로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

[0390]

MS (ESI): 325 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.37 (br s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.89 (s, 3H).

[0391]

(3) N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드



[0392]

[0393]

실시예 22는 중간체 7을 중간체 12로 대체함으로써 중간체 9와 유사하게 제조하였다.

[0394]

MS (ESI): 505 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

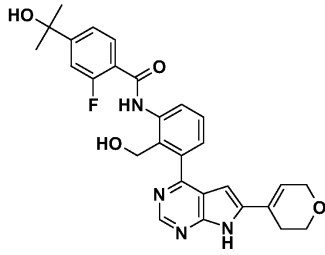
[0395]

실시예 23

[0396]

N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-2-플루오로-4-

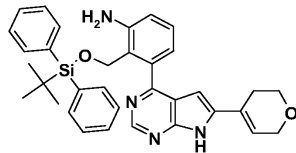
(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드



[0397]

[0398]

(1) 2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐아민, 중간체 13



[0399]

[0400]

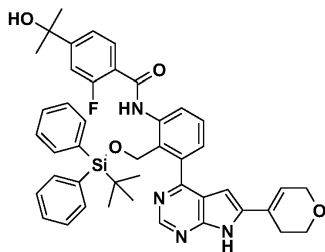
중간체 13은 중간체 6을 중간체 11로 대체함으로써 중간체 7과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 561 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.25 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 11H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 0.82 (s, 9H).

[0401]

[0402]

(2) N-{2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드, 중간체 14



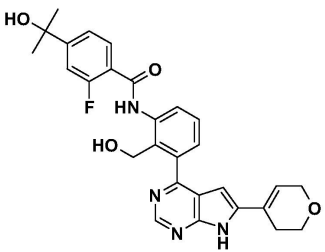
[0403]

[0404]

중간체 14는 중간체 7을 중간체 13으로 대체함으로써 중간체 9와 유사하게 제조하였다.

[0405]

(3) N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드



[0406]

[0407]

실시예 23은 중간체 9를 중간체 14로 대체함으로써 실시예 16 단계 4와 유사하게 제조하였다.

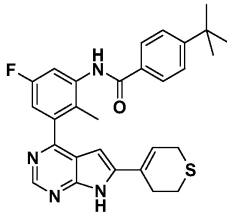
MS (ESI): 503 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 10.39 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.52-7.30 (m, 4H), 6.62 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

[0408]

[0409]

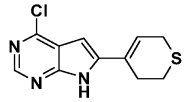
실시예 24

[0410] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0411]

[0412] (1) 4-클로로-6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 중간체 15

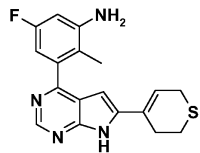


[0413]

[0414] 중간체 15는 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,2,3]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 2-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일 포함)-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란으로 대체함으로써 중간체 1과 유사하게 제조하였다.

[0415] MS (ESI): 252 [M+H]<sup>+</sup>

[0416] (2) 3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐아민, 중간체 16

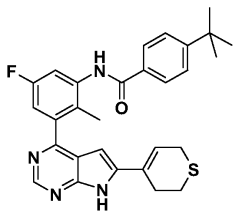


[0417]

[0418] 중간체 16은 중간체 3을 중간체 15로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

[0419] MS (ESI): 341 [M+H]<sup>+</sup>

[0420] (3) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오르-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0421]

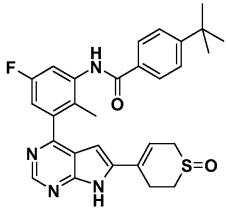
[0422] 실시예 24는 중간체 6을 중간체 16으로 대체하고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드를 tert-부틸벤조일 클로라이드로 대체함으로써 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 501 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.39 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0423]

[0424] 실시예 25

[0425] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드



[0426]

[0427]

실시예 24 (160 mg, 0.32 mmol)를 아세트산 (5 ml) 중에 용해시키고, 과산화수소 (0.033 ml, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아황산수소나트륨 용액 (10%, 10 ml)으로 10분 동안 처리하고, 물로 희석하고, 2N 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.1에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85:15:1.5)에 의해 정제하여 화합물 실시예 25를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 517 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.49 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

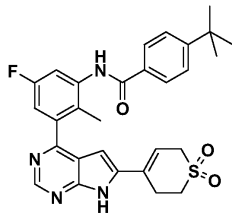
[0428]

[0429]

실시예 26

[0430]

4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0431]

[0432]

실시예 24 (160 mg, 0.32 mmol)를 DCM (15 ml) 중에 용해시키고, 트리플루오로 아세트산 (5 ml) 및 과산화수소 (0.065 ml, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아황산수소나트륨 용액 (10%, 10 ml)으로 10분 동안 처리하고, 물로 희석하고, 2N 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98:2:0.2에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0.5)에 의해 정제하여 화합물 실시예 26을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 533 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

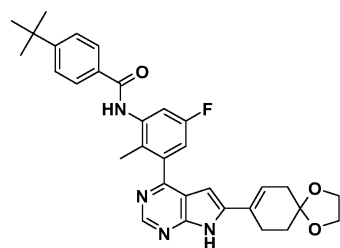
[0433]

[0434]

실시예 27

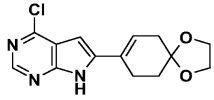
[0435]

4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0436]

[0437] (1) 4-클로로-6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘, 중간체 17



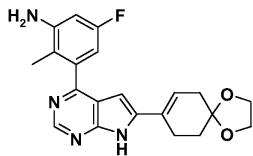
[0438]

[0439] 중간체 17은 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,2,3]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 1,4-디옥사스피로[5,5]데스-7-엔-8-보론산 피나콜 에스테르로 대체함으로써 중간체 1과 유사하게 제조하였다.

[0440]

MS (ESI): 292 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.93 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).

[0441] (2) 3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐아민, 중간체 18



[0442]

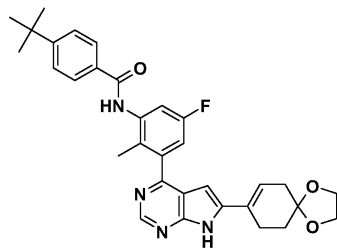
[0443] 중간체 18은 중간체 3을 중간체 17로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

[0444]

MS (ESI): 381 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.24 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.46 (br s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.36 (s, 2 NH), 3.91 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).

[0445]

(3) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0446]

[0447] 실시예 27은 중간체 6을 중간체 18로 대체하고 4-디메틸아미노벤조일 클로라이드를 4-tert-부틸벤조일 클로라이드로 대체함으로써 실시예 15와 유사하게 제조하였다.

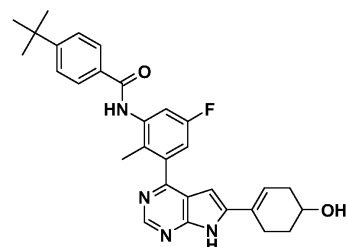
[0448]

MS (ESI): 541 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.36 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.93 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

[0449]

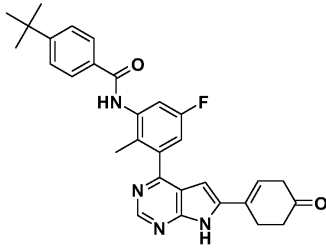
실시예 28

[0450] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0451]

[0452] (1) 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드, 중간체 19



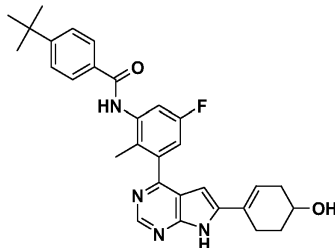
[0453]

[0454] DCM (30ml) 중 실시예 27 (450 mg, 0.832 mmol) 및 TFA (6 ml)의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 구배)에 의해 정제하여 중간체 19를 수득하였다.

MS (ESI): 497 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

[0455]

[0456] (2) 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0457]

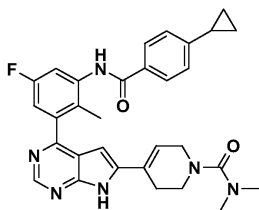
[0458] MeOH (25 ml) 중 중간체 19 (100 mg, 0.201 mmol)의 용액에 NaBH<sub>4</sub> (9.1 mg, 0.242 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 구배)에 의해 정제하여 실시예 28을 수득하였다.

MS (ESI): 499 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.31 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

[0459]

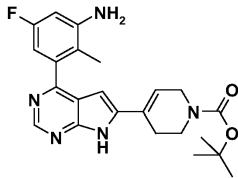
[0460] 실시예 29

[0461] 4-[4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복실산 디메틸아미드



[0462]

[0463] (1) 4-[4-[3-(4-아미노-5-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르, 중간체 20



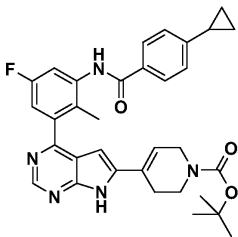
[0464]

[0465] 클로로 화합물 중간체 1 (0.63 g, 1.88 mmol) 및 보론산 에스테르 유도체 중간체 5 (0.52 g, 2.07 mmol)의 스즈키 커플링을 위해 실시예 1 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차를 이용하여 화합물 중간체 20을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 424 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.36 (s, 2NH), 4.05 (br s, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0466]

[0467] (2) 4-{4-[3-(시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 중간체 21



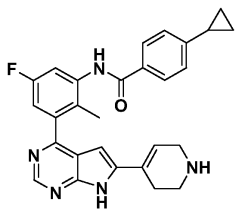
[0468]

[0469] 톨루엔 (2 ml) 중 4-시클로프로필 벤조산 (0.58 g, 3.57 mmol)의 용액에, 티오닐 클로라이드 (1.29 ml, 17.87 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 피리딘 (5 ml) 중에 중간체 20 (1.0 g, 2.36 mmol)과 함께 용해시키고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 피리딘을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수 (2x)로 세척하였다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산에서 EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 중간체 21을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 568 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH), 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.02 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).

[0470]

[0471] (3) 4-시클로프로필-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드, 중간체 22



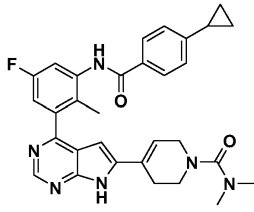
[0472]

[0473] 화합물 중간체 21 (1.0 g, 1.76 mmol)의 BOC 보호기를 실시예 1 단계 2에 기재된 바와 같이 제거하여 화합물 중간체 22를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 468 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 9.94 (s, 1NH), 8.80 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.41 (br s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

[0474]

[0475] (4) 4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0476]

[0477]

아미노 화합물 중간체 22 (0.2 g, 0.51 mmol)를 실시예 1 단계 3에 기재된 바와 같이 아실화하여 화합물 실시예 29을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 539 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH) 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

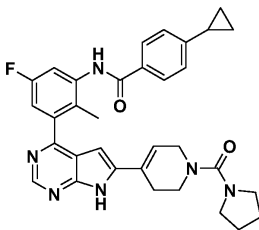
[0478]

[0479]

실시예 30

[0480]

4-시클로프로필-N-(5-플루오로-2-메틸-3-{6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페닐)-벤즈아미드



[0481]

[0482]

아미노 화합물 중간체 22 (0.2 g, 0.51 mmol)를 실시예 1 단계 3에서 기재된 바와 같이 피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드를 사용하여 아실화시켜 화합물 실시예 30을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 565 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.41 (br s, 1H), 9.93 (s, 1NH) 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).

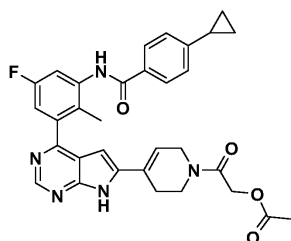
[0483]

[0484]

실시예 31

[0485]

아세트산 2-(4-{4-[3-(4-시클로프로필-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르



[0486]

[0487]

아미노 화합물 중간체 22 (0.15 g, 0.32 mmol)를 실시예 1 단계 3에 기재된 바와 같이 아세트산 클로로카르보닐 메틸 에스테르를 사용하여 아실화시켜 화합물 실시예 31을 베이지색 고체로서 수득하였다.

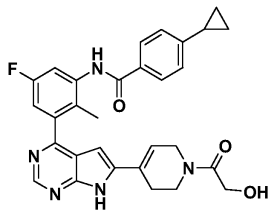
MS (ESI): 568 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.94 (s, 1NH) 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

[0488]

[0489]

실시예 32

[0490] 4-시클로프로필-N-(5-플루오로-3-{6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-메틸-페닐)벤즈아미드



[0491]

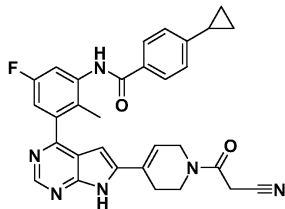
[0492] 실시예 31의 아세틸 화합물 (100 mg, 0.17 mmol)을 THF (1 ml) 및 EtOH (1 ml) 중에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 용액 (0.31 ml, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98:2:0.2)에 의해 정제하여 화합물 실시예 32를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 526 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.95 (s, 1NH), 8.82 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.04 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

[0493]

[0494] 실시예 33

[0495] N-(3-{6-[1-(2-시아노-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-시클로프로필-벤즈아미드



[0496]

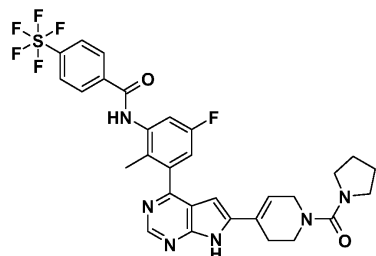
[0497] 아미노 화합물 중간체 22 (30 mg, 0.064 mmol), 시아노아세트산 (11 mg, 0.128 mmol) 및 HATU (61 mg, 0.16 mmol)를 DIPEA (0.056 ml, 0.321 mmol) 및 DMF (1.0 ml) 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수 (2x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산에서 EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 실시예 33을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 536 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.56 (br s, 1NH) 8.76 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

[0498]

[0499] 실시예 34

[0500] N-(5-플루오로-2-메틸-3-{6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤즈아미드

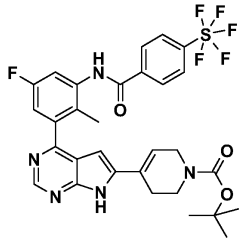


[0501]

[0502]

(1)

4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 중간체 23



[0503]

[0504]

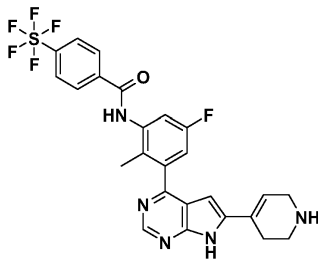
중간체 23은 중간체 7을 중간체 20으로 대체하고 중간체 8을 4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤조산으로 대체함으로써 중간체 9와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 654 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0505]

[0506]

(2) N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤즈아미드, 중간체 24



[0507]

[0508]

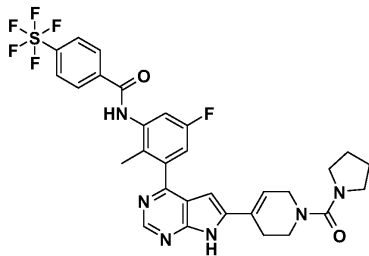
중간체 24는 중간체 21을 중간체 23으로 대체함으로써 중간체 22와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 554 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.13 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

[0509]

[0510]

(3) N-(5-플루오로-2-메틸-3-{6-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤즈아미드



[0511]

[0512]

실시예 34는 중간체 22를 중간체 24로 대체함으로써 실시예 30과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 651 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.42 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.75 (m, 4H).

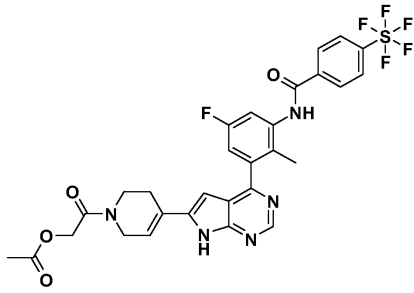
[0513]

[0514]

실시예 35

[0515]

아세트산 2-[4-(4-{5-플루오로-2-메틸-3-[4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤조일아미노]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일]-2-옥소-에틸 에스테르



[0516]

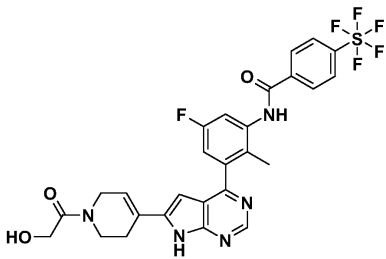
[0517] 실시예 35는 중간체 22를 중간체 24로 대체함으로써 실시예 31과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 654 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0518]

[0519] 실시예 36

[0520] N-(5-플루오로-3-(6-[1-(2-히드록시-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-4-(펜타플루오로-술폰닐)-벤즈아미드



[0521]

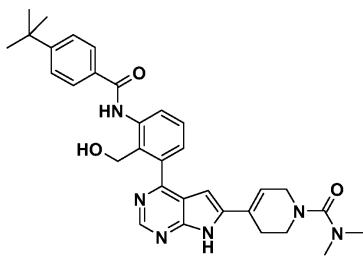
[0522] 실시예 36은 실시예 31을 실시예 35로 대체함으로써 실시예 32와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 612 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

[0523]

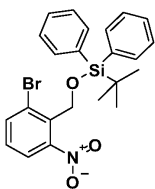
[0524] 실시예 37

[0525] 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르



[0526]

[0527] (1) (2-브로모-니트로-벤질옥시)-tert-부틸-디페닐-실란, 중간체 25



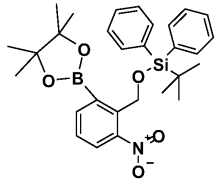
[0528]

[0529] DMF (20 ml) 중 (2-브로모-6-니트로-페닐)-메탄올 (10.0 g, 43.1 mmol) 및 이미다졸 (5.87 g, 86.0 mmol)의 용액에, tert-부틸-클로로-디페닐-실란을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수 (2x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 헵탄에 녹이고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 화합물 중간체 25를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 471 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.80 (m, 6H), 7.40 (m, 6H), 7.24 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 0.99 (s, 9H).

[0530]

[0531] (2) 2-[2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-니트로-페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란, 중간체 26



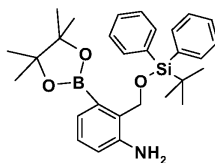
[0532]

[0533] 60 ml 디옥산 중 중간체 25 (5.0 g, 10.63 mmol) 및 비스(디페닐포스피노)페로센디클로로팔라듐 (II) (0.43 g, 0.52 mmol)의 혼합물에, 비스-(피나콜레이트)-디보론 (5.4 g, 21.26 mmol) 및 아세트산칼륨 (6.25 g, 63.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 갈색빛 혼합물을 규조토 (수펠코) 상에서 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헵탄에서 헵탄/EtOAc 4:1)에 의해 정제하여 화합물 중간체 26을 황색 오일로서 수득하였다.

MS (ESI): 피크 없음, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.65 (m, 5H), 7.30 (m, 8H), 5.30 (s, 2H), 1.10 (s, 12H), 0.97 (s, 9H).

[0534]

[0535] (3) 2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민, 중간체 27



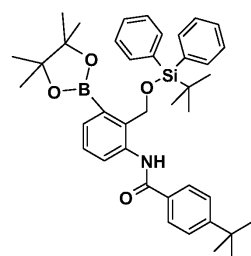
[0536]

[0537] 니트로 화합물 중간체 26 (10.0 g, 19.32 mmol)을 300 ml EtOAc 중에 용해시키고, Pd/C 10% (Pd) (2.0 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온 및 정상 압력에서 20시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 규조토 (수펠코) 상에서 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산에서 시클로헥산/EtOAc 4:1)에 의해 정제하여 화합물 중간체 27을 황색 오일로서 수득하였다.

MS (ESI): 488 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.63 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.03 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 0.99 (s, 12H), 0.98 (s, 9H).

[0538]

[0539] (4) 4-tert-부틸-N-[2-tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸]-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-벤즈아미드, 중간체 28



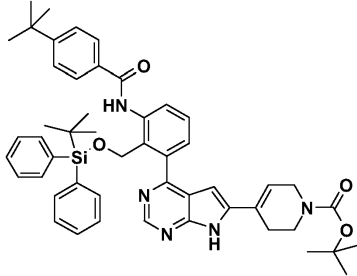
[0540]

[0541] 아닐리노 화합물 중간체 27 (92.0 g, 189 mmol)을 DCM (1.2 l) 및 트리에틸아민 (80 ml) 중 용해시켰다. 혼합

물에 4-tert-부틸벤조일클로라이드를 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액 및 염수 (2x)로 세척하고, 증발시켰다. 잔류물을 헥산에 녹이고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 화합물 중간체 28을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 648 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.85 (br s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 6H), 7.35-7.25 (m, 9H), 5.30 (s, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.05 (s, 18H).

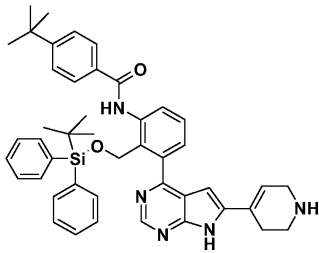
(5) 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-3-일-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 중간체 29



클로로 화합물 중간체 1 (0.50 g, 1.49 mmol)과 보론산 에스테르 유도체 중간체 28 (1.45 g, 2.24 mmol) 사이의 스즈키 커플링을 위해, 실시예 1 단계 6에 기재된 바와 동일한 절차를 이용하여 화합물 중간체 29를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 820 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.33 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.11 (m, 8H), 6.54 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 0.53 (s, 9H).

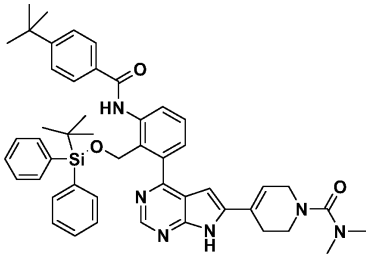
(6) 4-tert-부틸-N-{2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-벤즈아미드}, 중간체 30



화합물 중간체 29 (0.92 g, 1.12 mmol)의 BOC 보호기를 실시예 1 단계 2에 기재된 바와 같이 제거하여 화합물 중간체 30을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 720 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.50 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (m, 8H), 6.56 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 0.52 (s, 9H).

(7) 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일-카르복실산 디메틸아미드, 중간체 31



[0552]

[0553]

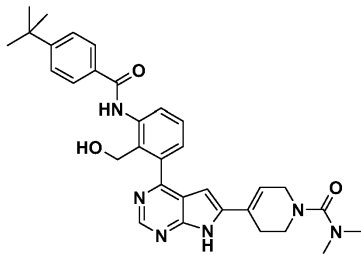
아미노 화합물 중간체 30 (0.1 g, 0.14 mmol)을 실시예 1 단계 3에 기재된 바와 같이 아실화시켜 화합물 중간체 31을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 791 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 8H), 6.57 (br s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.53 (s, 9H).

[0554]

[0555]

(8) 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0556]

[0557]

화합물 중간체 31 (65 mg, 0.082 mmol)을 THF 중 테트라부틸 암모늄 플루오라이드의 1M 용액 (2 ml, 2.0 mmol) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0.5)에 의해 정제하여 화합물 실시예 37을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 553 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (s, 1H), 10.53 (s, 1NH) 8.83 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

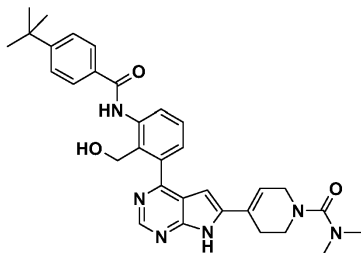
[0558]

[0559]

실시예 38

[0560]

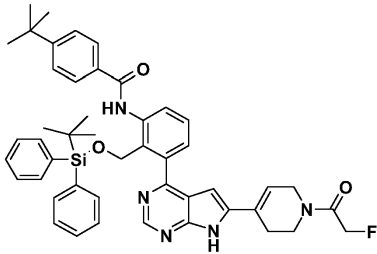
4-tert-부틸-N-(3-{6-[1-(2-플루오로-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드



[0561]

[0562]

(1) 4-tert-부틸-N-(2-(tert-부틸-디페닐-실라닐옥시메틸)-3-{6-[1-(2-플루오로-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페닐)-벤즈아미드, 중간체 32



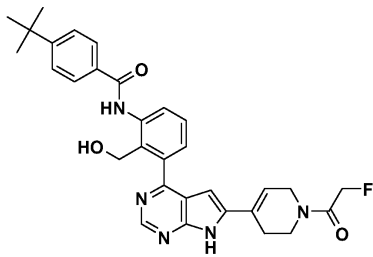
[0563]

[0564]

피리딘 (5 ml) 중 중간체 30 (100 mg, 0.139 mmol)의 용액에 플루오로-아세틸 클로라이드 (20 mg, 0.208 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 구배)를 이용하여 정제하여 중간체 32를 수득하였다.

[0565]

(2) 4-tert-부틸-N-(3-{6-[1-(2-플루오로-아세틸)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드



[0566]

[0567]

실시예 38은 중간체 31을 중간체 32로 대체함으로써 실시예 37 단계 8과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 542 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.46 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.61 (br, s), 6.44 (s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.25 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), (3.47 m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

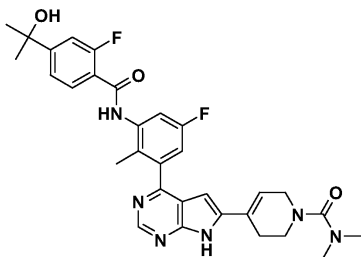
[0568]

[0569]

실시예 39

[0570]

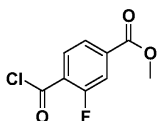
4-(4-{5-플루오로-3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0571]

[0572]

(1) 4-클로로카르보닐-3-플루오로-벤조산 메틸 에스테르, 중간체 33

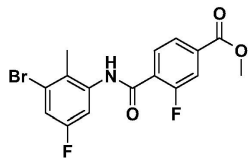


[0573]

[0574]

2-플루오로-테레프탈산 4-메틸 에스테르 (문헌 [J. Med. Chem., 52(19), 5950-5966; 2009]) (500 mg, 2.25 mmol)을 DCM (10 ml) 중에 현탁시켰다. 이어서, 옥살릴 클로라이드 (5.08 ml, 58.0 mmol) 및 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 14시간 동안 환류하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 조 중간체 33을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

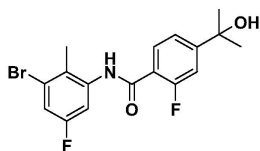
[0575] (2) N-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸-페닐)-3-플루오로-테레프탈람산 메틸 에스테르, 중간체 34



[0576]

[0577] 3-브로모-5-플루오로-2-메틸아닐린 (515 mg, 2.53 mmol)을 피리딘 (20 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 중간체 33 (547 mg, 2.53 mmol) 및 DMAP (3.09 mg, 0.025 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 H<sub>2</sub>O로 녹였다. 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 MeOH로 재결정화하여 중간체 34를 무색 고체로서 수득하였다.

[0578] (3) N-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸-페닐)-2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드, 중간체 35



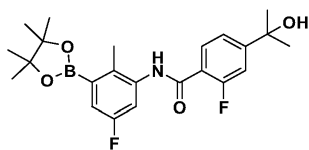
[0579]

[0580] 중간체 34 (75 mg, 0.195 mmol)를 THF (10 ml) 중에 용해시키고, 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, 메틸 마그네슘 브로마이드 (0.390 ml, 1.17 mmol)를 적가하고, 교반을 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 농축 건조시킨 다음, MeOH/DMSO로 희석하였다. 생성된 침전물을 여과하여 중간체 35를 백색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 384 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 10.04 (br s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

[0581]

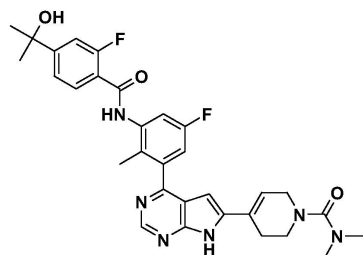
[0582] (4) 2-플루오로-N-[5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤즈아미드, 중간체 36



[0583]

[0584] 중간체 36은 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 중간체 35로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

[0585] (5) 4-(4-{5-플루오로-3-[2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조일아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0586]

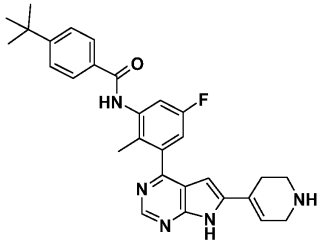
[0587] 실시예 39는 단계 5에서 보론산 에스테르 중간체 28을 보론산 에스테르 중간체 36으로 대체함으로써 실시예 37과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 575 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

[0588]

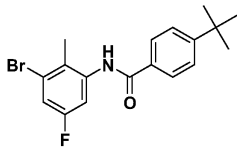
[0589] 실시예 40

[0590] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드



[0591]

[0592] (1) N-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-tert-부틸-벤즈아미드, 중간체 37



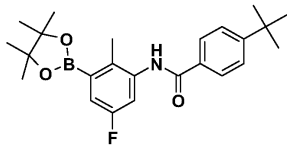
[0593]

[0594] 중간체 37은 중간체 33을 4-tert-부틸-벤조일 클로라이드로 대체함으로써 중간체 34와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 364 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 10.11 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0595]

[0596] (2) 4-tert-부틸-N-[5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-벤즈아미드, 중간체 38



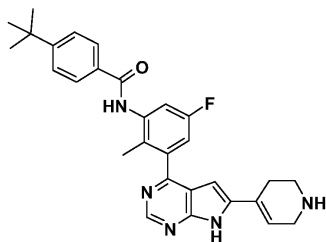
[0597]

[0598] 중간체 38은 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 중간체 37로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 412 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.85 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.32 (m, 15H).

[0599]

[0600] (3) 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드



[0601]

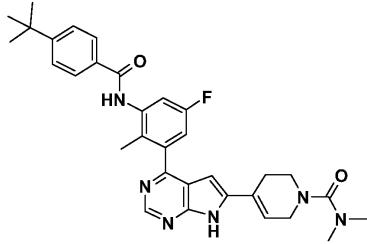
[0602] 실시예 40은 실시예 37 단계 5에서의 중간체 28을 중간체 38로 대체함으로써 실시예 37 단계 6에서의 중간체 30과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 484 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.55 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0603]

[0604] 실시예 41

[0605] 4-{4-[3-(4-tert-부틸-벤조일아미노)-5-플루오로-2-메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0606]

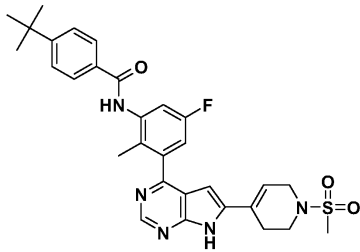
[0607] 실시예 41은 중간체 30을 실시예 40으로 대체하여 실시예 37 단계 7과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 555 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

[0608]

[0609] 실시예 42

[0610] 4-tert-부틸-N-{5-플루오로-3-[6-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0611]

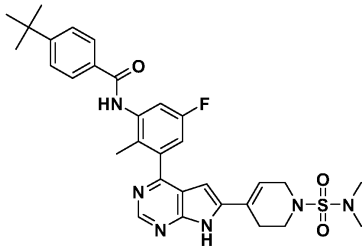
[0612] THF (10 ml) 중 실시예 40 (90 mg, 0.186 mmol) 및 DIPEA (0.098 ml, 0.558 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.015 ml, 0.186 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 킨칭하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 역상 HPLC (MeCN/H<sub>2</sub>O 구배)에 의해 정제하여 실시예 42를 담황색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 562 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.48 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0613]

[0614] 실시예 43

[0615] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1-디메틸설파모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0616]

[0617] 실시예 43은 메탄술포닐 클로라이드를 N,N-디메틸아미도술포닐 클로라이드로 대체함으로써 실시예 42와 유사하게 제조하였다.

[0618]

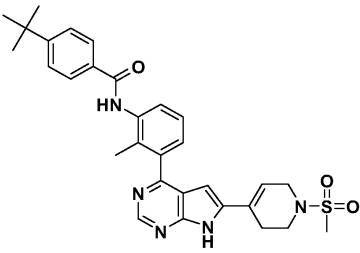
MS (ESI): 591 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.48 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0619]

실시예 44

[0620]

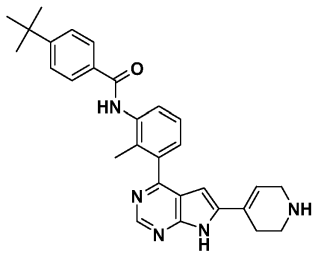
4-tert-부틸-N-{3-[6-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0621]

[0622]

(1) 4-tert-부틸-N-{2-메틸-3-[6-(1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드, 중간체 39



[0623]

[0624]

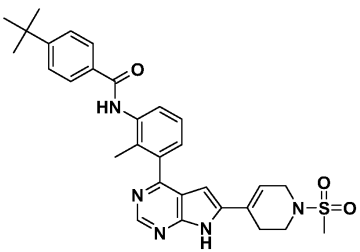
중간체 39는 실시예 37 단계 5에서의 중간체 28을 중간체 48로 대체함으로써 실시예 37 단계 6에서의 중간체 30과 유사하게 제조하였다.

[0625]

MS (ESI): 465 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.29 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0626]

(2) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0627]

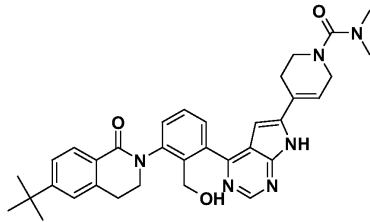
[0628] DCM 중 중간체 39 (80 mg, 0.172 mmol) 및 TEA (0.048 ml, 0.344 mmol)의 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.021 ml, 0.258 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 구배)에 의해 정제하여 실시예 44를 수득하였다.

MS (ESI): 544 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0629]

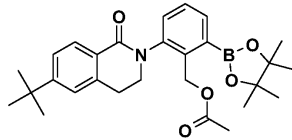
[0630] 실시예 45

[0631] 4-{4-[3-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0632]

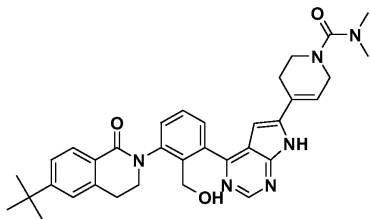
[0633] (1) 아세트산 2-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질 에스테르, 중간체 40



[0634]

[0635] 중간체 40은 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 아세트산 2-브로모-6-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-벤질 에스테르 (W02010/000633)로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

[0636] (2) 4-{4-[3-(6-tert-부틸-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0637]

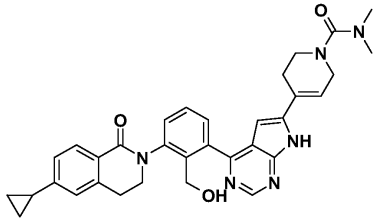
[0638] 실시예 45는 중간체 5를 중간체 40으로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 579 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

[0639]

[0640] 실시예 46

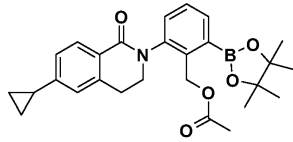
[0641] 4-{4-[3-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0642]

[0643]

(1) 아세트산 2-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질 에스테르, 중간체 41



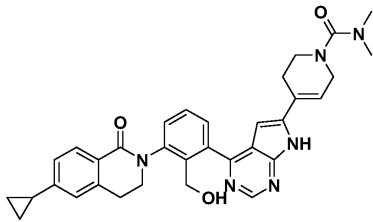
[0644]

[0645]

중간체 41은 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 아세트산 2-브로모-6-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-벤질 에스테르 (W02010/000633)로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

[0646]

(2) 4-{4-[3-(6-시클로프로필-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-2-히드록시메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일}-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0647]

[0648]

실시예 46은 중간체 5를 중간체 41로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 563 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

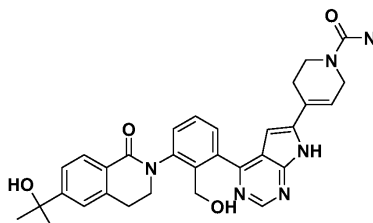
[0649]

[0650]

실시예 47

[0651]

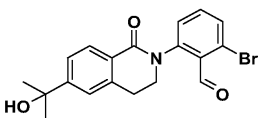
4-(4-{2-히드록시메틸-3-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0652]

[0653]

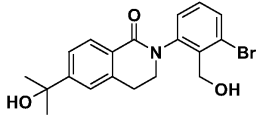
(1) 2-브로모-6-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤즈알데히드, 중간체 42



[0654]

[0655] 아르곤 하에 디옥산 (60 ml) 중 2,6-디브로모-벤즈알데히드 (1.60 g, 6.06 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (222 mg, 0.243 mmol), 크산트포스 (210 mg, 0.364 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.77 g, 8.49 mmol)의 혼합물에 6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온 (US2009/0306041) (995 mg, 4.85 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 42를 수득하였다.

[0656] (2) 2-(3-브로모-2-히드록시메틸-페닐)-6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-3,4-디히드로-2H-이소퀴놀린-1-온, 중간체 43



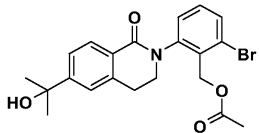
[0657]

[0658] 아르곤 분위기 하에 THF (10 ml) 중 중간체 42 (320 mg, 0.824 mmol)의 용액에 리튬 트리에틸보로하이드라이드 (THF 중 1M, 0.989 ml, 0.989 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후에, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (5 ml)을 첨가하였다. 추가의 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 43을 수득하였다.

MS (ESI): 390 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.83 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.45 (s, 6H).

[0659]

[0660] (3) 아세트산 2-브로모-6-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-벤질 에스테르, 중간체 44



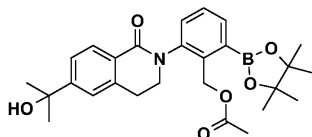
[0661]

[0662] DCM (6 ml) 중 중간체 43 (238 mg, 0.610 mmol)의 용액에 TEA (0.085 ml, 0.610 mmol), DMAP (7.5 mg, 0.061 mmol) 및 아세트산 무수물 (62 mg, 0.610 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 44를 수득하였다.

MS (ESI): 432 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.82 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

[0663]

[0664] (4) 아세트산 2-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤질 에스테르, 중간체 45



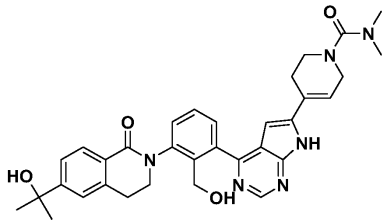
[0665]

[0666] 중간체 45는 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 중간체 44로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 피크 없음, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 7.82 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 4H), 5.29 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.31 (s, 12H).

[0667]

[0668] (5) 4-(4-{2-히드록시메틸-3-[6-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-1-옥소-3,4-디히드로-1H-이소퀴놀린-2-일]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0669]

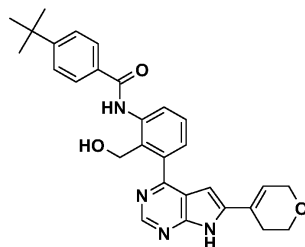
[0670] 실시예 47은 중간체 5를 중간체 45로 대체한 다음, MeOH/물 중 LiOH로 아세테이트 보호기를 염기성 제거함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 581 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 1.46 (s, 6H).

[0671]

[0672] 실시예 48

[0673] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드



[0674]

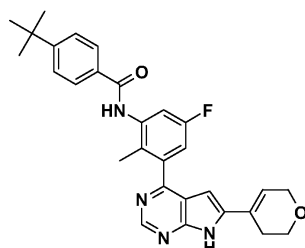
[0675] 실시예 48은 중간체 1을 중간체 11로 대체한 다음, THF 중 TBAF로 TBDPS 보호기를 제거함으로써 중간체 29와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 483 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

[0676]

[0677] 실시예 49

[0678] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0679]

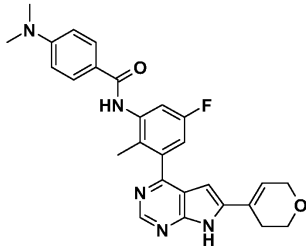
[0680] 실시예 49는 중간체 3을 중간체 11로 대체하고 중간체 5를 중간체 38로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 485 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.44 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.50(m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0681]

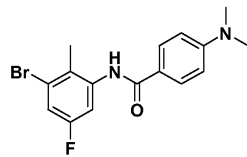
[0682] 실시예 50

[0683] N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-4-디메틸아미노-벤즈아미드



[0684]

[0685] (1) N-(3-브로모-5-플루오로-2-메틸-페닐)-4-디메틸아미노-벤즈아미드, 중간체 46



[0686]

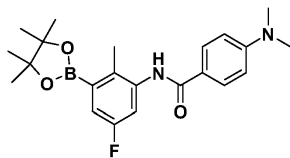
[0687] 중간체 46은 중간체 33을 4-디메틸아미노-벤조일 클로라이드로 대체함으로써 중간체 34와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 353 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.77 (br s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.24 (s, 3H).

[0688]

[0689] (2)

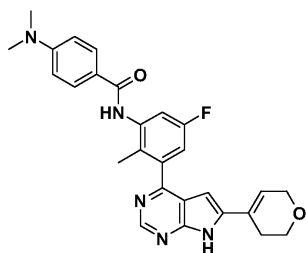
4-디메틸아미노-N-[5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-벤즈아미드, 중간체 47



[0690]

[0691] 중간체 47은 1-브로모-5-플루오로-2-메틸-3-니트로-벤젠을 중간체 46으로 대체함으로써 중간체 4와 유사하게 제조하였다.

[0692] (3) N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-4-디메틸아미노-벤즈아미드



[0693]

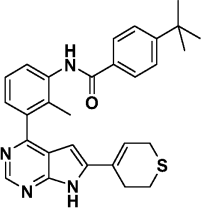
[0694] 실시예 50은 중간체 38을 중간체 47로 대체함으로써 실시예 49와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 472 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.43 (br s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.47 (m, 2H), 2.10 (s, 3H).

[0695]

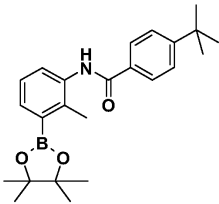
[0696] 실시예 51

[0697] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0698]

[0699] (1) 4-tert-부틸-N-[2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐]-벤즈아미드, 중간체 48



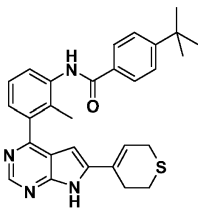
[0700]

[0701] DCM (4 l) 및 트리에틸아민 (330 ml, 2.38 mol) 중 2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-페닐아민 (370.0 g, 1.58 mol)의 용액에, 4-tert-부틸벤조일 클로라이드 (290 ml, 1.58 mol)를 0°C에서 25분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물, 포화 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 헵탄 (1 l)에 녹이고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 건조시켜 중간체 48을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 394 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.80 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (s, 21 H).

[0702]

[0703] (2) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0704]

[0705] 클로라이드 중간체 15 (0.25 g, 0.99 mmol)와 보론산 에스테르 중간체 48 (0.78 g, 1.98 mmol) 사이의 스킵 커플링을 위해 실시예 1 단계 1에 기재된 바와 같은 동일한 프로토콜을 이용하여 실시예 51을 베이지색 고체로서 수득하였다.

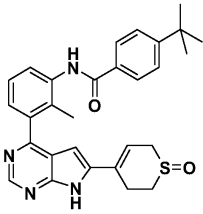
MS (ESI): 483 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

[0706]

[0707] 실시예 52

[0708] 4-tert-부틸-N-(2-메틸-3-[6-(3,6-디히드로-1-옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페

닐}-벤즈아미드.



[0709]

[0710]

실시예 51의 화합물 (240 mg, 0.50 mmol)을 아세트산 (5 ml) 중에 용해시키고, 과산화수소 (0.051 ml, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아황산수소나트륨 용액 10% (10 ml)로 10분 동안 처리하고, 물로 희석하고, 2N 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0.1에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 8:2:0.2)에 의해 정제하여 화합물 실시예 52를 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 499 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.49 (br s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

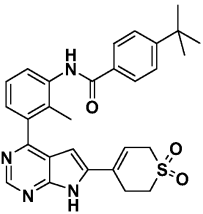
[0711]

[0712]

실시예 53

[0713]

4-tert-부틸-N-(3-[6-(3,6-디히드로-1,1-디옥시도-2H-티오피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐)-벤즈아미드.



[0714]

[0715]

실시예 51의 화합물 (250 mg, 0.51 mmol)을 DCM (5 ml) 중에 용해시킨 다음, 트리플루오로 아세트산 (5 ml) 및 과산화수소 (0.079 ml, 0.78 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 아황산수소나트륨 용액 10% (10 ml)로 10분 동안 처리하고, 물로 희석하고, 2N 수산화나트륨 용액으로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2x)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc에서 EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 98:2:0.2)에 의해 정제하여 화합물 실시예 53을 베이지색 고체로서 수득하였다.

MS (ESI): 515 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.47 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

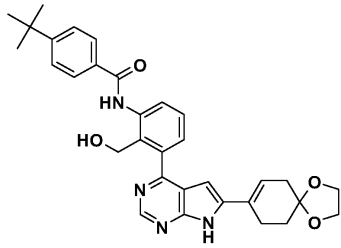
[0716]

[0717]

실시예 54

[0718]

4-tert-부틸-N-(3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐)-벤즈아미드



[0719]

[0720]

실시예 54는 중간체 1을 중간체 17로 대체한 다음, THF 중 TBAF로 TBDPS 보호기를 제거함으로써 중간체 29와 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 539 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.34 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.67 (m, 2 H), 3.91 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

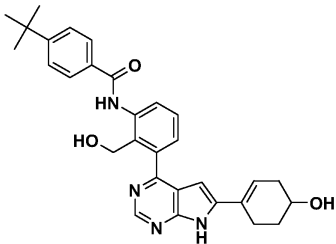
[0721]

[0722]

실시예 55

[0723]

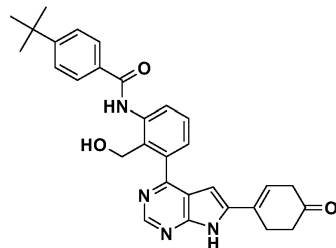
4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드



[0724]

[0725]

(1) 4-tert-부틸-N-{2-히드록시메틸-3-[6-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드, 중간체 49



[0726]

[0727]

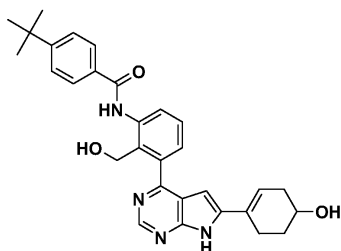
중간체 49는 실시예 27을 실시예 54로 대체함으로써 중간체 19와 유사하게 제조하였다.

[0728]

MS (ESI): 495 [M+H]<sup>+</sup>

[0729]

(2) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드



[0730]

[0731]

MeOH/DCM (1:1) 중 중간체 49 (80 mg, 0.162 mmol)의 용액에 염화세륨 (III) 헵타하이드레이트 (66.3 mg, 0.178

mmol) 및 NaBH<sub>4</sub> (6.1 mg, 0.162 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM/이소프로판올 (3:1)로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>3</sub> 구배)를 이용하여 정제하여 실시예 55를 수득하였다.

MS (ESI): 497 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.29 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.67 (m, 2 H), 3.80 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

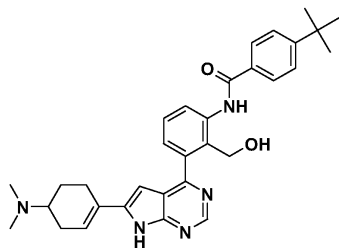
[0732]

실시예 56

[0733]

[0734]

4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-히드록시메틸-페닐}-벤즈아미드



[0735]

[0736]

DCM/MeOH/AcOH (4 ml, 100:93:7) 중 중간체 49 (100 mg, 0.202 mmol)의 용액에 디메틸아민 (91 mg, 2.02 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반한 후에, 나트륨 시아노보로히드라이드 (12.7 mg, 0.202 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 2N HCl (3 ml)로 켄칭하였다. 30분 동안 추가로 교반한 후, 물 및 2N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 구배)를 이용하여 정제하여 실시예 56을 수득하였다.

MS (ESI): 524 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.31 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 2.60-2.15 (m, 5H), 2.27 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.31 (s, 9H).

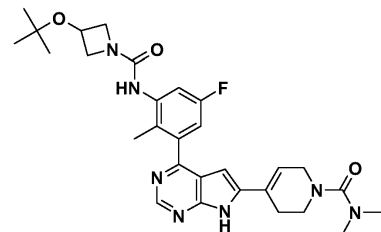
[0737]

[0738]

실시예 57

[0739]

4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0740]

[0741]

THF (2 ml) 중 중간체 6 (50 mg, 0.127 mmol), 4-니트로페닐클로로포르메이트 (25.6 mg, 0.127 mmol), 피리딘 (12 mg, 0.152 mmol) 및 DMAP (1.5 mg, 0.013 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 4-니트로페닐클로로포르메이트 (25.6 mg, 0.127 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 72시간 동안 계속하였다. 이어서, 피리딘 (100 mg, 1.27 mmol) 및 3-tert-부톡시-아제티딘 히드로클로라이드 (US2009/0105209) (105 mg, 0.634 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 수성 NH<sub>4</sub>OH 용액 (2 M)으로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, EtOAc/MeOH 구배)에 의해 정제하여 실시예 57을 베이지색 고체로서 수득

하였다.

MS (ESI): 550 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.45 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

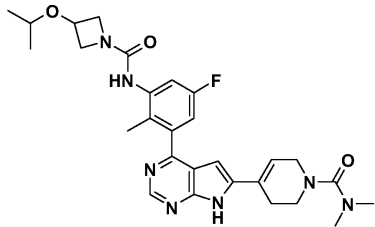
[0742]

실시예 58

[0743]

[0744]

4-(4-{5-플루오로-3-[(3-이소프로폭시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0745]

[0746]

실시예 58은 3-tert-부톡시-아제티딘 히드로클로라이드를 3-이소프로폭시-아제티딘 히드로클로라이드로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 536 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 12.24 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.16 (d, 6H).

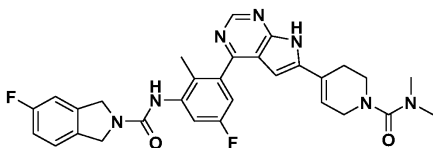
[0747]

[0748]

실시예 59

[0749]

5-플루오로-1,3-디히드로-이소인돌-2-카르복실산 {3-[6-(1-디메틸카르바모일-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드



[0750]

[0751]

실시예 59는 3-tert-부톡시-아제티딘 히드로클로라이드를 5-플루오로-2,3-디히드로-1H-이소인돌로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 558 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.40 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.78 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.11 (s, 3H).

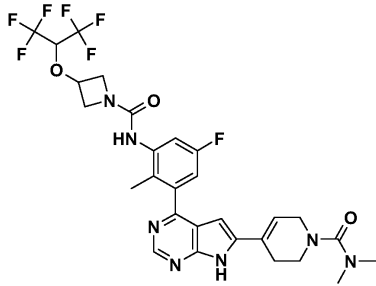
[0752]

[0753]

실시예 60

[0754]

4-[4-(5-플루오로-2-메틸-3-[(3-(2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에톡시)-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0755]

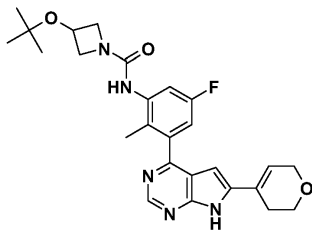
[0756] 실시예 60은 3-tert-부톡시-아제티딘 히드록로라이드를 3-(2,2,2-트리플루오로-1-트리플루오로메틸-에톡시)-아제티딘 히드록로라이드 (W02009/077334)로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 644 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.35 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.46 (m, 2H), 2.01 (s, 3H).

[0757]

[0758] 실시예 61

[0759] 3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르복실산 {3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸-페닐}-아미드



[0760]

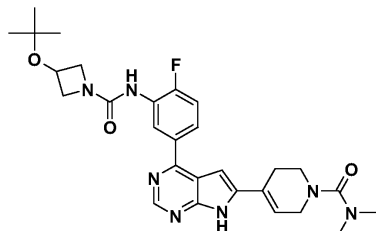
[0761] 실시예 61은 중간체 6을 중간체 12로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 480 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.40 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.13 (s, 9H).

[0762]

[0763] 실시예 62

[0764] 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



[0765]

[0766] 실시예 62는 중간체 6을 중간체 10으로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

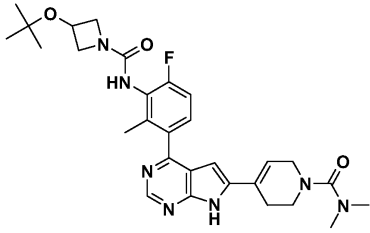
MS (ESI): 536 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.36 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.14 (s, 9H).

[0767]

[0768] 실시예 63

[0769] 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드



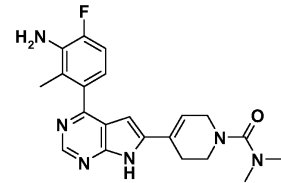
[0770]

[0771]

(1) 4-[4-(3-아미노-4-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드, 중간체 50

[0772]

[0773]



중간체 10은 중간체 5를 5-플루오로-2-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

[0774]

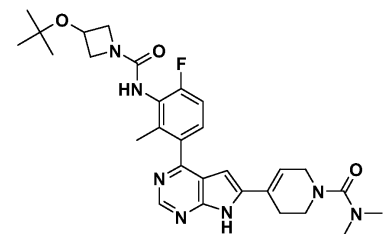
[0775]

MS (ESI): 395 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.28 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

(2) 4-(4-{3-[(3-tert-부톡시-아제티딘-1-카르보닐)-아미노]-4-플루오로-2-메틸-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 디메틸아미드

[0776]

[0777]



실시예 62는 중간체 6을 중간체 50으로 대체함으로써 실시예 57과 유사하게 제조하였다.

[0778]

[0779]

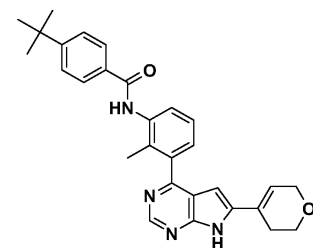
[0780]

MS (ESI): 550 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

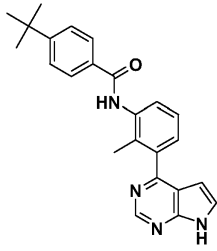
실시예 64

4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드

[0781]



[0782] (1) 4-tert-부틸-N-[2-메틸-3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-벤즈아미드, 중간체 51



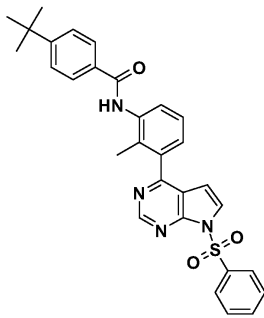
[0783]

[0784] 중간체 51은 중간체 3을 6-클로로-7-데아자퓨린으로 대체하고 중간체 5를 중간체 48로 대체함으로써 중간체 6과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 385 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.22 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0785]

[0786] (2) N-[3-(7-벤젠술폰닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-페닐]-4-tert-부틸-벤즈아미드, 중간체 52



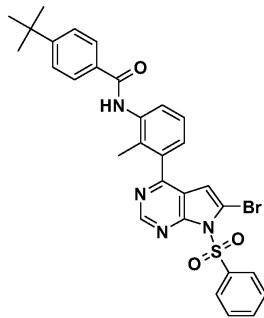
[0787]

[0788] 0°C에서 THF (500 ml) 중 중간체 51 (7.51 g, 19.54 mmol)의 용액에 NaH (1.172 g, 29.3 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 벤젠술폰닐 클로라이드 (3.70 ml, 25.4 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 52를 수득하였다.

MS (ESI): 525 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 9.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0789]

[0790] (3) N-[3-(7-벤젠술폰닐-6-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-페닐]-4-tert-부틸-벤즈아미드, 중간체 53



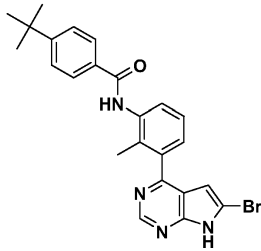
[0791]

[0792] -78°C에서 THF (150 ml) 중 중간체 52 (4.26 g, 8.12 mmol)의 용액에 LDA (THF 중 1.5 M, 16.24 ml, 24.36 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 -78°C에서 교반한 후에, THF (1 ml) 중 1,2-디브로모-테트라클로로에탄 (3.97 g, 12.18 mmol)의 용액을 첨가하였다. 교반을 -78°C에서 2시간 동안 계속한 다음,

반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 53을 수득하였다.

[0793] MS (ESI): 603 [M+H]<sup>+</sup>

[0794] (4) N-[3-(6-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-메틸-페닐]-4-tert-부틸-벤즈아미드, 중간체 54

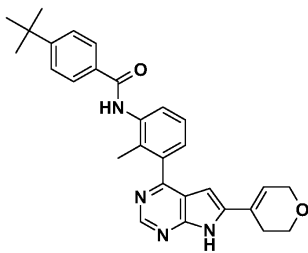


[0795]

[0796] THF (64 ml) 중 중간체 53 (3.82 g, 6.33 mmol)의 용액에 0°C에서 THF 중 칼륨 tert-부틸레이트의 용액 (1 M, 9.49 ml, 9.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, THF 중 칼륨 tert-부틸레이트의 추가 용액 (1 M, 2.00 ml, 2.00 mmol)을 첨가하고, 교반을 추가로 1시간 동안 계속하였다. 반응물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산/EtOAc 구배)에 의해 정제하여 중간체 54를 수득하였다.

[0797] MS (ESI): 463 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 13.10 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0798] (5) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(3,6-디히드로-2H-피란-4-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



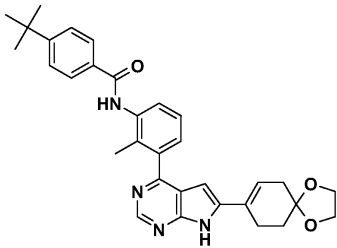
[0799]

[0800] 실시예 64는 4-클로로-6-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 중간체 54로 대체함으로써 중간체 11과 유사하게 제조하였다.

[0801] MS (ESI): 467 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.33 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.63 (br s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

[0802] 실시예 65

[0803] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(1,4-디옥사-스피로[4.5]데스-7-엔-8-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0804]

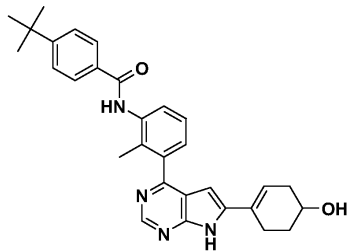
[0805] 실시예 65는 4-클로로-6-아이오도-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 중간체 54로 대체함으로써 중간체 17과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 523 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.28 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

[0806]

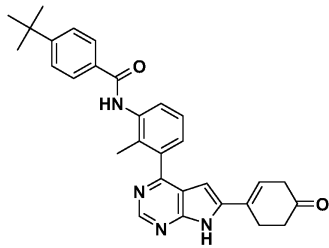
[0807] 실시예 66

[0808] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0809]

[0810] (1) 4-tert-부틸-N-{2-메틸-3-[6-(4-옥소-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페닐}-벤즈아미드, 중간체 55



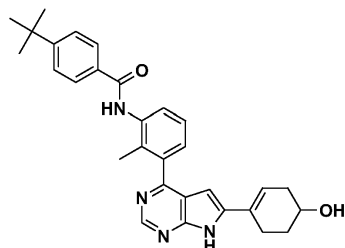
[0811]

[0812] 중간체 55는 실시예 27을 실시예 65로 대체함으로써 중간체 19과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 479 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.35 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

[0813]

[0814] (2) 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-히드록시-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0815]

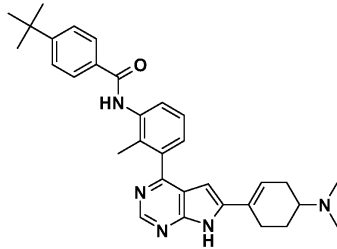
[0816] 실시예 66은 중간체 55를 중간체 19로 대체함으로써 실시예 28 단계 2과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 481 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.21 (br s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 6.47 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.76 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

[0817]

[0818] 실시예 67

[0819] 4-tert-부틸-N-{3-[6-(4-디메틸아미노-시클로헥스-1-에닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-2-메틸-페닐}-벤즈아미드



[0820]

[0821] 실시예 67은 중간체 49를 중간체 55로 대체함으로써 실시예 56과 유사하게 제조하였다.

MS (ESI): 508 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 12.23 (br s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.40 (br s, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.28 (s, 9H).

[0822]

[0823] 생물학적 파트

[0824] Btk 효소적 활성의 억제

[0825] Btk에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성은 생화학적 효소 검정에서 평가하였다. 384 웰 포맷에서의 검정 플레이트는 이노바다인 나노드롭 익스프레스(Innovadyne Nanodrop Express)가 장착된 써모(Thermo) CatX 워크스테이션 상에서 시험 화합물에 대한 8-포인트 연속 희석과 함께 제조하였다. 검정 플레이트는 90% DMSO 중 화합물 용액 웰당 50 nl를 첨가함으로써 제조하였다. 키나제 반응은 키나제 완충제 (50mM HEPES, pH 7.5, 1mM DTT, 0.02% 트윈20(Tween20), 0.02% BSA, 0.6% DMSO, 10 mM 베타-글리세로포스페이트 및 10 μM 오르토바나듐 산나트륨, 18 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>) 중 펩티드/ATP-용액 (4 μM FITC-Ahx-TSELKKVVALYDYPMPNAND-NH<sub>2</sub>, 164 μM ATP) 웰당 4.5 μl 및 키나제 완충제 중 효소 용액 (6.4nM 전장 인간 재조합 BTK) 웰당 4.5 μl를 단계적으로 첨가함으로써 시작하였다. 키나제 반응을 60분 동안 30°C에서 인큐베이션하고, 후속적으로 정지 용액 (100 mM HEPES pH 7.5, 5% DMSO, 0.1% 칼리퍼 코팅 시약, 10 mM EDTA 및 0.015% 브리즈35(Brij35)) 웰당 16 μl를 첨가함으로써 종결시켰다. 키나제 반응은 인산화 및 탈인산화 펩티드를 분리함으로써 칼리퍼 LC3000 워크스테이션 상에서 분석하였고, 키나제 활성은 새로 형성된 포스포-펩티드의 양으로부터 계산하였다. 억제 데이터는 효소 없이 (100% 억제) 및 억제제 없이 (0% 억제) 대조군 반응과의 비교에 의해 계산하였다. 50% 억제에 요구되는 억제제의 농도 (IC<sub>50</sub>)는 억제제 농도에 대한 억제로부터 계산하였다.

[0826]

실시예	Btk 효소적 활성의 억제 IC <sub>50</sub> [μM]
실시예 1	0.001
실시예 2	0.004
실시예 3	0.005

실시예 4	0.002
실시예 5	0.003
실시예 6	0.002
실시예 7	0.003
실시예 8	0.003
실시예 9	0.005
실시예 10	0.015
실시예 11	0.005
실시예 12	0.004
실시예 13	0.004
실시예 14	0.016
실시예 15	0.017
실시예 16	0.002
실시예 17	0.001
실시예 18	0.006
실시예 19	0.023
실시예 20	0.006
실시예 21	0.006
실시예 22	0.008
실시예 23	0.012
실시예 24	0.023
실시예 25	0.002
실시예 26	0.035
실시예 27	0.110
실시예 28	0.046
실시예 29	0.013
실시예 30	0.006
실시예 31	0.003
실시예 32	0.007
실시예 33	0.004
실시예 34	0.034
실시예 35	0.014
실시예 36	0.004
실시예 37	0.026
실시예 38	0.027
실시예 39	0.013
실시예 40	0.019
실시예 41	0.023
실시예 42	0.030
실시예 43	0.140
실시예 44	0.017

[0827]

실시예 45	0.008
실시예 46	0.017
실시예 47	0.002
실시예 48	0.007
실시예 49	0.099
실시예 50	0.047
실시예 51	0.047
실시예 52	0.024
실시예 53	0.064
실시예 54	0.024
실시예 55	0.004
실시예 56	0.002
실시예 57	0.007
실시예 58	0.016
실시예 59	0.003
실시예 60	0.008
실시예 61	0.006
실시예 62	0.002
실시예 63	0.002
실시예 64	0.015
실시예 65	0.009
실시예 66	0.012
실시예 67	0.008

[0828]

[0829]

세포 Btk 활성의 억제

[0830] 대안적으로, 본 발명의 화합물은 또한 인간 세포에서 Btk-의존성 Fcγ 수용체-유도된 IL-8 분비를 억제하는 그의 능력에 대해 평가될 수 있다. 인간 골수성 백혈병 THP1 세포주 (ATCC TIB202)는 4일 동안 10% FCS 및 15 nM 1,25-디히드록시 비타민 D3으로 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 성장시킨 후에, 골수성 분화를 유발하는데 사용하였다. 충분한 개수의 조직-배양 등급 384-웰 플레이트를 PBS 중 50 μg/ml IgG 용액 40 μl/웰과 함께 4°C에서 밤새 인큐베이션함으로써 미지의 특이성의 인간 IgG로 코팅하였다. 실험일에, 플레이트를 몰레클라 디바이시스 아쿠아맥스(Molecular Devices Aquamax) DW4 플레이트 세척기 상에서 물 80 μl로 5회 세척하였다. 90% DMSO 중 시험 화합물의 용액을 조직 배양 배지 40 μl/웰에 해밀턴 마이크로랩 스타(Hamilton Microlab Star) 액체 취급 스테이션 상에서 각 웰에 첨가하고, 전체 DMSO 농도는 0.1%로 조정하였다. 이어서, 분화된 THP1 세포를 40 μl/웰로 첨가하여, 80 μl 배양 배지 중 5,000개 세포/웰의 최종 밀도에 도달하게 하였다. 24시간 후에, IL-8 분비는 벤더 (시스바이오 인터내셔널(CisBio international))의 프로토콜에 따라 IL-8 HTRF 검정에 의해 상청액에서 측정하였다. 억제 데이터는 IgG 자극 효소 없이 (100% 억제) 및 억제제 없이 (0% 억제) 대조군 배양과의 비교에 의해 계산하였다. 50% 억제에 요구되는 억제제의 농도 (IC<sub>50</sub>)는 억제제 농도에 대한 억제로부터 계산하였다.

실시예	Btk 세포 활성의 억제 IC <sub>50</sub> [μM]
실시예 3	0.027
실시예 16	0.069
실시예 24	0.094
실시예 38	0.020
실시예 62	0.071

[0831]

[0832] 혈액 중 Btk 활성의 억제

[0833] 대안적으로, 혈액 중 본 발명의 화합물의 억제 활성은 하기 시험관내 B 세포 활성화 검정에서 평가하였다. 전혈은 마취된 성체 수컷 루이스 래트의 복부 대동맥으로부터 수집하였고, 100 U/ml 나트륨 헤파린으로 항응고화시켰다. 이어서, 혈액을 100 U/ml 페니실린, 100 mg/ml 스트렙토마이신, 2 mM L-글루타민, 50 mg/ml 텍스트란 40 및 5% FCS (페타칼론(Fetacalone) I, 깁코(Gibco))로 보충된 고 글루코스 DMEM (아미메드(Amimed))로 50% 희석하였다. 이어서, 사전희석 혈액 190 μl를 DMSO 중 시험 화합물의 연속 희석물 10 μl와 함께 96 웰 U-바닥 마이크로타이터 플레이트 (눈크(Nunc))에서 혼합하였다. 배양물을 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, 30 μl의 래트 IL-4 (벡톤-디킨슨(Beckton-Dickinson), 최종 농도 5 ng/ml) 및 염소 항-래트 IgM (세로텍(Serotec), 최종 농도 15 ug/ml)을 첨가하고, 배양물을 24시간 동안 인큐베이션하였다. B 세포의 활성화는 PE-Cy5-표지된 항-래트CD45RA (벡톤-디킨슨) 및 활성화 마커 CD86 (PE-표지된 항-래트 CD86 (벡톤-디킨슨))을 갖는 B 세포 하위세트에 대한 염색 후에 유동 세포측정법에 의해 측정하였다. 모든 염색 절차는 실온에서 30분 동안 암실에서 BD 용해 용액 (벡톤-디킨슨)을 사용하여 96-깊은 웰 V-바닥 마이크로타이터 플레이트 (코닝(Corning))에서 수행하였다. 세포측정 데이터는 팩스칼리버(FACScalibur) 유동 세포측정기 (BD 바이오사이언시스(BD Biosciences))에서 획득하였고, 림프구의 하위집단을 크기 및 입도에 따라 게이트팅하고, CD45RA의 발현 및 활성화 마커에 대해 추가로 분석하였다. B 세포 활성화의 억제에 대한 데이터는 CD45RA 양성 집단 내에 활성화 마커에 대해 양성적으로 염색된 세포의 백분율로부터 계산하였다. 억제 데이터는 항-IgM 및 IL-4 없이 (100% 억제) 및 억제제 없이 (0% 억제) 대조군 배양과의 비교에 의해 계산하였다. 50% 억제에 요구되는 억제제의 농도 (IC<sub>50</sub>)는 억제제 농도에 대한 억제로부터 계산하였다.

[0834]

[0835] 유용성

[0836] 예를 들어, 생물학적 시험 결과를 기반으로 하여, 본 발명의 화합물은 일반적으로 하기로부터 선택된 적응증의 치료에서 유용할 수 있다:

[0837] 자가면역 장애, 염증성 질환, 알레르기성 질환, 기도 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 이식

거부; 항체 생산, 항원 제시, 시토카인 생산 또는 림프성 기관발생이 비정상적이거나 바람직하지 않은 질환; 예컨대 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염 (SOJIA), 통풍, 심상성 천포창, 특발성 혈소판감소성 자반증, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 쇼그렌 증후군, 자가면역 용혈성 빈혈, 항-호중구 세포질 항체 (ANCA)-연관 혈관염, 한랭글로불린혈증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 만성 자가면역 두드러기, 알레르기 (아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 비염), 아테롬성동맥경화증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 염증성 장 질환, 췌양성 결장염, 크론병, 췌장염, 사구체신염, 굿패스처 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 항체-매개 이식 거부 (AMR), 이식편 대 숙주 질환, B 세포-매개 초급성, 급성 및 만성 이식 거부; 혈전색전성 장애, 심근 경색, 협심증, 졸중, 허혈성 장애, 폐 색전증; 다발성 골수종을 포함하나 이에 제한되는 것은 아닌 조혈 기원의 암; 백혈병; 급성 골수 백혈병; 만성 골수 백혈병; 림프구성 백혈병; 골수성 백혈병; 비-호지킨 림프종; 림프종; 진성 다혈구혈증; 본태성 혈소판혈증; 골수 화생을 갖는 골수섬유증; 및 발덴 스트림병.

- [0838] 추가 실시양태에서, 요법은 브루톤 티로신 키나제의 길항제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다.
- [0839] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료상 허용되는 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 투여를 포함하는, Btk 조절에 의해 치료되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 질환은 상기 언급된 목록으로부터 선택된다.
- [0840] 조합물
- [0841] 본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 그 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 개별적으로 투여되거나, 또는 기타 작용제로서 동일한 제약 조성물로 함께 투여될 수 있다.
- [0842] 화학식 I의 화합물은 단독 활성 성분으로서 투여되거나, 또는 예를 들어 아주반트로서 다른 약물, 예를 들어 면역억제제 또는 면역조절제 또는 다른 항염증제 (예를 들어, 동종이식편 또는 이종이식편 급성 또는 만성 거부 또는 염증성 또는 자가면역 장애의 치료 또는 예방을 위함), 또는 화학요법제 (예를 들어, 악성 세포 항증식제)와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 칼시뉴린 억제제, 예를 들어 시클로스포린 A 또는 FK 506; mTOR 억제제, 예를 들어 라파마이신, 40-0-(2-히드록시에틸)-라파마이신, CC1779, ABT578, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, Tafa-93, 비올리무스-7 또는 비올리무스-9; 면역억제 특성을 갖는 아스 코마이신, 예를 들어 ABT-281, ASM981 등; 코르티코스테로이드; 시클로포스파미드; 아자티오프렌; 메토티렉세이트; 레플루노미드; 미조리빈; 미코페놀산 또는 염; 미코페놀레이트 모페틸; 15-데옥시시페루구알린 또는 그의 면역억제 동족체, 유사체 또는 유도체; 예를 들어 WO 02/38561 또는 WO 03/82859에 개시된 바와 같은 PKC 억제제, 예를 들어 실시예 56 또는 70의 화합물; JAK3 키나제 억제제, 예를 들어 N-벤질-3,4-디히드록시-벤질리덴-시아노아세트아미드  $\alpha$ -시아노-(3,4-디히드록시)-N-벤질신남아미드 (티르포스틴(Tyrphostin) AG 490), 프로디 지오신 25-C (PNU156804), [4-(4'-히드록시페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P131), [4-(3'-브로모-4'-히드록실페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] (WHI-P154), [4-(3',5'-디브로모-4'-히드록실페닐)-아미노-6,7-디메톡시퀴나졸린] WHI-P97, KRX-211, 3-{(3R,4R)-4-메틸-3-[메틸-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아미노]-피페리딘-1-일}-3-옥소-프로피오니트릴의 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염 형태, 예를 들어 모노-시트레이트 (또한 CP-690,550으로 지칭됨), 또는 WO 04/052359 또는 WO 05/066156에 개시된 바와 같은 화합물; 스펅 고신-1-포스페이트 수용체 조절제, 예컨대 FTY720 (펑골리모드), 또는 WO 2005/000833에 개시된 화합물; 면역억제제 모노클로날 항체, 예를 들어, 백혈구 수용체, 예를 들어, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 또는 이들의 리간드에 대한 모노클로날 항체; 기타 면역조절 화합물, 예를 들어 CTLA4의 세포외 도메인의 적어도 일부 또는 그의 돌연변이체를 갖는 재조합 결합 분자, 예를 들어 비-CTLA4 단백질 서열에 결합된 CTLA4의 적어도 세포외 부분 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어 CTLA4Ig (예를 들어, 지정된 ATCC 68629) 또는 그의 돌연변이체, 예를 들어 LEA29Y; 부착 분자 억제제, 예를 들어 LFA-1 길항제, ICAM-1 또는 -3 길항제, VCAM-4 길항제 또는 VLA-4 길항제; 또는 화학요법제, 예를 들어 파클리탁셀, 깬시 타빈, 시스플라틴, 독소루비신 또는 5-플루오로우라실; 또는 항감염제와 함께 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물에 대한 추가의 조합 파트너는 PI3K 억제제 (예를 들어, 범(pan), 또는 알파, 베타, 감마, 델타 선택적), TNF 억제제, IL1베타 억제제, IL17 억제제 및 IL6 또는 IL 수용체의 억제제로부터 선택될 수 있다.
- [0843] 본원에 사용된 용어 "공-투여" 또는 "조합 투여" 등은, 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 것을 포괄하는 것을 의미하고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되는 것은 아닌 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0844] 본원에 사용된 용어 "제약 조합물"은, 1종 초과와 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 생성된 생성물을 의미하고, 활성 성분의 고정 및 비-고정 조합물 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공동-작용제 둘 다가 단일 본체 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 활성 성분, 예를 들어 화학식 I의 화합물 및 공동-작용제 둘 다가 개별 본체로서 동시에, 공동으로 또는 구체적인 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자 체내에서 2종의 화합물의 치료 유효 수준을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3종 이상의 활성 성분의 투여에도 적용된다.
- [0845] 한 실시양태에서, 본 발명은 요법에서 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 요법은 Btk 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 생성물은, 동일한 제약 조성물에 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 함께 포함하는 조성물, 또는 개별의 형태로 예를 들어 키트 형태로 화학식 I의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0846] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 또 다른 치료제(들)를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 임의로, 제약 조성물은 상기 기재된 바와 같은 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0847] 한 실시양태에서, 본 발명은 적어도 하나가 화학식 I의 화합물을 함유하는 것인 2종 이상의 개별 제약 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예컨대 용기, 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는, 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 바와 같은 블리스터 팩이다.
- [0848] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태를, 예를 들어 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 개별 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하기 위해, 또는 개별 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 보조하기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.
- [0849] 본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조업체에 의해 제조되고/거나 제제화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는, (i) 의사에게 조합 생성물로 배포되기 전에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해 (또는 의사 지시 하에); (iii) 예를 들어 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 동안에 환자 자신에서, 조합 요법으로 함께 사용될 수 있다.
- [0850] 따라서, 본 발명은 Btk 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공하고, 여기서 의약은 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 의약이 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인, Btk 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 상태 또는 상태를 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공한다.
- [0851] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조되는 것인, Btk에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여하기 위해 제조되는 것인, Btk에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물이 또 다른 치료제와 함께 투여되는 것인, Btk에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 또 다른 치료제가 화학식 I의 화합물과 함께 투여되는 것인, Btk에 의해 매개되는 질환 또는 상태를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 또 다른 치료제를 제공한다.