

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 8월 27일 (27.08.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/171499 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/002213

(22) 국제출원일: 2020년 2월 17일 (17.02.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0018704 2019년 2월 18일 (18.02.2019) KR

(71) 출원인: 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

(72) 발명자: 심태보 (SIM, Tae Bo); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 허우용 (HUR, Woo Young); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 송치만 (SONG, Chi Man); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 쉐굽타산딕 (SENGUPTA, Sandip); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 박찬선 (PARK, Chan Sun); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 최승혜 (CHOI, Seung Hye); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 조한나 (CHO, Han Na); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR). 신인재 (SHIN, In Jae); 02792 서울시 성북구 화랑로14길 5, Seoul (KR).

(74) 대리인: 한라특허법인(유한) (HALLA PATENT & LAW FIRM); 06729 서울시 서초구 강남대로 291, 9층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))



WO 2020/171499 A1

(54) Title: NOVEL PYRIDO[3,4-D]PYRIMIDIN-8-ONE DERIVATIVE HAVING PROTEIN KINASE INHIBITORY ACTIVITY, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTING, ALLEVIATING, OR TREATING CANCER, COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 신규한 피리도[3,4-D] 피리미딘-8-온 유도체 및 이를 포함하는 암의 예방, 개선 또는 치료용 약학 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to: a pyrido[3,4-d]pyrimidin-8-one derivative compound exhibiting excellent anti-proliferative effects on cancer cells, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a hydrate thereof, or a stereoisomer thereof; a preparation method therefor; a pharmaceutical composition for preventing, alleviating, or treating cancer metastasis and proliferative diseases, containing same as an active ingredient; and an anti-cancer composition used on cancer cells, wherein the compound exhibits excellent cancer cell inhibitory activities and anti-proliferative effects, thereby being useful in the inhibition of cancer cells and, further, in the prevention of cancer metastasis and proliferative diseases and in the cancer treatment.

(57) 요약서: 본 발명은 암세포에 대한 우수한 항 증식 효능을 나타내는 피리도[3,4-d] 피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 입체 이성질체와, 이의 제조 방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 암 전이 및 증식성 질환의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물, 및 암세포에 대한 항암 조성물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 우수한 암세포 억제 활성 및 항증식 효능을 나타내므로, 암세포 저해는 물론이고 나아가 암 전이 및 증식성 질환의 예방 또는 암 치료에 유용하다.

명세서

발명의 명칭: 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 신규한 피리도[3,4-D]피리미딘-8-온 유도체 및 이를 포함하는 암의 예방, 개선 또는 치료용 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 단백질 키나아제 저해 활성을 갖는 신규한 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물, 및 상기 화합물의 제조방법, 상기 화합물을 포함하는 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 단백질 키나아제는 ATP의 감마-인산기를 단백질의 타이로신, 세린 및 트레오닌의 히드록시 그룹에 전달하는 인산화 반응을 촉매하는 효소로서, 세포의 대사, 유전자 발현, 세포 성장, 분화 및 세포 분열 작용을 담당하며 세포 신호 전달에 중요한 역할을 하고 있다.
- [3] 단백질 키나아제는 진핵 생물 유전체의 약 2% 정도 되며, 사람 유전체에는 약 518 종이 존재한다. 단백질 키나아제는 타이로신을 인산화하는 타이로신 단백질 키나아제와 세린, 트레오닌을 인산화하는 세린/트레오닌 키나아제로 분류된다. 그 중 약 90 종 이상은 타이로신 키나아제이며, 수용체 타이로신 키나아제 (RTK)와 비수용체 타이로신 키나아제 (NRTK)로 나뉜다. 수용체 타이로신 키나아제는 세포 표면에 성장 인자를 수용할 수 있는 도메인을 가지고 있고, 세포질에 타이로신 잔기를 인산화할 수 있는 활성부위를 갖고 있는 막단백질이다. 비수용체 타이로신 키나아제는 핵과 세포질에 존재하는 단일 타이로신 키나아제 도메인으로 수용체의 모양은 아니지만 신호를 받아 타이로신 잔기를 인산화시킨다.
- [4] 단백질 키나아제는 분자 스위치로 세포 내에서 활성과 비활성 상태 사이의 전이가 원활하게 조절되어야 한다. 비정상적으로 조절되면 세포 내 신호 전달을 과도하게 활성화시켜 통제불능의 세포 분열 및 증식을 유도하게 된다. 또한, 단백질 키나아제의 유전자 변이, 증폭 및 과발현에 의한 비정상적인 활성화는 다양한 종양의 발생 및 진행과 관련이 있어 암세포의 성장과 전이에 결정적인 역할을 하게 된다. 비정상적으로 조절되는 대표적인 단백질 키나아제로는 EGFR, VEGFR, PDGFRB, c-KIT, ABL1, SRC, BRAF, FGFR, BTK, SYK, ALK, MET, CDK, MEK, mTOR, JAK, LCK, PLK, RSK, LYN, FMS, TIE2, RET, AKT, MAP, FAK, DDR, FLT3, 그리고 FES 등이 있다. 특히 수용체 타이로신 키나아제는 세포 성장에 대한 외부 신호와 내부 반응에 대한 신호전달 경로에 주로 관여하므로, 이를 억제하여 암세포 성장의 억제 및 사멸도 일으킬 수 있다.

- [5] 이와 같은 특징으로 키나아제의 활성 억제는 항암제 개발을 위한 주요 타겟으로 주목받고 있으며, 다양한 키나아제를 표적으로 저분자 유기화합물의 개발 연구가 활발히 진행되었다.
- [6] 키나아제 억제제로는 Bcr-Abl 및 PDGFR 타이로신 키나아제 저해제인 글리벡 (Gleevec®: imatinib, Novartis), Her-2 항체인 허셉틴 (Herceptin®: trastuzumab, Genentech), EGFR 저해제인 이레사 (Iressa®: gefitinib, AstraZeneca), Raf, VEGFR, KIT, RET, PDGFR-B 및 FLT-3 저해제인 넥사바 (Nexavar®: sorafenib, bayer), BRAF 저해제인 켈보라프(Zelboraf®: vemurafenib, Roche), EGFR 항체인 어비투스 (Erbix®: cetuximab, Imclone), EGFR 저해제인 타세바 (Tarceva®: erlotinib, Genentech/ Roche), 그리고 KDR 저해제인 수텐트 (Sutent®: sunitinib, Pfizer) 등이 있으며, 이들은 백혈병, 유방암, 비소세포성 폐암, 간암, 악성 흑색종, 대장암 등의 항암치료제로 FDA 승인을 받아 탁월한 치료효능으로 1차 표준요법으로 널리 사용되고 있다. 이외에도, 여러 화합물들이 임상 실험 중에 있다.
- [7] 한편, 급성골수성백혈병 (Acute Myeloid Leukemia, AML)은 치명적인 혈액질환 중 하나로서, 혈액세포가 비정상적으로 분화하면서 끊임없이 증식하는 질병이다. 급성골수성백혈병 (AML)환자의 16% 이상이 점 돌연변이 된 RAS (small G단백질) 단백질을 가지고 있으며, RAS 동효소 중에서 NRAS 돌연변이가 대부분 (10% 이상)을 차지한다. 이러한 이유로 NRAS G단백질은 AML을 치료하기 위한 유망한 약물표적으로 간주되어 왔다. 원암유전자인 RAS가 돌연변이 되면 지속적으로 RAS가 활성화 (gain-of-function)되고, RAS 하위의 다양한 신호체계가 활성화 되어 암세포 성장이 가속화된다.
- [8] 지난 40년 동안 RAS 점 돌연변이 종 또는 RAS하위의 주요 신호분자가 표적으로 제안되었지만 돌연변이 RAS 신호체계의 복잡성과 보상효과로 인해 *in vivo* 실험과 임상실험까지 이어지지 못했다. 예를 들어, RAS 하위의 주요 분자인 MEK을 저해하는 selumetinib (AZD 6244)은 임상 2상에서 NRAS 돌연변이 유전자를 가진 AML환자 3명 모두에서 치료효과를 보이지 않았다. 이 외에 표적을 찾기 위한 시도로 RNA interference 스크리닝을 통해 KRAS 돌연변이와 유전적으로 합성치사 관계에 있는 단백질 (TBK1, STK33 그리고 GATA2)들을 밝혔다. 하지만 이 역시도 임상적인 치료효과를 얻지 못했다. 특히 STK33의 경우 전 임상단계에서 세포 기반의 약리학적 스크리닝 (pharmacologic screening)을 통해 KRAS 돌연변이와 합성치사원리를 이용한 치료전략이 성립될 수 없음이 증명되었다. 또한, 최근에 세포기반의 약리학적 스크리닝을 통해 RAS 돌연변이 신호전달체계를 선택적으로 저해하는 화합물 (GNF 7)을 확보하고, 전임상 백혈병 모델에서의 저해효과를 확인한 바 있다. 상기 GNF 7 화합물의 작용기전은 RAS 돌연변이 하위에서 특이적으로 세포성장에 기여하는 GCK와 ACK1 두 가지 키나아제를 동시에 저해하는 것이다. 이는 실제 NRAS 돌연변이를 갖는 AML 환자 세포 샘플에서도 그 효능을 나타내었다. GCK와 ACK1 두 가지 키나아제에 대한 저해제는 NRAS 돌연변이로 유발되는 암 질환

예를 들면 흑색종, 대장암, 갑상선 암, 다양한 혈액암 치료에 유효한 것으로 알려져 있다.

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 1) 국제특허출원 WO 2015-011597

[12] [비특허문헌]

[13] (비특허문헌 1) Choi HG, Ren P, Adrian F, et al. A type-II kinase inhibitor capable of inhibiting the T315I "gatekeeper" mutant of Bcr-Abl. *J. Med. Chem.*, 2010; 53(15): 5439-5448.

[14] (비특허문헌 2) Nonami, A.; Sattler, M.; Weisberg, E.; Liu, Q.; Zhang, J.; Patricelli, M. P.; Christie, A. L.; Saur, A. M.; Kohl, N. E.; Kung, A. L.; Yoon, H.; Sim, T.; Gray, N. S.; Griffin, J. D., Identification of novel therapeutic targets in acute leukemias with NRAS mutations using a pharmacologic approach. *Blood* 2015, 125 (20), 3133-43.

[15] (비특허문헌 3) Luo T, Masson K, Jaffe JD, et al. STK33 kinase inhibitor BRD-8899 has no effect on KRASdependent cancer cell viability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(8): 2860-2865.

[16] (비특허문헌 4) Jain N, Curran E, Iyengar NM, et al. Phase II study of the oral MEK inhibitor selumetinib in advanced acute myelogenous leukemia:a University of Chicago phase II consortium trial. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(2): 490-498.

[17] (비특허문헌 5) Johnson, D. B.; Smalley, K. S.; Sosman, J. A., Molecular pathways: targeting NRAS in melanoma and acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2014, 20(16), 4186-92.

[18] (비특허문헌 6) H Cho, I Shin, E Ju, et al. First SAR Study for Overriding NRAS Mutant Driven Acute Myeloid Leukemia. *J. Med. Chem.* 2018, 61 (18), 8353-8373

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[19] 따라서 본 발명의 목적은 단백질 키나아제의 저해활성을 가지는 신규의 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물을 제공하는데 있다.

[20] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규의 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 약학적으로 허용가능한 이의 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 입체 이성질체가 유효성분으로 함유되는 암질환의 치료, 예방 및 경감에 유용한 약학조성물을 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

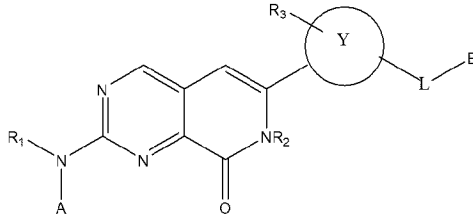
[21] 또한, 본 발명의 다른 목적은 신규의 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 수화물, 이의 용매화물 또는 이의 이성질체가 유효성분으로 함유하는 NRAS 돌연변이로 유발되는 암 질환의 치료제를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [22] 상기한 과제 해결을 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[23] [화학식 1]

[24]



[25] 상기 화학식 1에서,

[26] B는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬)이고;

[27] A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

[28] R₁은 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이거나; 또는 R₁은 A와 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

[29] R₂ 및 R₃는 각각 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이고;

[30] Y는 C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S) 원자로부터 선택된 헤테로원자가 1 내지 4개 포함된 5원 내지 9원의 헤테로아릴기이며;

[31] L은 -NR₄-; -NR₄CH₂-; -NR₄C(O)-; -C(O)NR₄-; -NR₄C(O)NR₄-; -S(O)₂-; -NR₄S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₄-; 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[32] R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

[33] 상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 우레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를

포함하며,

- [34] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [35] 상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,
- [36] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

발명의 효과

- [37] 본 발명에 따른 화합물은 ABL1, FGFR2, TAOK2/TAO1, EPHA5, EPHB2, EPHB3, RET, LYN B, EPHA2, FRK/PTK5, EPHA8, LCK, EPHB4, FYN, KHS/MAP4K5, DDR1, EPHA3, P38a/MAPK14, EPHA4, FMS, EPHB1, HCK, FGFR1, ABL2/ARG, EPHA6, c-Src, ACK1, FLT4/VEGFR3, ERBB4/HER4, DDR2, KDR/VEGFR2, LYN, ZAK/MLTK, YES/YES1, BLK, FGR, MLCK2/MYLK2, TAOK1, BMX/ETK, BTK, EPHA1, JAK1, P38b/MAPK11, TIE2/TEK, FLT1/VEGFR1, TXK, SRMS, RAF1, SIK1, MLK3/MAP3K11, PEAK1, TRKA, EPHA7, GLK/MAP4K3, MLK2/MAP3K10, TEC, CSK, TRKC, FES/FPS, SIK2, FGFR3, BRK, YSK4/MAP3K19, ARAF, PDGFRb, TNK1, GCK/MAP4K2, PDGFRa, TNIK, TAK1, ERBB2/HER2, LIMK1, HIPK4, FER, EGFR, JAK2, HPK1/MAP4K1, TRKB, RIPK3, LOK/STK10, LIMK2, MLK1/MAP3K9, BRAF, MEKK3, MEK5, STK32B/YANK2, FGFR4, MEKK2, SLK/STK2, FLT3, PKAcg, TAOK3/JIK, TYRO3/SKY, SIK3, IR, LRRK2, PYK2, NEK11, p70S6K/RPS6KB1, 또는 LATS2 등 단백질 키나아제의 활성을 저해하는 능력이 우수하다. 따라서 비정상적인 세포 성장으로 유발되는 암 질환의 치료, 예방 및 경감을 목적으로 사용될 수 있다.
- [38] 본 발명에 따른 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물은 낮은 세포독성을 보이면서 암 세포에 대하여 선택적으로 높은 억제 활성 및 항증식 효과를 나타내므로, 암의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [39] 본 발명에 따른 화합물의 처치에 의해 치료, 예방 및 경감될 수 있는 암질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암,

경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 혈액암(백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군 포함), 림프종(호치킨병, 비호치킨림프종 포함), 건선, 또는 섬유선종 등이 포함될 수 있다.

- [40] 특히 본 발명에 따른 화합물은 GCK와 ACK1 두 가지 키나아제에 대한 억제활성이 우수하므로, NRAS 돌연변이로 유발되는 암 질환 예를 들면 흑색종, 대장암, 갑상선 암, 급성골수성백혈병 (AML) 치료에 유효하다.

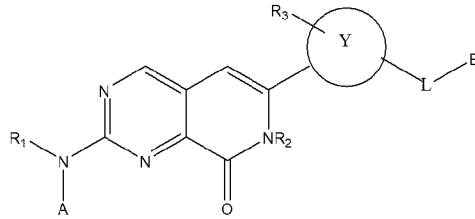
발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [41] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 성분, 반응 조건, 성분의 함량을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.
- [42] 본 명세서에 있어서, 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30%까지를 포함하는 모든 정수들뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [43]
- [44] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.
- [45] 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위하여 연구를 지속한 결과, 암세포에 대한 우수한 저해활성을 나타내는 항암 화합물, 특히 선택적인 키나아제 활성 억제제로서 암의 예방 또는 치료에 유용한 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체, 또는 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개발하였다.
- [46] 본 발명의 일측면은 하기 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온

유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[47] [화학식 1]

[48]



[49] 상기 화학식 1에서,

[50] B는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬)이고;

[51] A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

[52] R₁은 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이거나; 또는 R₁은 A와 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

[53] R₂ 및 R₃는 각각 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이고;

[54] Y는 C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S) 원자로부터 선택된 헤테로원자가 1 내지 4개 포함된 5원 내지 9원의 헤테로아릴기이며;

[55] L은 -NR₄-; -NR₄CH₂-; -NR₄C(O)-; -C(O)NR₄-; -NR₄C(O)NR₄-; -S(O)₂-; -NR₄S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₄-; 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[56] R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

[57] 상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 우레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

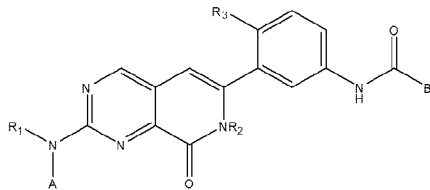
- [58] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-C(=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [59] 상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알킬닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,
- [60] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[61]

- [62] 본 발명의 일측면에서, 상기 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물은 하기 화학식 2 내지 9으로 표시되는 화합물 중 어느 하나의 화합물인, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다:

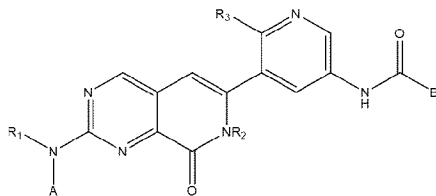
[63] [화학식 2]

[64]



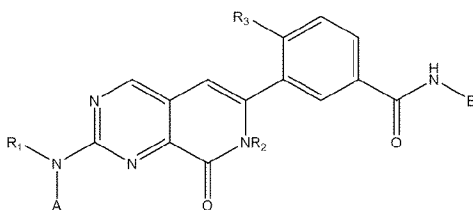
[65] [화학식 3]

[66]



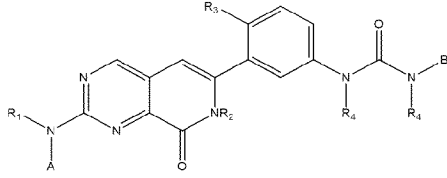
[67] [화학식 4]

[68]



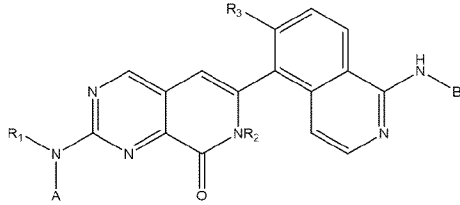
[69] [화학식 5]

[70]



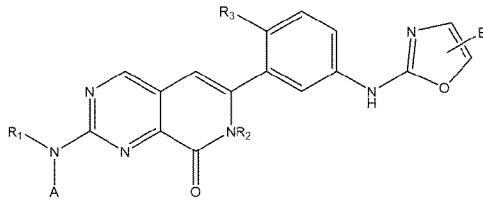
[71] [화학식 6]

[72]



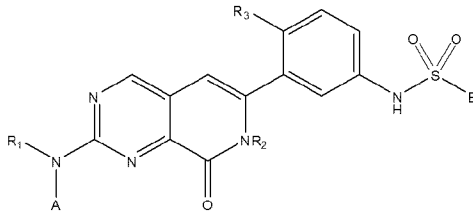
[73] [화학식 7]

[74]



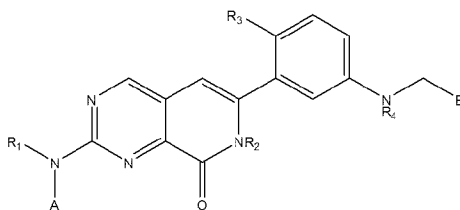
[75] [화학식 8]

[76]



[77] [화학식 9]

[78]



[79] 상기 화학식 2 내지 9에서,

[80] B는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬)이고;

[81] A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

- [82] R_1 은 수소; C_1-C_{13} 알킬기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기이거나; 또는 R_1 은 A와 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;
- [83] R_2 및 R_3 는 각각 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_6 알킬기; C_1-C_6 알케닐기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기이고;
- [84] R_4 는 수소; 또는 C_1-C_6 알킬기이고;
- [85] 상기 C_1-C_6 알킬기, C_1-C_{13} 알킬기 또는 C_3-C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [86] 상기 C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬기; 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알콕시기; C_6-C_{10} 페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [87] 상기 R_5 및 R_6 은 수소; C_1-C_6 알킬기; C_1-C_6 알케닐기; C_1-C_6 알키닐기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,
- [88] 상기 C_3-C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.
- [89]
- [90] 본 발명의 일측면에서, B는 수소; C_1-C_{13} 알킬기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로아릴기이고;
- [91] A는 수소; C_1-C_{13} 알킬기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기이고; 또는 A는 R_1 과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하고, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화

- 또는 불포화 고리를 형성하고;
- [92] R_1 은 수소; C_1-C_{13} 알킬기; 또는 R_1 은 A에 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하고, C_1-C_{13} 알킬기, C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고
- [93] R_2 및 R_3 는 각각 수소; 할로젠기; C_1-C_6 알킬기; 또는 C_1-C_6 알케닐기이고;
- [94] 상기 C_1-C_6 알킬기, C_1-C_{13} 알킬기 또는 C_3-C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; 아마이드기(-C(=O)NR₄R₅); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [95] 상기 C_1-C_6 알킬기, C_1-C_{13} 알킬기 또는 C_3-C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1-C_{13} 알킬기; C_1-C_6 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [96] 상기 C_6-C_{10} 아릴기, C_3-C_{10} 헤테로아릴기 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-C(=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알킬기; 할로젠 또는 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1-C_3 알콕시기; C_6-C_{10} 페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-C(=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [97] 상기 R_5 및 R_6 은 수소; C_1-C_6 알킬기; C_1-C_6 알케닐기; C_1-C_6 알키닐기; C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,
- [98] 상기 C_3-C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3-C_{10} 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는,
- [99] 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [100]
- [101] 본 발명의 일 측면에서, B는 C_6-C_{10} 아릴기; C_3-C_{10} 사이클릴기; 또는 C_3-C_{10} 헤테로아릴기이고;

- [102] A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, NH, C=N, C=O 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- [103] R₁은 수소; 또는 R₁은 A에 연결된 질소 원자와 함께 N, O, NH, C=N, C=O 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
- [104] R₂는 수소; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; 또는 C₁-C₆ 알케닐기이고;
- [105] R₃는 C₁-C₆ 알킬기이며;
- [106] R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;
- [107] 상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
- [108] 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 페녹시기; 아미노기(-NR₅R₆); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
- [109] 상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,
- [110] 상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는,
- [111] 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.
- [112]
- [113] 본 발명의 일 측면에서, B는 C₁-C₆ 알킬기, 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 헥산; 치환 또는 비치환된 퓨란; 치환 또는 비치환된 사이오펜; 치환 또는 비치환된 피리딘; 치환 또는 비치환된 벤조퓨란; 치환 또는 비치환된 벤젠; 치환 또는 비치환된 나프탈렌; 치환 또는 비치환된 안트라센; 또는 치환 또는 비치환된 페나트렌이고; A는 수소; 치환 또는 비치환된 피리다진; 치환 또는 비치환된 피라진; 치환 또는 비치환된 이미다졸; 치환 또는 비치환된 피라졸; 치환 또는 비치환된 퓨란; 치환 또는 비치환된 피리미딘; 치환 또는 비치환된 피롤; 치환 또는 비치환된 피리딘; 치환 또는 비치환된 사이클로프로판; 치환

또는 비치환된 사이클로부탄이며; 치환 또는 비치환된 에탄; 치환 또는 비치환된 부탄; 또는 치환 또는 비치환된 펜탄; 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 연결된 치환 또는 비치환된 몰포리노기이며; R₁은 수소; 또는 R₁는 A와 연결된 질소 원자와 함께 연결된 치환 또는 비치환된 몰포리노기이며; R₂는 수소; 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기이고; R₃는 수소; 또는 C₁-C₃ 알킬기이며; R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기인; 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[114]

[115] 본 발명의 일 측면에서, 상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 55로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 제공한다:

[116]

(화합물번호 1): N
-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[117]

(화합물번호 2): N
-(3-(2-((2-하이드록시에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[118]

(화합물번호 3): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[119]

(화합물번호 4): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(옥세텐-3-일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[120]

(화합물번호 5): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((옥세텐-2-일메틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[121]

(화합물번호 6): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-몰폴리노에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[122]

(화합물번호 7): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(사이아졸-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[123]

(화합물번호 8): N
-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(사이오펜-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[124]

(화합물번호 9): N

- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-(4-나이트로페녹시)에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [125] (화합물번호 10): *N*
- (3-(2-((4-메톡시벤질)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [126] (화합물번호 11): *N*
- (3-(2-((2-((푸란-2-일메틸)사이오)에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [127] (화합물번호 12): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-몰폴리노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [128] (화합물번호 13): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [129] (화합물번호 14): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-(페닐아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [130] (화합물번호 15): *N,N*
- 다이메틸-4-((7-메틸-6-(2-메틸-5-(3-(트라이플루오르메틸)벤즈아미도)페닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리미도[3,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드
 [131] (화합물번호 16): *N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [132] (화합물번호 17): *N*
- (3-(2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [133] (화합물번호 18): *N*
- (3-(2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [134] (화합물번호 19): *N*
- (3-(2-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [135] (화합물번호 20): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
 [136] (화합물번호 21): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아

- 미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [137] (화합물번호 22): *N*
 -(3-(2-((2-메톡시-4-몰폴리노페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [138] (화합물번호 23): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)페닐)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [139] (화합물번호 24): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤즈아마이드
- [140] (화합물번호 25): 5-메틸-*N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)니코틴아마이드
- [141] (화합물번호 26): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)사이오펜-3-카복스아마이드
- [142] (화합물번호 27): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤조퓨란-2-카복스아마이드
- [143] (화합물번호 28): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나프타아마이드
- [144] (화합물번호 29): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥시-6-카복스아마이드
- [145] (화합물번호 30): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오르메틸)페닐)아세트아마이드
- [146] (화합물번호 31): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)아세트아마이드
- [147] (화합물번호 32): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드
- [148] (화합물번호 33): *N*

- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)프로피온아마이드
- [149] (화합물번호 34): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-몰폴리노벤즈아마이드
- [150] (화합물번호 35): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드
- [151] (화합물번호 36): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [152] (화합물번호 37): 3-(2,4-다ิเม틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [153] (화합물번호 38): 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-*N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [154] (화합물번호 39): 4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [155] (화합물번호 40): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [156] (화합물번호 41): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(몰폴리노메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [157] (화합물번호 42): 4-((3-(다ิเม틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-*N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [158] (화합물번호 43): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)메탄설폰아마이드
- [159] (화합물번호 44): *N*
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나이트로벤즈설폰아마이드

- [160] (화합물번호 45): 3-브로모-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드
- [161] (화합물번호 46): 4-플루오르-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드
- [162] (화합물번호 47):
1-사이클로헥실-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아
- [163] (화합물번호 48):
1-(2,3-다이클로로페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아
- [164] (화합물번호 49):
1-(2-메톡시페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아
- [165] (화합물번호 50):
6-(5-(에틸아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온
- [166] (화합물번호 51):
6-(5-((4-플루오르벤질)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온
- [167] (화합물번호 52):
6-(5-(((5-브로모푸란-2-일)메틸)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온
- [168] (화합물번호 53): *N*-
-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드
- [169] (화합물번호 54): *N*-
-(4-메틸-3-(2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드, 및
- [170] (화합물번호 55): *N*-(3-(2-아미노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드.

[171]

- [172] 본 발명에서 치환기에 대한 정의에서, 용어 '알킬'은 지방족 탄화수소 래디칼을 의미한다. 알킬은 알케닐이나 알키닐 부위를 포함하지 않는 "포화 알킬 (saturated alkyl)" 이거나, 적어도 하나의 알케닐 또는 알키닐 부위를 포함하는 "불포화 알킬 (unsaturated alkyl)" 일 수 있다. "알케닐 (alkenyl)"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하는 그룹을 의미하며, "알키닐 (alkynyl)"은 적어도 하나의

탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 그룹을 의미한다. 알킬은 단독으로 또는 조합하여 사용되는 경우에 각각 고리형, 분지형 또는 직쇄형일 수 있다.

[173] 용어 '아릴'은 단독으로 또는 다른 래디칼과 조합하여, 방향족, 포화 또는 불포화될 수 있는 제2의 5 또는 6원성 카보사이클릭기와 추가로 융합될 수 있는, 탄소 원자 6개를 포함하는 카보사이클릭 방향족 단환식 기를 의미한다. 아릴의 예로는 페닐, 인다닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 테트라히아드로나프틸 등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 아릴은 방향족 고리 상의 적정 위치에서 다른 기와 연결될 수 있다.

[174] 용어 '알콕시'는 산소 원자를 통해 다른 기에 연결된 알킬기 (즉, -O-알킬)를 의미한다. 알콕시기는 치환되지 않거나 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다. 알콕시기의 예로는 (C1-C6)알콕시기, 예컨대 -O-메틸, -O-에틸, -O-프로필, -O-이소프로필, -O-2-메틸-1-프로필, -O-2-메틸-2-프로필, -O-2-메틸-1-부틸, -O-3-메틸-1-부틸, -O-2-메틸-3-부틸, -O-2,2-디메틸-1-프로필, -O-2-메틸-1-펜틸, 3-O-메틸-1-펜틸, -O-4-메틸-1-펜틸, -O-2-메틸-2-펜틸, -O-3-메틸-2-펜틸, -O-4-메틸-2-펜틸, -O-2,2-디메틸-1-부틸, -O-3,3-디메틸-부틸, -O-2-에틸-1-부틸, -O-부틸, -O-이소부틸, -O-t-부틸, -O-펜틸, -O-이소펜틸, -O-네오펜틸 및 -O-헥실을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[175] 용어 '페녹시'는 산소 원자를 통해 다른 기에 연결된 페닐기 (즉, -O-아릴)를 의미한다. 페녹시기는 치환되지 않거나 하나 이상의 할로젠; 알킬기; 아릴기 및 헤테로 아릴기로 치환될 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[176] 용어 '아미노기'는 질소 원자를 통해 다른 기에 연결된 알킬기 (즉, -NH- 또는 -N-알킬)를 의미한다. 아민기는 치환되지 않거나 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다. 알콕시기의 예로는 아민기의 예로는 (C1-C6)아미노기, 예컨대 -NH-메틸, -NH-에틸, -NH-프로필, -NH-이소프로필, -NH-2-메틸-1-프로필, -NH-2-메틸-2-프로필, -NH-2-메틸-1-부틸, -NH-3-메틸-1-부틸, -NH-2-메틸-3-부틸, -NH-2,2-디메틸-1-프로필, -NH-2-메틸-1-펜틸, 3-NH-메틸-1-펜틸, -NH-4-메틸-1-펜틸, -NH-2-메틸-2-펜틸, -NH-3-메틸-2-펜틸, -NH-4-메틸-2-펜틸, -NH-2,2-디메틸-1-부틸, -NH-3,3-디메틸-부틸, -NH-2-에틸-1-부틸, -NH-부틸, -NH-이소부틸, -NH-t-부틸, -NH-펜틸, -NH-이소펜틸, -NH-네오펜틸, -NH-헥실, -N,N-디메틸, -N-메틸-N-에틸, -N-메틸-N-프로필, -N-메틸-이소프로필, -N-메틸-N-부틸, -N-메틸-N-이소부틸, -N-메틸-N-펜틸, -N-메틸-N-이소펜틸, N-메틸-N-헥실, N-메틸-N-이소헥실, -N,N-디에틸, -N-에틸-N-프로필, -N-에틸-N-이소프로필, -N-에틸-N-부틸, -N-에틸-N-이소부틸, -N-에틸-N-펜틸, -N-에틸-N-이소펜틸, -N-에틸-N-헥실, , -N-에틸-N-이소헥실, -N,N-디프로필, -N-프로필-N-이소프로필, -N-프로필-N-부틸, -N-프로필-N-이소부틸, -N-프로필-N-펜틸, -N-프로필-N-이소펜틸, -N-프로필-N-헥실, -N-프로필-N-이소헥실, -N,N-디부틸, -N-부틸-N-이소부틸, -N-부틸-N-펜틸, -N-부틸-N-이소펜틸, -N-부틸-N-헥실,

-N-부틸-N-이소헥실, -N,N-디펜틸, -N-펜틸-N-헥실, -N-펜틸-N-이소헥실, -N,N-디헥실을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[177] 용어 '할로젠기'는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[178] 용어 '헤테로사이클기'는 다른 언급이 없으면, N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로방향족 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 상기 헤테로사이클링기는 피롤리딘, 퓨란기, 몰폴린기, 피페라진 및 피페리딘기를 포함할 수 있고, 더욱 바람직하게는 피롤리딘기, 피페리딘기, 피페라진기, 및 몰포린기를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

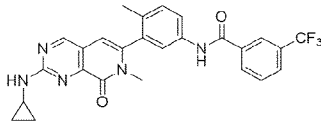
[179] 용어 '헤테로아릴기'는 다른 언급이 없으면, N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 헤테로방향족 화합물을 의미한다. 바람직하게는 상기 헤테로아릴기는, 피리딘기, 피라진기, 피리미딘기, 피리다진기, 피라졸기, 이미다졸기, 트리아졸기, 인돌기, 옥사디아졸기, 싸이아디아졸기, 퀴놀린, 이소퀴놀린기, 아이속사졸기, 옥사졸기, 싸이아졸기, 및 피롤기를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[180] 본 발명에 따른 화합물로서 바람직한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

[181] (화합물번호 1): N

-3-(2-(사이클로프로필아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

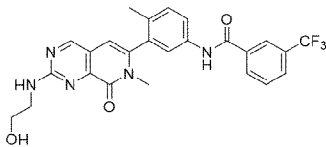
[182]



[183] (화합물번호 2): N

-3-(2-((2-하이드록시에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

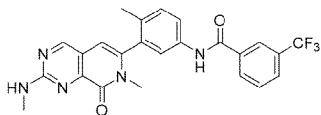
[184]



[185] (화합물번호 3): N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

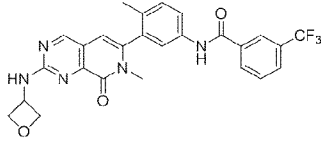
[186]



[187] (화합물번호 4): N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(옥세텐-3-일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

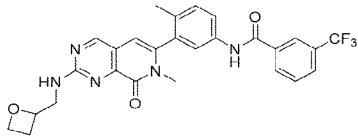
[188]



[189]

(화합물번호 5): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((옥세텐-2-일메틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

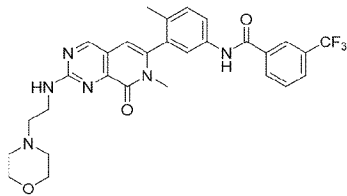
[190]



[191]

(화합물번호 6): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-몰폴리노에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

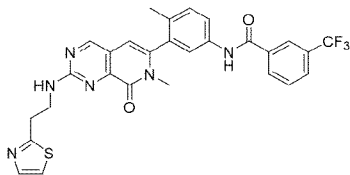
[192]



[193]

(화합물번호 7): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(사이아졸-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

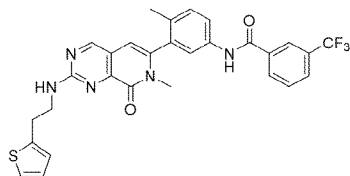
[194]



[195]

(화합물번호 8): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(사이오펜-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

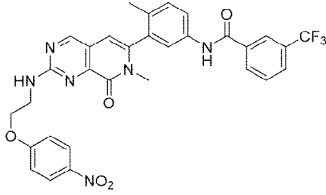
[196]



[197]

(화합물번호 9): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-(4-나이트로페녹시)에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

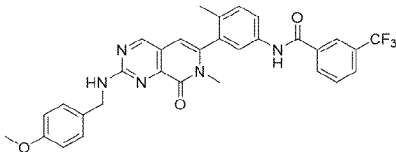
[198]



[199]

(화합물번호 10): *N*
 -(3-(2-((4-메톡시벤질)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

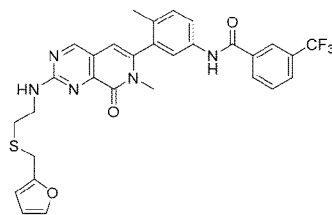
[200]



[201]

(화합물번호 11): *N*
 -(3-(2-((2-((퓨란-2-일메틸)사이오)에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

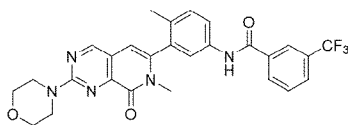
[202]



[203]

(화합물번호 12): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-몰폴리노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

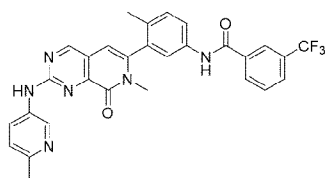
[204]



[205]

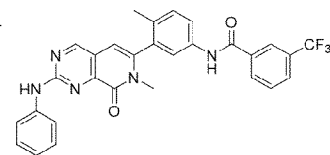
(화합물번호 13): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[206]



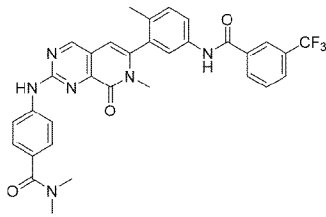
[207]

(화합물번호 14): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-(페닐아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드



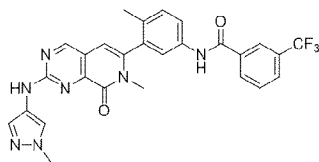
- [208] (화합물번호 15): *N,N*
 -다이메틸-4-((7-메틸-6-(2-메틸-5-(3-(트라이플루오르메틸)벤즈아미도)페닐)-8-
 옥소-7,8-다이하이드로피리미도[3,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드

[209]



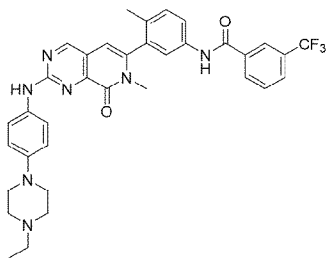
- [210] (화합물번호 16): *N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((1-메틸-1*H*
 -피라졸-4-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-
 3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[211]



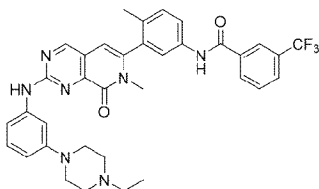
- [212] (화합물번호 17): *N*
 -(3-(2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피
 리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[213]



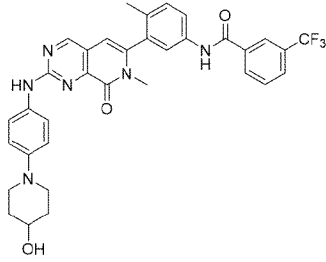
- [214] (화합물번호 18): *N*
 -(3-(2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피
 리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[215]



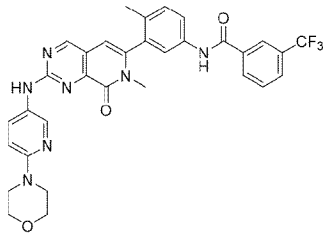
- [216] (화합물번호 19): *N*
 -(3-(2-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이
 드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마
 이드

[217]

[218] (화합물번호 20): *N*

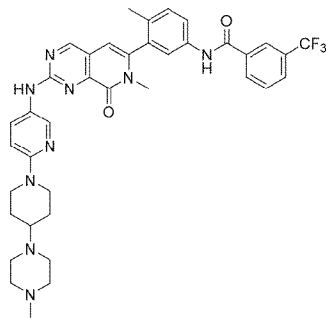
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[219]

[220] (화합물번호 21): *N*

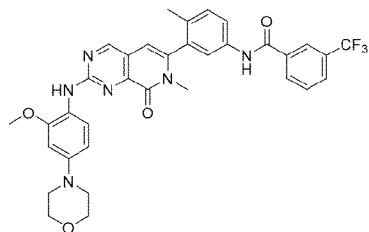
- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[221]

[222] (화합물번호 22): *N*

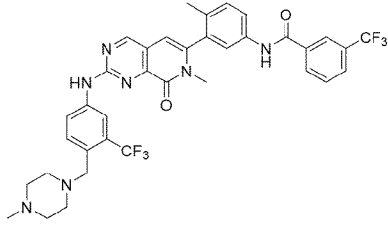
- (3-(2-((2-메톡시-4-몰폴리노페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[223]

[224] (화합물번호 23): *N*

- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)페닐)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

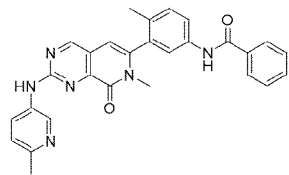
[225]



[226]

(화합물번호 24): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤즈아마이드

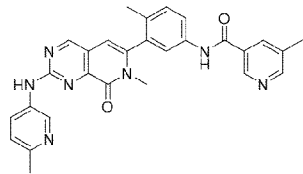
[227]



[228]

(화합물번호 25): 5-메틸-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)니코틴아마이드

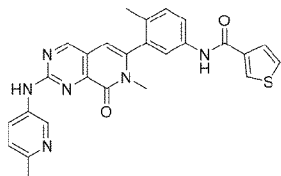
[229]



[230]

(화합물번호 26): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)사이오펜-3-카복스아마이드

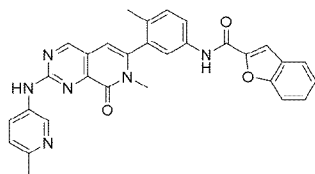
[231]



[232]

(화합물번호 27): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤조퓨란-2-카복스아마이드

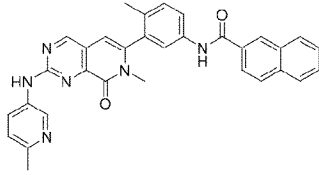
[233]



[234]

(화합물번호 28): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나프타아마이드

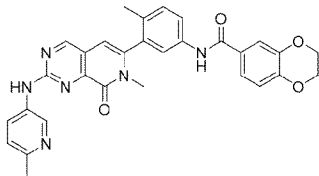
[235]



[236]

(화합물번호 29): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2,3-다이하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥시-6-카복스아
마이드

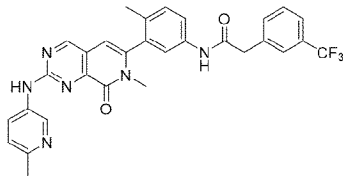
[237]



[238]

(화합물번호 30): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오르메틸)페닐)아세트아마이드

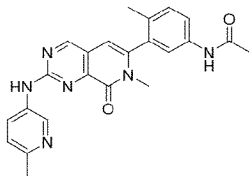
[239]



[240]

(화합물번호 31): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)아세트아마이드

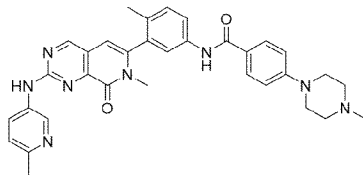
[241]



[242]

(화합물번호 32): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피레라진-1-일)벤즈아마이드

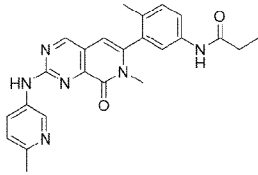
[243]



[244]

(화합물번호 33): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)프로피온아마이드

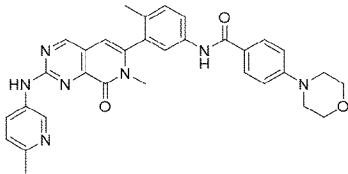
[245]



[246]

(화합물번호 34): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-몰폴리노벤즈아마이드

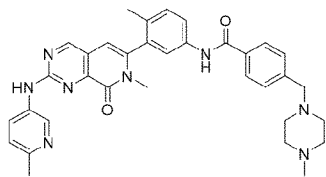
[247]



[248]

(화합물번호 35): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드

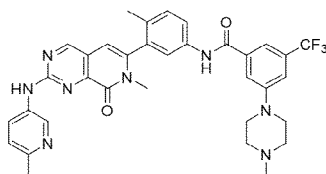
[249]



[250]

(화합물번호 36): *N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

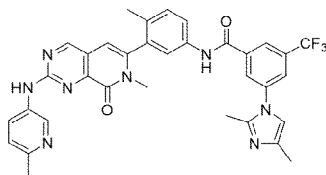
[251]



[252]

(화합물번호 37): 3-(2,4-다이메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

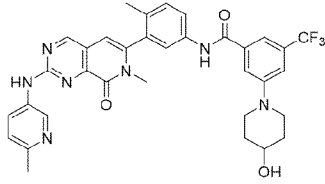
[253]



[254]

(화합물번호 38): 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-*N*
 -(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

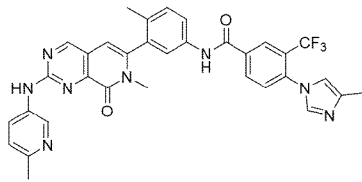
[255]



[256]

(화합물번호 39): 4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

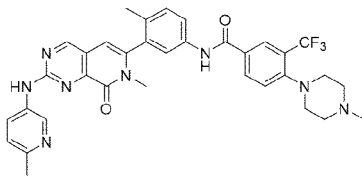
[257]



[258]

(화합물번호 40): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)
벤즈아마이드

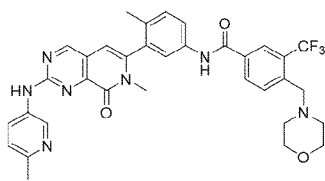
[259]



[260]

(화합물번호 41): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(폴폴리노메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아
마이드

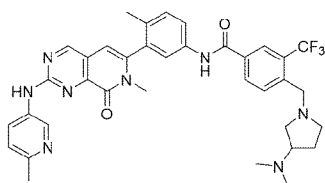
[261]



[262]

(화합물번호 42): 4-((3-(다이메틸아미노)피놀리딘-1-일)메틸)-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
고[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

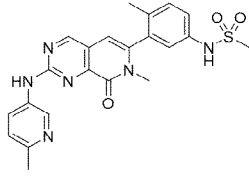
[263]



[264]

(화합물번호 43): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)메탄설폰아마이드

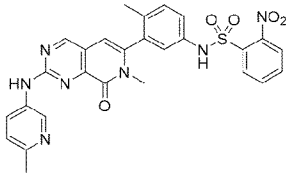
[265]



[266]

(화합물번호 44): *N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나이트로벤즈설포아마이드

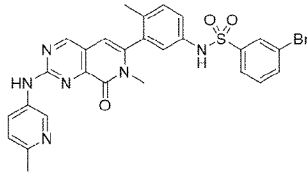
[267]



[268]

(화합물번호 45): 3-브로모-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피
리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드

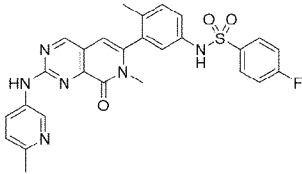
[269]



[270]

(화합물번호 46): 4-플루오르-*N*-
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리
도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드

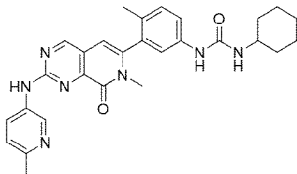
[271]



[272]

(화합물번호 47):
1-사이클로헥실-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-
다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아

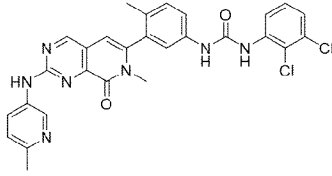
[273]



[274]

(화합물번호 48):
1-(2,3-다이클로로페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥
소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아

[275]

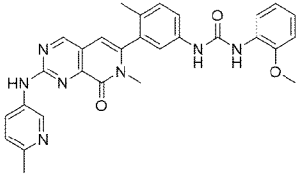


[276]

(화합물번호 49):

1-(2-메톡시페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아

[277]

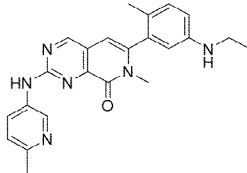


[278]

(화합물번호 50):

6-(5-(에틸아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리딘-8(7*H*)-온

[279]

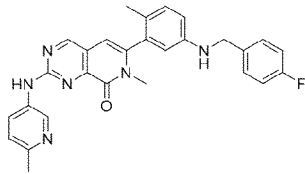


[280]

(화합물번호 51):

6-(5-((4-플루오르벤질)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[281]

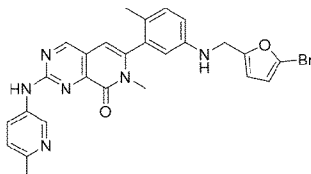


[282]

(화합물번호 52):

6-(5-(((5-브로모푸란-2-일)메틸)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[283]

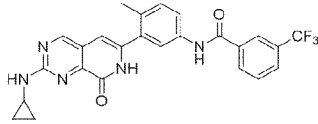


[284]

(화합물번호 53): *N*

-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

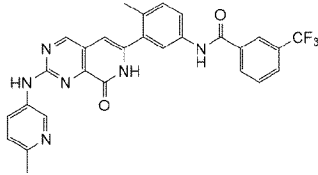
[285]



[286]

(화합물번호 54): *N*-(4-메틸-3-(2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

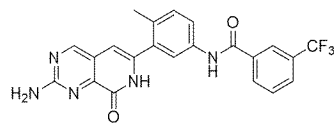
[287]



[288]

(화합물번호 55): *N*-(3-(2-아미노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[289]



[290]

[291]

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수 있으며, 바람직한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[292]

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다. 상기 수화물은 화학식 1의 화합물이 물 분자와 결합하여 형성된 것을 의미할 수 있다.

[293]

본 발명의 다른 측면은 활성성분으로서 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물 또는 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물을 포함하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[294]

본 발명에 따른 약학조성물은 단백질 키나아제의 활성을 저해하는 능력이 우수하다. 상기 단백질 키나아제는 구체적으로 ABL1, FGFR2, TAOK2/TAO1, EPHA5, EPHB2, EPHB3, RET, LYN B, EPHA2, FRK/PTK5, EPHA8, LCK, EPHB4, FYN, KHS/MAP4K5, DDR1, EPHA3, P38a/MAPK14, EPHA4, FMS, EPHB1, HCK, FGFR1, ABL2/ARG, EPHA6, c-Src, ACK1, FLT4/VEGFR3, ERBB4/HER4, DDR2, KDR/VEGFR2, LYN, ZAK/MLTK, YES/YES1, BLK, FGR, MLCK2/MYLK2, TAOK1, BMX/ETK, BTK, EPHA1, JAK1, P38b/MAPK11, TIE2/TEK,

FLT1/VEGFR1, TXK, SRMS, RAF1, SIK1, MLK3/MAP3K11, PEAK1, TRKA, EPHA7, GLK/MAP4K3, MLK2/MAP3K10, TEC, CSK, TRKC, FES/FPS, SIK2, FGFR3, BRK, YSK4/MAP3K19, ARAF, PDGFRb, TNK1, GCK/MAP4K2, PDGFRa, TNK1, TAK1, ERBB2/HER2, LIMK1, HIPK4, FER, EGFR, JAK2, HPK1/MAP4K1, TRKB, RIPK3, LOK/STK10, LIMK2, MLK1/MAP3K9, BRAF, MEKK3, MEK5, STK32B/YANK2, FGFR4, MEKK2, SLK/STK2, FLT3, PKAcg, TAOK3/JIK, TYRO3/SKY, SIK3, IR, LRRK2, PYK2, NEK11, p70S6K/RPS6KB1, LATS2 등이 포함될 수 있다.

- [295] 따라서 본 발명의 약학조성물은 비정상적인 세포 성장으로 유발되는 암 질환의 치료, 예방 및 경감을 목적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 약학조성물의 처치에 의해 예방, 치료 또는 경감될 수 있는 암질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선증, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 혈액암(백혈병, 다발성골수종, 골수이형성증후군 포함), 림프종(호치킨병, 비호치킨림프종 포함), 건선, 또는 섬유선종 등이 포함될 수 있다.
- [296] 특히, 본 발명의 약학조성물은 GCK와 ACK1 두 가지 키나아제에 대한 저해활성을 가지고 있으므로, NRAS 돌연변이로 유발되는 암 질환 예를 들면 흑색종, 대장암, 갑상선 암, 다양한 혈액암 치료에 유효한 것으로 알려져 있다. 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 NRAS 돌연변이 세포주 (OCI-AML3)의 증식 억제 활성을 나타내면서 Ba/F3(Parental)세포주에 대해서는 억제활성을 나타내지 않으므로, 급성골수성백혈병 (AML) 치료제로서 특히 유효하다.
- [297] 바람직하게는, 상기 암은 단백질 키나아제에 의해 매개되어 유발되는 것을 특징으로 하고, 더욱 바람직하게는 상기 단백질 키나아제는 GCK 및 ACK1로부터 1 이상 선택되는 것일 수 있다.
- [298] 본 발명의 다른 측면은, 상기 중 어느 하나의 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [299] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암이 NRAS 돌연변이로 유발되는 것을 특징으로 하는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [300] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 NRAS 돌연변이를 갖는 환자에 적용되는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [301] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암은 흑색종, 대장암, 갑상선 암, 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [302] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 암은 급성골수성백혈병 (AML)인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [303] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약학 조성물은 NRAS G12D를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물을

제공한다.

- [304] 상기 약학 조성물은 마우스, 토끼, 랫트, 기니피그, 또는 햄스터와 같은 실험 동물 또는 인간을 포함한 영장류 등에 적용될 수 있으나 이에 제한되지 않으며, 바람직하게는 인간을 포함한 영장류, 더욱 바람직하게는 인간에 적용될 수 있다.
- [305] 본 명세서에서, '치료'는 증상의 경감 또는 개선, 질환의 범위의 감소, 질환 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태의 개선, 경감 또는 안정화, 부분적 또는 완전한 회복, 생존의 연장 기타 다른 이로인 치료 결과 등을 모두 포함하는 의미로 사용될 수 있다.
- [306] 또한 본 명세서에서 암의 치료는 모든 암세포에 대한 치료를 의미하며, 암이란, 내피 세포의 혈관신생 및 이의 유사분열 (고형 종양, 종양 전이 및 양성 종양)도 포함한다. 예를 들어, 암이란 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 정소암, 비뇨생식기관 암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 폐선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상선암, 미분화암, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암 및 담즙관암, 신장암, 골수성 질환, 림프성 질환, 호지킨병, 모발세포암, 구강암, 인두(구두)암, 구순암, 설암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암, 중추신경계암, 백혈병, 혈관종, 트라코마 또는 화농성 육가종을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [307] 본 발명의 약학 조성물의 사용태양 및 사용방법에 따라 유효성분인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물의 함량은 당업자의 선택에 따라 적절히 조절하여 사용될 수 있다.
- [308] 일례로, 상기 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물을 전체 조성물의 총 중량에 대하여 0.1 내지 10 중량%, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함할 수 있다.
- [309] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물은 상기 약학 조성물 내에 단독으로 포함될 수 있으며, 또는 그 외 약리학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제 또는 부성분과 함께 포함될 수도 있다.
- [310] 상기 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유, 덱스트린, 칼슘카보네이트, 프로필렌글리콜, 리퀴드 파라핀 및 생리식염수로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 통상의 담체, 부형제 또는 희석제 모두 사용 가능하다. 또한, 상기 약학 조성물은 통상의 충전제, 증량제, 결합제, 붕해제, 항응집제,

윤활제, 습윤제, pH 조절제, 영양제, 비타민, 전해질, 알긴산 및 그의 염, 펙트산 및 그의 염, 보호성 콜로이드, 글리세린, 향료, 유화제 또는 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [311] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 암 또는 종양을 치료하기 위한 다른 항암제와 함께 병용 투여함으로써 항암제의 치료효과를 강화시킬 수 있다.
- [312] 구체적으로, 상기 약학 조성물은 상기 유효성분 이외에도 암의 치료 또는 예방에 유효한 것으로 공지된 1종 이상의 다른 항암제 또는 기타 치료제를 더욱 포함하여 동시 또는 이시에 적용되는 병용 요법으로 사용할 수 있다. 상기 병용 요법에 적용될 수 있는 다른 항암제 또는 기타 치료제는 예를 들어, 글리벡 (Gleevec®, imatinib), 수텐트 (Sutent®, sunitinib), 허셉틴 (Herceptin®, Trastuzumab), 벨케이드 (Velcade®, Bortezomib), 덱사메타손 (dexamethasone), 넥사바 (Nexavar®, Sorafenib), 아로마타제 저해제 또는 키나아제 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.
- [313] 상기 약학 조성물의 투여방법은 경구 또는 비경구 모두 가능하며, 일 예로는 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다. 또한, 상기 조성물의 제형은 사용방법에 따라 달라질 수 있으며, 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 일반적으로는, 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제(TABLETS), 알약, 연질 또는 경질 캡슐제(CAPSULES), 환제(PILLS), 산제(POWDERS) 및 과립제(GRANULES) 등이 포함되고, 이러한 제제는 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제(SUSPENSIONS), 내용액제, 유제(EMULSIONS) 및 시럽제(SYRUPS) 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구투여를 위한 형태는 크림(CREAM), 로션제(LOTIONS), 연고제(ONITMENTS), 경고제(PLASTERS), 액제(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 유동엑스제(FRUIDEXTRACTS), 엘릭서(ELIXIR), 침제(INFUSIONS), 향낭(SACHET), 패취제(PATCH) 또는 주사제(INJECTIONS) 등의 형태일 수 있으며, 주사용 제형이 될 경우 바람직하게는 등장성 수용액 또는 현탁액의 형태가 될 수 있다.
- [314] 상기 약학 조성물은 멸균제, 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제와, 기타 치료학적으로 유용한 물질을 더 함유할 수 있으며, 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅방법에

따라 제제화할 수 있으며, 이외에도 당해 기술 분야의 공지된 적절한 방법을 사용하여 제형화할 수 있다.

- [315] 또한, 상기 약학 조성물의 투여량은 투여방법, 복용자의 연령, 성별, 환자의 중증도, 상태, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 병용되는 약물을 고려하여 결정할 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 약학 조성물의 유효성분으로서 바람직하게는 사람을 비롯한 포유류에게 1일 기준으로 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.01 내지 35 mg/kg 체중의 양으로, 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구 경로로 투여될 수 있다.
- [316] 본 발명의 또 다른 일 구현예는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료방법을 제공한다.
- [317] 바람직하게는 상기 치료방법은 상기 투여 단계 이전에 상기 암의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자를 확인하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [318] 본 발명의 "치료학적 유효량"은 암의 예방 또는 치료에 효과적인, 포유류에 대한 유효 성분의 양을 의미하며, 상기 치료학적 유효량은 질환의 종류, 질환의 중증도, 조성물에 함유된 유효 성분 및 다른 성분의 종류 및 함량, 제형의 종류 및 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 혈중 청소율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자에 따라 조절될 수 있으나, 바람직하게는 상술한 바와 같이, 1일 기준으로 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.01 내지 35 mg/kg 체중의 양으로, 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구 경로로 투여할 수 있다.
- [319] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 수화물의 제조방법에 관한 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [320] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[321]

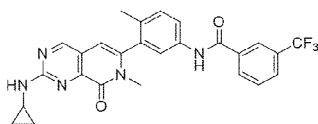
[322] **[실시예] 화학식 1의 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물 제조방법**

[323]

[324] **실시예 1: N**

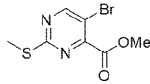
- (3-(2-(사이클로프로필아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[325]



[326] 단계 1: 메틸 5-브로모-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복시레이트

[327]



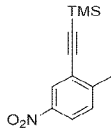
[328] 아세틸클로라이드 (1.1 eq, 10.5 mL) 0 °C에서 메탄올 (200 ml)에 녹였다. 0 °C에서 10 분 간 교반한 후에

5-브로모-2-(메틸라이오)피리미딘-4-카복시릭에시드 (25 g, 1 eq.) 15분에 걸쳐 천천히 넣어주었다. 4 시간 동안 환류, 냉각한다. 반응 종결 후에는 가압 하에 농축하였다. 다이클로로메세인으로 묶힌 후 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 에틸아세테이트와 헥세인을 이용하여 고체화한 후, 필터하여 노란색의 목적화합물 (20 g, 76%) 을 얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.68 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.54 (3H, s). LCMS (ESI): 263 (M + H)⁺.

[329]

[330] 단계 2: 트라이메틸((2-메틸-5-나이트로페닐)에티닐)실레인

[331]

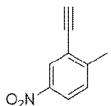


[332] 둥근 바닥플라스크에 2-브로모-1-메틸-4-나이트로벤젠 (15 g, 1 eq), 다이아이소프로필에틸아민 (24 mL, 2 eq), Pd(PPh₃)₄ (4 g, 0.05 eq), 요오드화제일구리 (1.3 g, 0.1 eq) 와 트라이메틸실리아세틸렌 (12 mL, 1.2 eq) 을 다이메틸포름아마이드 (50 mL)을 사용하여 녹여 주었다. 80 °C에서 4 시간 동안 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 이 여과액을 에틸아세테이트로 묶힌 후에 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (2% 에틸아세테이트/헥세인)으로 정제하여 갈색의 목표화합물 (10.5 g, 65%)을 얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 8.18 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.54 (3H, s), 0.28 (9H, s).

[333]

[334] 단계 3: 2-에티닐-1-메틸-4-나이트로벤젠

[335]



[336] 둥근바닥플라스크에 탄산칼륨 (15 g, 2.5 eq) 와 메탄올 (100 mL)을 넣고, 트라이메틸((2-메틸-5-나이트로페닐)에티닐)실레인 (10.0 g, 1eq)을 천천히 적가하였다. 반응 종결 후에 셀라이트로 여과하였다. 여과액을 에틸아세테이트로 묶힌 후 암모늄클로라이드 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (2% 에틸아세테이트/헥세인)으로 정제하여 검정색의

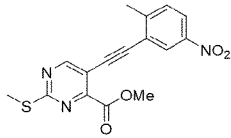
목표화합물 (5.5 g, 80%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 8.23 (1H, s), 8.15 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.13 (1H, s), 2.55 (3H, s).

[337]

[338] 단계 4: 메틸

5-((2-메틸-5-니트로페닐)에티닐)-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복실레이트

[339]



[340] 둥근바닥플라스크에 메틸

5-브로모-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복시레이트 (5 g, 1 eq.),

2-에티닐-1-메틸-4-니트로벤젠 (4.5 g, 1.2 eq.), PdCl₂(PPh₃)₂ (670 mg, 0.05 eq.)와

요오도화 제일구리 (362 mg, 0.1 eq)를 넣어주었다. 트라이에틸아민을 용매로

첨가한 후, 80 °C에서 25 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 셀라이트로

여과하였다. 이 여과액을 다이클로로메세인으로 푼 후 소금물로 닦아

주었다. 유기층을 황상마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법

(5% 에틸아세테이트/헥세인)으로 정제하여 흰색의 목표화합물 (5 g, 77%)을

얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 9.06 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.19 (1H,

d, *J* = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.02 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.63 (3H, s). LCMS

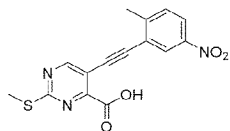
(ESI): 344 (M + H)⁺.

[341]

[342] 단계 5:

5-((2-메틸-5-니트로페닐)에티닐)-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복실릭 에시드

[343]



[344] 둥근바닥플라스크에 메틸

5-((2-메틸-5-니트로페닐)에티닐)-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복실레이트 (5

g, 1 eq.) 을 넣고, 테트라하이드로퓨란 (50 mL)을 넣어 녹여주었다. 0 °C에서 2N

수산화 나트륨 포화수용액 (40 mL)을 천천히 적가하였다. 24 시간 동안 교반한

후, 가압 하에 테트라하이드로퓨란을 제거하였다. 염화수소를 사용하여 pH를

3-4으로 만들었고, 이 때 생긴 고체를 필터하였고, 물 (2 X 50 mL)로 씻어주었다.

건조하여 노란색의 목표화합물 (3.4 g, 97%)을 얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz,

DMSO-*d*₆): δ (ppm): 9.08 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, *J*

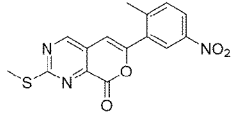
= 8.5 Hz), 3.50 (1H, brs), 2.59 (3H, s), 2.57 (3H, s). LCMS (ESI): 330 (M + H)⁺.

[345]

[346] 단계 6: 6-(2-메틸-5-니트로페닐)-2-(메틸사이오)-8*H*-피라노[3,4-*d*

]피리미딘-8-온

[347]



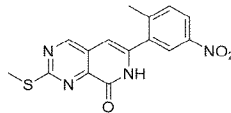
[348]

등근바닥플라스크에 5-((2-메틸-5-나이트로페닐)에틸닐)-2-(메틸사이오)피리미딘-4-카복실릭 에시드 (3.4 g, 1 eq)을 넣고, 톨루엔 (25 mL)를 넣어 녹여 주었다. *p*-톨루엔설펜 에시드 1수화물 (500 mg, 0.8 eq)을 넣어주고, 110 °C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 10% 메탄올/다이클로로메세인으로 묽힌 후, 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (50% 에틸아세테이트/헥세인)으로 정제하여 노란색의 목표화합물 (2.4 g, 71%)을 얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz, CD₆CO): δ (ppm): 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.29 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.18 (1H, s), 2.70 (3H, s), 2.68 (3H, s). LCMS (ESI): 330 (M + H)⁺.

[349]

[350] 단계 7: 6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이오)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[351]



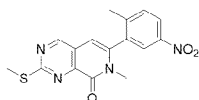
[352]

등근바닥플라스크에 6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이오)-8*H*-피라노[3,4-*d*]피리미딘-8-온 (2.4 g, 1 eq.), 아세트산 (25 mL), 아세트산암모늄 (5.6 g, 10 eq) 넣고, 90 °C 12시간 동안 교반하였다. 가압 하에 아세트산을 제거한 후 20%아이소프로판올/클로로폼으로 묽혀주었다. 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하여 갈색의 목표 화합물 (2.2 g, 92%)을 얻었다. ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 12.34 (1H, brs), 9.22 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.23 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.67 (1H, s), 2.63 (3H, s), 2.44 (3H, s). LCMS (ESI): 329 (M + H)⁺.

[353]

[354] 단계 8: 7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이올)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[355]



[356]

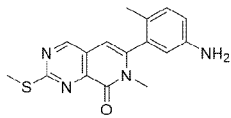
등근바닥플라스크에 6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이오)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (3.3 g, 1 eq), 아이오딘화 메틸 (2 mL, 3 eq), 탄산칼륨 (5.5 g 4 eq)과 아세트나이트릴 (50 mL)을 넣었다. 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다.

반응이 종결되면, 셀라이트로 여과하고, 20% 아이소프로판올/클로로폼으로 씻어 주었다. 감압 하에 농축하였고, 크로마토그래피방법 (2% 메탄올/다이클로로메세인)으로 정제하여 노란색의 목표화합물 (2.7 g, 75%)을 얻었다. LCMS (ESI): 343 (M + H)⁺.

[357]

[358] 단계 9: 6-(5-아미노-2-메틸페닐)-7-메틸-2-(메틸사이오)피리도[3,4-*d*]
]피리미딘-8(7*H*)-온

[359]



[360]

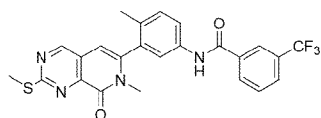
둥근바닥플라스크에 7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이오)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (300 mg, 1 eq), 철 (500 mg, 10 eq), 테트라하이드로퓨란:메탄올 (2:1, 15 mL)와 염화암모늄 수용액 (5 mL)을 넣었다. 80 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 반응이 종결되면, 셀라이트로 여과하고, 20% 아이소프로판올/클로로폼으로 씻어 주었다. 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 에틸 에테르를 이용하여 고체화하고, 필터 하였고, 건조하여 노란색의 목표화합물 (191 mg, 70%)을 얻었다. LCMS (ESI): 313 (M + H)⁺.

[361]

[362] 단계 10: *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸사이오)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[363]



[364]

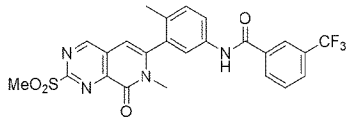
둥근바닥플라스크에 6-(5-아미노-2-메틸페닐)-7-메틸-2-(메틸사이오)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (100 mg, 1 eq), 다이아이소프로필에틸아민 (0.2 mL, 3 eq)와 테트라하이드로퓨란:다이클로로메세인 (4:1, 15 mL)을 넣었다. 0 °C에서 3-트라이플루오르메틸 벤조익 클로라이드 (0.06 ml, 1.5 eq)을 넣고, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 다이클로로메세인으로 푼 후 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 에틸 에테르를 이용하여 고체화하고, 필터 하였고, 건조하여 노란색의 목표화합물 (130 mg, 85%)을 얻었다. LCMS (ESI): 485 (M + H)⁺.

[365]

[366] 단계 11: *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸설포닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[367]



[368] 둥근바닥플라스크에 *N*

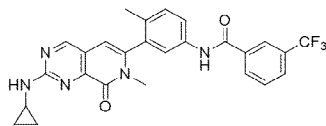
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸사이오)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드 (100 mg, 1 eq) 와 다이클로로메세인 (10 mL)을 넣었다. 0 °C에서 3-클로로퍼벤조익 에시드 (70 mg, 2.5 eq) 을 넣고, 상온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결 되면 20% 아이소프로판올/클로로폼으로 묽힌 후, 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 에틸 에테르를 이용하여 고체화하고, 필터 하였고, 건조하여 노란색의 목표화합물 (80 mg, 75%)을 얻었다. LCMS (ESI): 517 (M + H)⁺.

[369]

[370] 단계 12: *N*

-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[371]



[372] 둥근바닥플라스크에 *N*

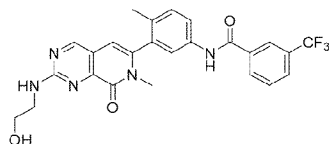
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸설포닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드 (50 mg, 1 eq), 사이클로프로필 아민 (2 eq) 과 다이메틸포름아마이드 (2 mL)을 넣었다. 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 가압 하에 농축하고, 크로마토그래피방법으로 정제하여 노란색의 목표화합물을 얻었다. LCMS (ESI): 494 (M + H)⁺.

[373]

[374] 실시예 2: *N*

-(3-(2-((2-하이드록시에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[375]



[376] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-아미노에탄올을 사용한 것을

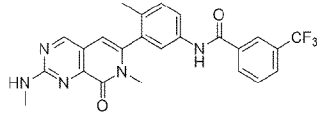
제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 498 (M + H)⁺.

[377]

[378] 실시예 3: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[379]



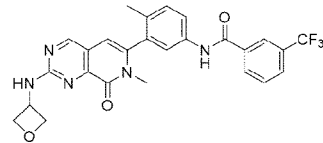
[380] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 메틸아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 468 (M + H)⁺.

[381]

[382] 실시예 4: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(옥세텐-3-일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[383]



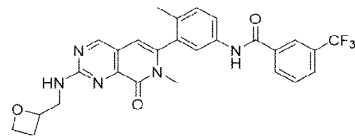
[384] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 옥세텐-3-아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 510 (M + H)⁺.

[385]

[386] 실시예 5: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((옥세텐-2-일메틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[387]



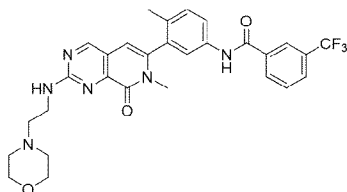
[388] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 옥세텐-3-일메탄아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 524 (M + H)⁺.

[389]

[390] 실시예 6: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-몰폴리노에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[391]



[392] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-몰폴리노에탄-1-아민을 사용한 것을

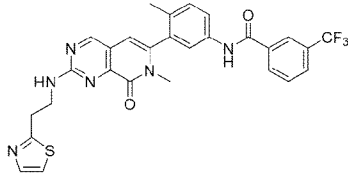
제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 567 (M + H)⁺.

[393]

[394] 실시예 7: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(시아졸-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[395]



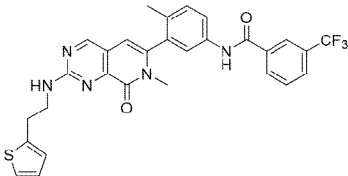
[396] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-(시아졸-2-일)에탄-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 565 (M + H)⁺.

[397]

[398] 실시예 8: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(시오펜-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[399]



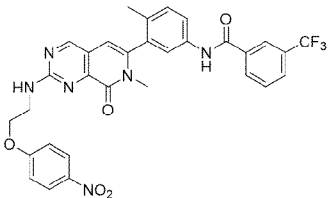
[400] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-(시오펜-2-일)에탄-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 564 (M + H)⁺.

[401]

[402] 실시예 9: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-(4-나이트로페녹시)에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[403]



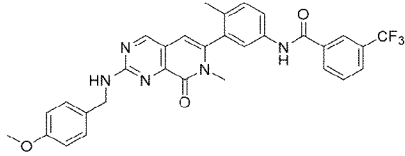
[404] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-(4-나이트로페녹시)에탄-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 619 (M + H)⁺.

[405]

[406] 실시예 10: N

-(3-(2-((4-메톡시벤질)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[407]



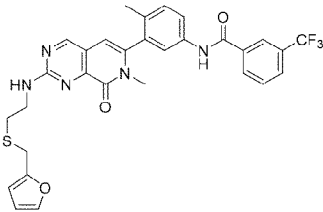
[408] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 (4-메톡시페닐)메탄아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 574 (M + H)⁺.

[409]

[410] 실시예 11: N

-(3-(2-((2-((퓨란-2-일메틸)사이오)에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로 피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[411]



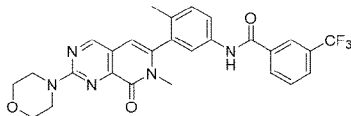
[412] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 2-((퓨란-2-일메틸)사이오)에탄-1-아민을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 594 (M + H)⁺.

[413]

[414] 실시예 12: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-몰폴리노-8-옥소-7,8-다이하이드로 피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[415]



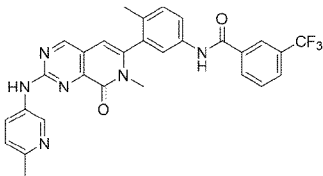
[416] 단계 12에서 사이클로 프로필아민 대신 몰폴린을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 524 (M + H)⁺.

[417]

[418] 실시예 13: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로 피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[419]



[420] 둥근바닥플라스크에 단계 11의 N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸설포닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로 피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드 (50 mg, 1 eq), N

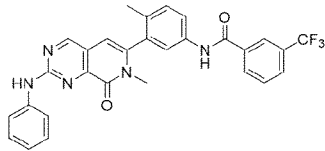
- (6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 (2 eq), 세슘카보네이트 (3 eq) 와 다이메틸포름아마이드 (2 mL)을 넣었다. 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 가압 하에 농축하고, 크로마토그래피방법으로 정제하여 노란색의 목표화합물을 얻었다. LCMS (ESI): 545 (M + H)⁺.

[421]

[422] 실시예 14: *N*

- (4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-(페닐아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[423]



[424]

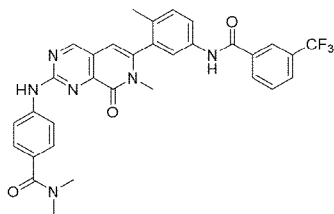
실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 *N*-페닐포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 530 (M + H)⁺.

[425]

[426] 실시예 15: *N,N*

- 다이메틸-4-((7-메틸-6-(2-메틸-5-(3-(트라이플루오르메틸)벤즈아미도)페닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리미도[3,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드

[427]



[428]

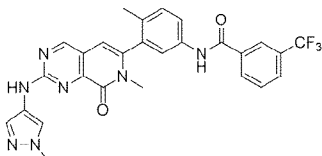
실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 4-포름아미도-*N,N*-다이메틸벤즈아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 601 (M + H)⁺.

[429]

[430] 실시예 16: *N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((1-메틸-1*H*

-피라졸-4-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[431]



[432]

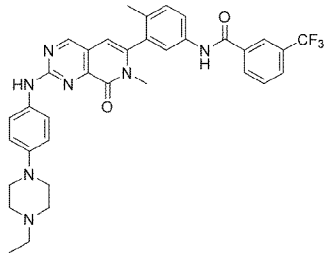
실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 *N*-(1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고는 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 534 (M + H)⁺.

[433]

[434] 실시예 17: N

- (3-(2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[435]



[436]

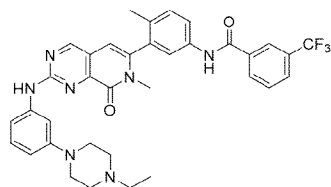
실시예 13에서 N-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 N-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고는 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 642 (M + H)⁺.

[437]

[438] 실시예 18: N

- (3-(2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[439]



[440]

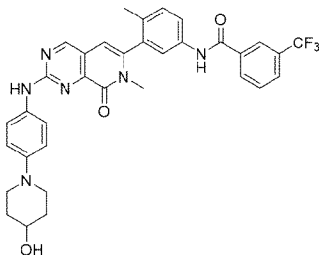
실시예 13에서 N-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 N-(3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 642 (M + H)⁺.

[441]

[442] 실시예 19: N

- (3-(2-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[443]



[444]

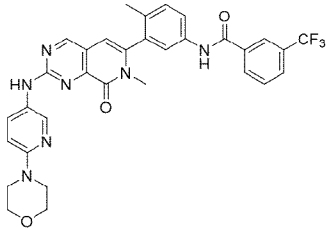
실시예 13에서 N-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 N-(4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 630 (M + H)⁺.

[445]

[446] 실시예 20: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[447]



[448]

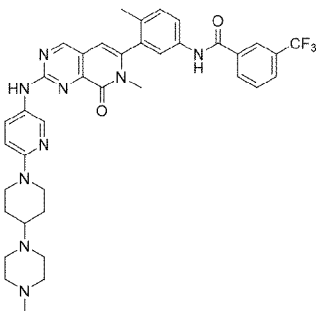
실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 *N*-(6-몰폴리노피리딘-3-일)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 616 (M + H)⁺.

[449]

[450] 실시예 21: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[451]



[452]

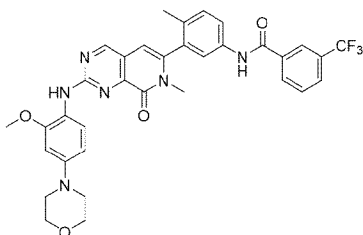
실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 *N*-(6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 712 (M + H)⁺.

[453]

[454] 실시예 22: N

-(3-(2-((2-메톡시-4-몰폴리노페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[455]



[456]

실시예 13에서 *N*-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 *N*

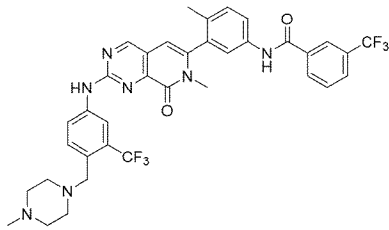
-(2-메톡시-4-몰폴리노페닐)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 645 (M + H)⁺.

[457]

[458] 실시예 23: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)페닐)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[459]



[460]

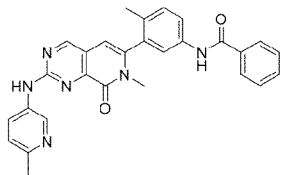
실시예 13에서 N-(6-메틸피리딘-3-일)포름아마이드 대신 N-(4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)페닐)포름아마이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 710 (M + H)⁺.

[461]

[462] 실시예 24: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤즈아마이드

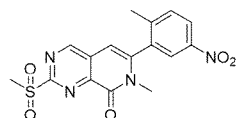
[463]



[464]

단계 1: 7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸설포닐)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[465]



[466]

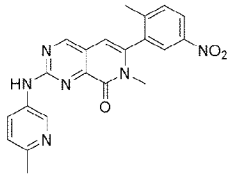
단계 8의 7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸사이올)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (1.0 g, 1 eq)을 다이클로로메세인 (10 mL)에 녹였다. 0 °C에서 3-클로로퍼벤조익 에시드 (1.6 g, 3 eq)을 넣고, 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응이 종결되면 반응이 종결되면 10% 메탄올/다이클로로메세인으로 묽힌 후, 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (0-10% 메탄올/다이클로로메세인)으로 정제하여 노란색의 목표화합물 (550 mg, 50%)을 얻었다. LCMS (ESI): 375 (M + H)⁺.

[467]

[468] 단계 2:

7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[469]



[470] 둥근바닥플라스크에

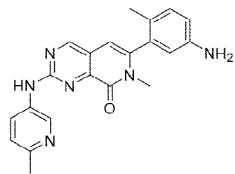
7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-(메틸설포닐)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (400 mg, 1 eq.), *N*-(6-메틸피리미딘-3-일)포름아마이드 (225 mg, 1.5 eq.), 세슘카보네이트 (1.81 g, 5 eq.) 와 다이메틸설포사이드 (3 mL)를 넣어주었다. 90 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 셀라이트로 여과하였다. 이 여과액을 에틸아세테이트로 묽힌 후에 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (0-10% 메탄올/다이클로로메세인)으로 정제하여 노란색의 목표화합물 (120 mg, 28%)을 얻었다. LCMS (ESI): 403 (M + H)⁺.

[471]

[472] 단계 3:

6-(5-아미노-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온

[473]



[474] 둥근바닥플라스크에

7-메틸-6-(2-메틸-5-나이트로페닐)-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (120 mg, 1 eq), 철 (168 mg, 10 eq.), 염화암모늄 (318 mg, 10 eq.) 과 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 (2:1:1, 3 mL)을 넣어주었다. 80 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 셀라이트로 여과하였다. 20% 메탄올/다이클로로메세인으로 씻어주고, 이 여과액을 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (0-10% 메탄올 /다이클로로메세인)으로 정제하여 노란색의 목표화합물 (95 mg, 85%)을 얻었다. LCMS (ESI): 473 (M + H)⁺.

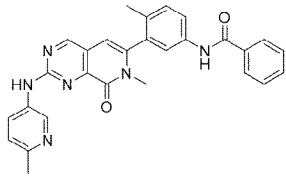
[475]

[476] 단계 4: *N*

- (4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리

도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤즈아마이드

[477]



[478]

둥근바닥플라스크에

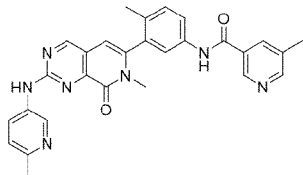
6-(5-아미노-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온 (50 mg, 1 eq), 다이아이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 3 eq)와 테트라하이드로퓨란:다이클로로메세인 (4:1, 3 mL)을 넣었다. 0 °C에서 벤조익 클로라이드 (0.03 ml, 1.5 eq)을 넣고, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 다이클로로메세인으로 묽힌 후 소듐바이카보네이트 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법 (0-10% 메탄올/다이클로로메세인)으로 정제하였다. LCMS (ESI): 477 (M + H)⁺.

[479]

[480] 실시예 25: 5-메틸-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)니코틴아마이드

[481]



[482]

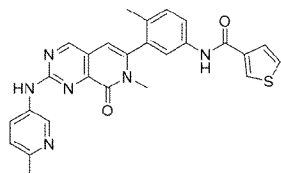
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 5-메틸니코티노일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 492 (M + H)⁺.

[483]

[484] 실시예 26: *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)사이오펜-3-카복스아마이드

[485]



[486]

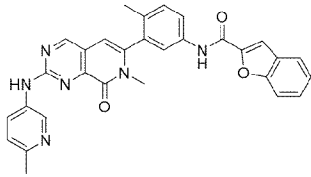
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 사이오펜-3-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 483 (M + H)⁺.

[487]

[488] 실시예 27: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)벤조퓨란-2-카복스아마이드

[489]



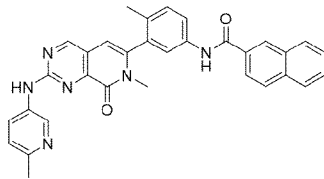
[490] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 벤조퓨란-2-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 517 (M + H)⁺.

[491]

[492] 실시예 28: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-나프타아마이드

[493]



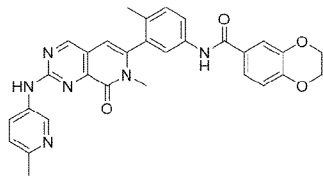
[494] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 2-나프토일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 527 (M + H)⁺.

[495]

[496] 실시예 29: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥시-6-카복스아마이드

[497]



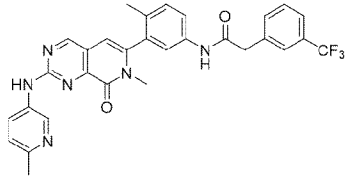
[498] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥시-6-카보닐 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 535 (M + H)⁺.

[499]

[500] 실시예 30: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오르메틸)페닐)아세트아마이드

[501]



[502]

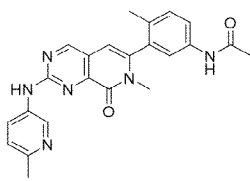
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 2-(3-(트라이플루오르메틸)페닐)아세트 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 559 (M + H)⁺.

[503]

[504]

실시예 31: N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)아세트아마이드

[505]



[506]

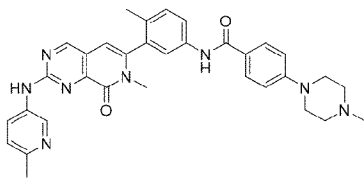
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 아세트 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 415 (M + H)⁺.

[507]

[508]

실시예 32: N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피레라진-1-일)벤즈아마이드

[509]



[510]

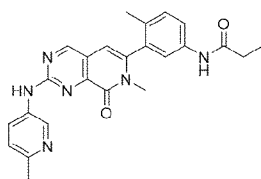
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-(4-메틸피레라진-1-일)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 575 (M + H)⁺.

[511]

[512]

실시예 33: N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)프로피온아마이드

[513]



[514]

실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 프로피오닐 클로라이드를

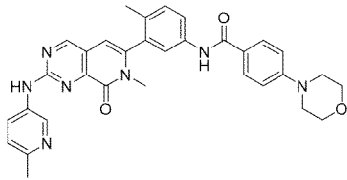
사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 429 (M + H)⁺.

[515]

[516] 실시예 34: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-몰폴리노벤즈아마이드

[517]



[518]

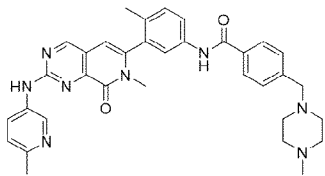
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-몰폴리노벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 562 (M + H)⁺.

[519]

[520] 실시예 35: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드

[521]



[522]

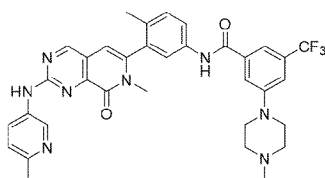
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 589 (M + H)⁺.

[523]

[524] 실시예 36: N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[525]



[526]

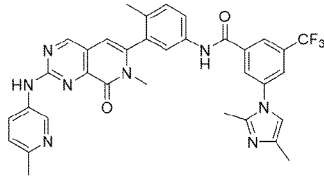
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 643 (M + H)⁺.

[527]

[528] 실시예 37: 3-(2,4-다이메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-N

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[529]

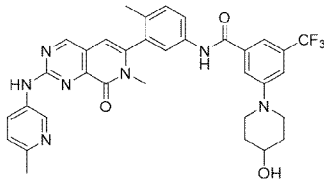


[530] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 3-(2,4-다이메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 639 (M + H)⁺.

[531]

[532] 실시예 38: 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-*N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[533]

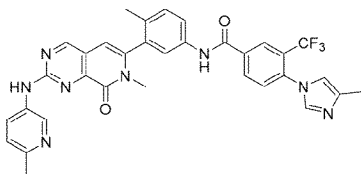


[534] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 644 (M + H)⁺.

[535]

[536] 실시예 39: 4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[537]

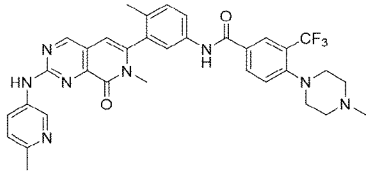


[538] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 625 (M + H)⁺.

[539]

[540] 실시예 40: *N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[541]



[542]

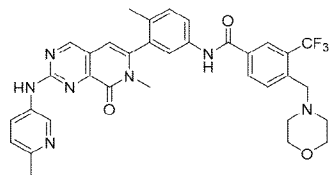
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 643 (M + H)⁺.

[543]

[544]

실시예 41: N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-4-(몰폴리노메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[545]



[546]

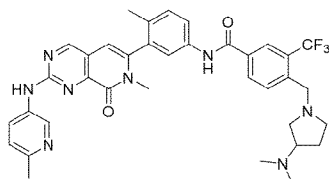
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-(몰폴리노메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 644 (M + H)⁺.

[547]

[548]

실시예 42: 4-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[549]



[550]

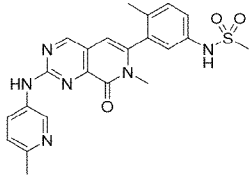
실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤조일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 671 (M + H)⁺.

[551]

[552]

실시예 43: N
-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)메탄설폰아마이드

[553]



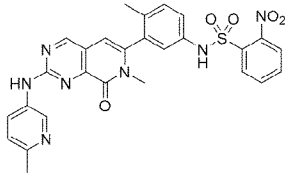
[554] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 메탄설포닉 클로라이드를 사용하고, 다이아이소프로필에틸아민 대신 피리딘을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 451 (M + H)⁺.

[555]

[556] 실시예 44: *N*

-((4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나이트로벤젠설포나미드

[557]



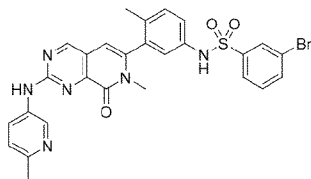
[558] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 2-나이트로벤젠설포닐 클로라이드를 사용하고, 다이아이소프로필에틸아민 대신 피리딘을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 558 (M + H)⁺.

[559]

[560] 실시예 45: 3-브로모-*N*

-((4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[561]



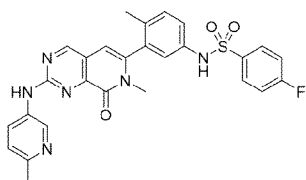
[562] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 3-브로모벤젠설포닐 클로라이드를 사용하고, 다이아이소프로필에틸아민 대신 피리딘을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 591 (M + H)⁺.

[563]

[564] 실시예 46: 4-플루오르-*N*

-((4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포나미드

[565]



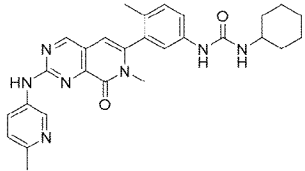
[566] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 4-플루오르벤젠설포닐 클로라이드를 사용하고, 다이아이소프로필에틸아민 대신 피리딘을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 531 (M + H)⁺.

[567]

[568] 실시예 47:

1-(사이클로헥실-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)유레아

[569]



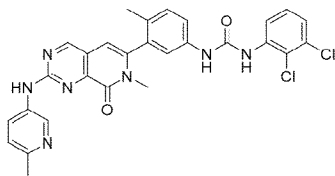
[570] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 아이소시아이네이토사이클로헥세인을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 498 (M + H)⁺.

[571]

[572] 실시예 48:

1-(2,3-다이클로로페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)유레아

[573]



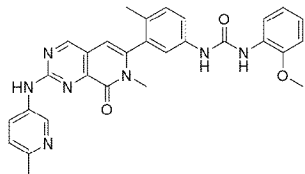
[574] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 1,2-다이클로로-3-아이소시아이네이토벤젠을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 560 (M + H)⁺.

[575]

[576] 실시예 49:

1-(2-메톡시페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)유레아

[577]



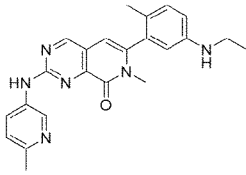
[578] 실시예 24의 단계4에서 벤조익 클로라이드 대신 1-아이소시아이네이토-2-메톡시벤젠을 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 522 (M + H)⁺.

[579]

[580] 실시예 50:

6-(5-(에틸아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리딘-8(7H)-온

[581]



[582] 둥근 바닥플라스크에 실시예 24의 단계3 화합물인

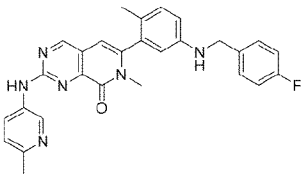
6-(5-아미노-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-8(7H)-온 (50 mg, 1eq), 아세트에시드 (1 방울)와 아세트알데하이드 (3eq) 를 다이클로로메세인 3 mL에 녹였다. 상온에서 10 분 동안 교반한 후, 0 °C에서 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (85 mg, 3eq)를 넣고, 상온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결 되면, 다이클로로메세인으로 묽힌 후 염화암모늄 포화수용액으로 씻어주고, 그 후 소금물로 닦아 주었다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 농축하였다. 크로마토그래피방법으로 정제하여 목표화합물을 얻었다. LCMS (ESI): 401 (M + H)⁺.

[583]

[584] 실시예 51:

6-(5-((4-플루오르벤질)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-8(7H)-온

[585]



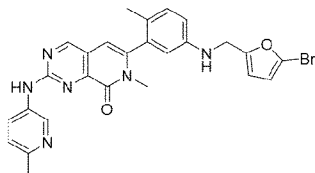
[586] 실시예 50에서 아세트알데하이드 대신 4-플루오르벤젠알데하이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 481 (M + H)⁺.

[587]

[588] 실시예 52:

6-(5-(((5-브로모퓨란-2-일)메틸)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)피리도[3,4-d]피리미딘-8(7H)-온

[589]



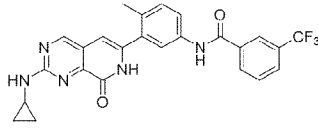
[590] 실시예 50에서 아세트알데하이드 대신 5-브로모퓨란-2-카발알데하이드를 사용한 것을 제외하고 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 531 (M + H)⁺.

[591]

[592] 실시예 53: N

-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[593]



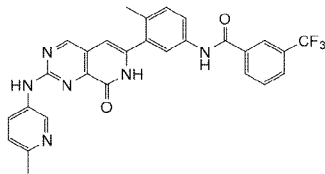
[594] 실시예 1에서 단계 7의 메틸화를 진행하지 않은 것을 제외하고 실시예 1의 화합물과 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 480 (M + H)⁺.

[595]

[596] 실시예 54: N

-(4-메틸-3-(2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[597]

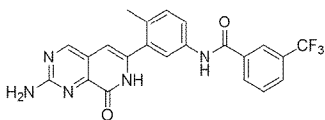


[598] 실시예 1에서 단계 7의 메틸화를 진행하지 않은 것을 제외하고 실시예 13의 화합물과 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 531 (M + H)⁺.

[599]

[600] 실시예 55: N-(3-(2-아미노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드

[601]



[602] 실시예 53에서 사이클로프로필 아민 대신 암모니아 테트라하이드로푸란 용액을 사용한 것을 제외하고, 실시예 53의 화합물과 실험방법은 동일하다. LCMS (ESI): 440 (M + H)⁺.

[603]

[604]

[605] [실험예]

[606] 실험예 1. 키나아제 저해 활성 측정

[607] 본 발명의 화합물에 대한 단백질 키나아제의 저해활성 (%저해능)을 측정하기 위하여, 하기 표 1에 나타낸 키나아제 패널(full kinase panel)에서 생화학적 어세이를 수행하였다.

[608] 실험화합물로서는 화합물번호 55를 사용하였다. 실험화합물을 1 μM 단일 농도 처리 시에 키나아제의 저해효능을 측정하여 잔여 %효소활성 값을 산출하였다. 산출된 잔여 %효소활성 값이 30% 이하 (즉 70% 이상 저해된 경우)인 키나아제를

아래와 같이 나타내었다.

[609] <70% 이상의 저해능을 가지는 키나아제>

[610] ABL1, ABL2, ACK1, ARAF, BLK, BMX, BRK, c-Src, CSK, DDR1, DDR2, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, FGFR1, FGFR2, FGFR4, FLT1, FLT4, FMS, FRK, FYN, GCK, HCK, JAK1, JAK2, KDR, KHS, LCK, LYN, LYNB, p38a, p38b, PDGFRa, PDGFRb, PEAK1, RAF1, RET, RIPK3, SRMS, TAOK2, TIE2, TXK, TYK2, YES, YSK4, ZAK

[611]

[612] 실험예 2. GCK 및 ACK1 키나아제 억제 활성

[613] 본 발명의 화합물에 대하여 GCK 및 ACK1 두 가지 키나아제에 대한 저해능을 측정하여 IC₅₀ 값을 산출하였다. 산출한 IC₅₀ 값은 하기 표 1에 나타내었다.

[614] [표1]

실험화합물	키나아제 저해능, IC ₅₀	
	ACK1	GCK
화합물번호 13	A	B
화합물번호 53	A	B
화합물번호 55	B	C
[IC ₅₀ 의 분류]A: 0.1 μM 미만, B: 0.1 ~ 1.0 μM, C: 1.0 μM ~ 10.0 μM, D: 10.0 μM 이상		

[615] 실험예 3. 증식억제 활성

[616] 본 발명의 화합물에 대하여 mt-NRAS (G12D) Ba/F3, OCI-AML3 (mt-NRAS) 세포주에서 증식 억제능을 측정하여 GI₅₀ 값을 산출하였다. 산출한 GI₅₀ 값은 하기 표 2에 나타내었다.

[617] [표2]

실험화합물	증식억제능 (GI ₅₀ , μM)	
	OCI-AML3 (N-Ras Q61L)	Ba/F3(N-Ras G12D)
화합물번호 1	B	B
화합물번호 2	B	B
화합물번호 6	B	B
화합물번호 10	D	D
화합물번호 11	C	D
화합물번호 12	D	D
화합물번호 13	A	A
화합물번호 15	B	B
화합물번호 17	A	B
화합물번호 19	B	B
화합물번호 22	D	D
화합물번호 53	A	A
화합물번호 54	A	B
화합물번호 55	A	A

[GI₅₀의 분류]A: 0.5 μM 미만, B: 0.5 ~ 3.0 μM, C: 3.0 μM ~ 5.0 μM, D: 5.0 μM 이상

[618] 상기 표 2의 결과에 의하면, 본 발명의 화합물은 NRAS 돌연변이 유전자를 가지는 인간 급성골수성백혈병 세포주 (OCI-AML3)에 대한 증식억제 활성을 가지고, 그 효과가 현저하다는 것을 알 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물은 급성골수성백혈병 (AML) 치료제로 특히 유효함을 알 수 있다.

[619]

[620] [제제예]

[621] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 다음은 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[622] 제제예 1: 정제 (직접 가압)

[623] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[624] 제제예 2: 정제 (습식 조립)

[625] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다.

폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이드실리콘 다이옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[626] 제제에 3 : 분말과 캡슐제

[627] 활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[628] 제제에 4 : 주사제

[629] 활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[630]

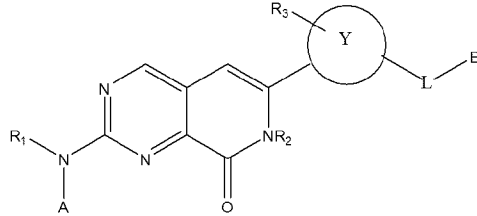
[631] 이상, 본 발명의 실시예를 설명하였지만, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징으로 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예는 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[632]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

B는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; 또는 -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬)이고;

A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기; -C(O)-(C₁-C₁₃ 알킬); 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

R₁은 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이거나; 또는 R₁은 A와 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

R₂ 및 R₃는 각각 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기이고;

Y는 C₆-C₁₀ 아릴기; 또는 질소(N), 산소(O) 및 황(S) 원자로부터 선택된 헤테로원자가 1 내지 4개 포함된 5원 내지 9원의 헤테로아릴기이며;

L은 -NR₄-; -NR₄CH₂-; -NR₄C(O)-; -C(O)NR₄-; -NR₄C(O)NR₄-; -S(O)₂-; -NR₄S(O)₂-; 및 -S(O)₂NR₄-;로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₃R₆);

니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 폐녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,

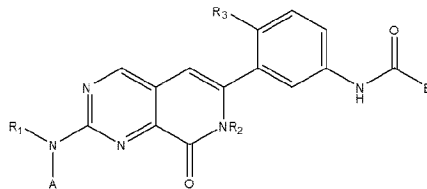
상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[청구항 2]

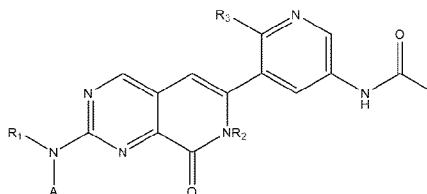
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물은 하기 화학식 2 내지 9로 표시되는 화합물 중 어느 하나의 화합물인, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물:

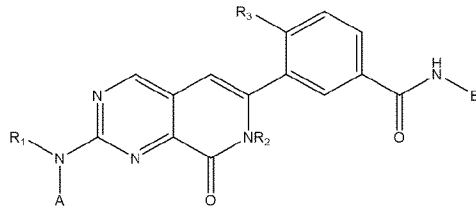
[화학식 2]



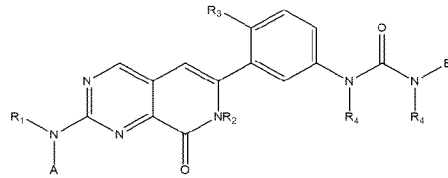
[화학식 3]



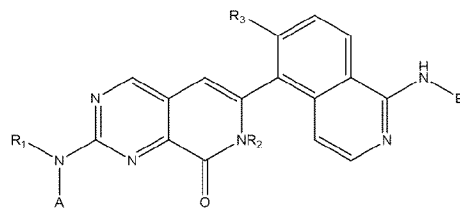
[화학식 4]



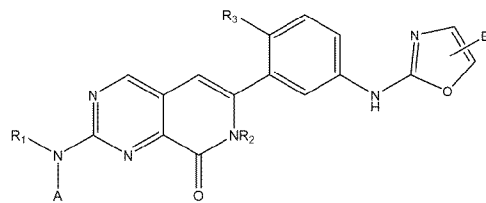
[화학식 5]



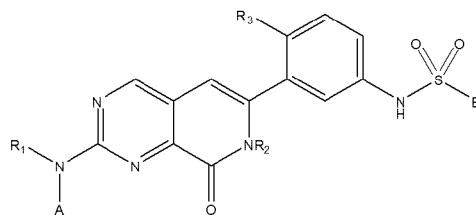
[화학식 6]



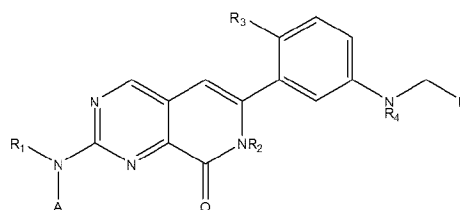
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



상기 화학식 2 내지 9에서,

B 는 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; 또는 $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬)이고;

A 는 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기; $-C(O)-(C_1-C_{13}$ 알킬); 또는 A 는 R_1

과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

R₁은 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기이거나; 또는 R₁은 A와 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 임의로 포함할 수 있고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화, 불포화 또는 방향족 고리를 형성하고;

R₂ 및 R₃는 각각 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆

알케닐기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 또는 C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기이고;

R₄는 수소; 또는 C₁-C₆ 알킬기이고;

상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소;

히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆);

니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH);

니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-);

설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-

C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는,

수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀

페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆);

카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-);

술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-);

포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀

헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를

포함하고,

상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C₁₀

아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진

군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,

상기 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로

이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함한다.

[청구항 3] 제 2항에 있어서,
 B는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; 또는 C₃-C₁₀ 헤테로아릴기이고;
 A는 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 사이클릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기이고; 또는 A는 R₁과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;
 R₁은 수소; C₁-C₁₃ 알킬기; 또는 R₁은 A에 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하고, C₁-C₁₃ 알킬기, C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기, 히드록실기, 할라이드기 및 시아노기 중 적어도 1종으로 임의로 치환될 수 있는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고
 R₂ 및 R₃는 각각 수소; 할로젠기; C₁-C₆ 알킬기; 또는 C₁-C₆ 알케닐기이고; 상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아마이드기(-(C=O)NR₄R₅); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
 상기 C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₁₃ 알킬기 또는 C₃-C₁₀ 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C₁-C₁₃ 알킬기; C₁-C₆ 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기; 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,
 상기 C₆-C₁₀ 아릴기, C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알킬기; 할로젠 또는 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C₁-C₃ 알콕시기; C₆-C₁₀ 폐녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C₆-C₁₀ 아릴기; C₃-C₁₀ 헤테로아릴기 및 C₃-C₁₀ 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,
 상기 R₅ 및 R₆은 수소; C₁-C₆ 알킬기; C₁-C₆ 알케닐기; C₁-C₆ 알키닐기; C₆-C

C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,

상기 C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 4]

제 2항에 있어서,

B는 C_1 - C_{13} 알킬기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 또는 C_3 - C_{10} 헤테로아릴기이고;

A는 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 또는 A는 R_1 과 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

R_1 은 수소; C_1 - C_{13} 알킬기; C_3 - C_{10} 사이클릴기; 또는 R_1 은 A에 연결된 질소 원자와 함께 N, O, S, NH, C=N, C=O, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHS(O)₂-, 또는 SO₂ 중 적어도 1종을 포함하는 4 내지 7원(membered) 포화 또는 불포화 고리를 형성하고;

R_2 는 수소; 할로젠기; C_1 - C_6 알킬기; 또는 C_1 - C_6 알케닐기이고;

R_3 는 C_1 - C_6 알킬기이며;

R_4 는 수소; 또는 C_1 - C_6 알킬기이고;

상기 C_1 - C_6 알킬기, C_1 - C_{13} 알킬기 또는 C_3 - C_{10} 사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; C_1 - C_{13} 알킬기; C_1 - C_6 알콕시기; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하며,

상기 C_6 - C_{10} 아릴기, C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기는, 수소; 히드록시기; 할로젠기; 카보닐기(-(C=O)R₅R₆); 할로젠 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬기; 할로젠 또는 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알콕시기; C_6 - C_{10} 페녹시; 아미노기(-NR₅R₆); 니트로기(-N(O)₂); 아마이드기(-(C=O)NR₅R₆); 카르복실산기(-C(O)OH); 니트릴기(-CN); 유레아기(-NR₅(C=O)NR₆-); 술폰아미드기(-NHS(O)₂-); 설피드기(-S-); 술폰기(-S(O)₂-); 포스피릴기(-P(O)R₅R₆); C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상의 치환기를 포함하고,

상기 R_5 및 R_6 은 수소; C_1 - C_6 알킬기; C_1 - C_6 알케닐기; C_1 - C_6 알키닐기; C_6 - C_{10} 아릴기; C_3 - C_{10} 헤테로아릴기; 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 포함하며,

상기 C_3 - C_{10} 헤테로아릴기 및 C_3 - C_{10} 헤테로사이클릴기는 N, O, 및 S로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 5]

제 2항에 있어서,

B는 C_1 - C_6 알킬기, 치환 또는 비치환된 페닐; 치환 또는 비치환된 헥산; 치환 또는 비치환된 푸란; 치환 또는 비치환된 사이오펜; 치환 또는 비치환된 피리딘; 치환 또는 비치환된 벤조푸란; 치환 또는 비치환된 벤젠; 치환 또는 비치환된 나프탈렌; 치환 또는 비치환된 안트라센; 또는 치환 또는 비치환된 페나트렌이고;

A는 수소; 치환 또는 비치환된 피리다진; 치환 또는 비치환된 피라진; 치환 또는 비치환된 이미다졸; 치환 또는 비치환된 피라졸; 치환 또는 비치환된 푸란; 치환 또는 비치환된 피리미딘; 치환 또는 비치환된 피롤; 치환 또는 비치환된 피리딘; 치환 또는 비치환된 사이클로프로판; 치환 또는 비치환된 사이클로부탄이며; 치환 또는 비치환된 에탄; 치환 또는 비치환된 부탄; 또는 치환 또는 비치환된 펜탄; 또는 A는 R_1 과 연결된 질소 원자와 함께 연결된 치환 또는 비치환된 몰포리노기이며;

R_1 은 수소; 또는 R_1 은 A와 연결된 질소 원자와 함께 연결된 치환 또는 비치환된 몰포리노기이며;

R_2 는 수소; 또는 치환 또는 비치환된 C_1 - C_3 알킬기이고;

R_3 는 수소; 또는 C_1 - C_3 알킬기이며;

R_4 는 수소; 또는 C_1 - C_6 알킬기인;

화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

[청구항 6]

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물번호 1 내지 55로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물:

(화합물번호 1) N

-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 2) N

-(3-(2-((2-하이드록시에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 3) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(메틸아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 4) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-(옥세텐-3-일아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 5) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((옥세텐-2-일메틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 6) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-몰폴리노에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 7) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(시아졸-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 8) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-((2-(시아오펜-2-일)에틸)아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 9) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((2-(4-나이트로페녹시)에틸)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 10) *N*

-(3-(2-((4-메톡시벤질)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 11) *N*

-(3-(2-((2-((퓨란-2-일메틸)사이오)에틸)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 12) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-몰폴리노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 13) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 14) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-8-옥소-2-(페닐아미노)-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 15) *N,N*

-다이메틸-4-((7-메틸-6-(2-메틸-5-(3-(트라이플루오르메틸)벤즈아미도)페닐)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리미도[3,4-*d*]피리미딘-2-일)아미노)벤즈아마이드;

(화합물번호 16) *N*-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((1-메틸-1*H*

-피라졸-4-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 17) *N*

-(3-(2-((4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 18) *N*

-(3-(2-((3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 19) *N*

-(3-(2-((4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 20) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-몰폴리노피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 21) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-(4-(4-메틸피페라진-1-일)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 22) *N*

-(3-(2-((2-메톡시-4-몰폴리노페닐)아미노)-7-메틸-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 23) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-3-(트라이플루오르메틸)페닐)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 24) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤즈아마이드;

(화합물번호 25) 5-메틸-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)니코틴아마이드;

(화합물번호 26) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)사이오펜-3-카복스아마이드;

(화합물번호 27) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤조퓨란-2-카복스아마이드;

(화합물번호 28) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나프타아마이드;

(화합물번호 29) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥시-6-카복스아마이드;

(화합물번호 30) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-(3-(트라이플루오르메틸)페닐)아세트아마이드;

(화합물번호 31) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)아세트아마이드;

(화합물번호 32) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)벤즈아마이드;

(화합물번호 33) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)프로피온아마이드;

(화합물번호 34) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드

로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-몰폴리노벤즈아마이드;
(화합물번호 35) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 36) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 37) 3-(2,4-다이메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 38) 3-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피페리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-5-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 39) 4-(4-메틸-1*H*-이미다졸-1-일)-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 40) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 41) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-4-(몰폴리노메틸)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 42) 4-((3-(다이메틸아미노)피롤리딘-1-일)메틸)-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 43) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)메탄설폰아마이드;

(화합물번호 44) *N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드

로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-2-나이트로벤즈설포아마이드;
(화합물번호 45) 3-브로모-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드;

(화합물번호 46) 4-플루오르-*N*

-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)벤젠설포아마이드;

(화합물번호 47)

1-사이클로헥실-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아;

(화합물번호 48)

1-(2,3-다이클로로페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아;

(화합물번호 49)

1-(2-메톡시페닐)-3-(4-메틸-3-(7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)유레아;

(화합물번호 50)

6-(5-(에틸아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온;

(화합물번호 51)

6-(5-((4-플루오르벤질)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온;

(화합물번호 52)

6-(5-(((5-브로모푸란-2-일)메틸)아미노)-2-메틸페닐)-7-메틸-2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)피리도[3,4-*d*]피리미딘-8(7*H*)-온;

(화합물번호 53) *N*

-(3-(2-(사이클로프로필아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드;

(화합물번호 54) *N*

-(4-메틸-3-(2-((6-메틸피리미딘-3-일)아미노)-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드; 및

(화합물번호 55) *N*-(3-(2-아미노-8-옥소-7,8-다이하이드로피리도[3,4-*d*]피리미딘-6-일)-4-메틸페닐)-3-(트라이플루오르메틸)벤즈아마이드.

[청구항 7]

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타타르산, 시트르산, 아스코빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산,

페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 툴루엔설폰산으로 구성된 군에서 선택되는 무기산 또는 유기산의 염인, 화학식 1로 표시되는 피리도[3,4-d]피리미딘-8-온 유도체 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 및 이의 입체 이성질체로부터 선택된 화합물.

- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물이 유효성분으로 포함되어 있는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 암이 NRAS 돌연변이로 유발되는 것을 특징으로 하는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 10] 제8항에 있어서,
상기 약학 조성물은 NRAS 돌연변이를 갖는 환자에 적용되는, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 11] 제8항에 있어서,
상기 암은 흑색종, 대장암, 갑상선 암, 및 혈액암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 12] 제8항에 있어서,
상기 암은 급성골수성백혈병 (AML)인, 암 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 13] 제8항에 있어서,
상기 약학 조성물은 NRAS G12D를 보유한 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 암의 예방, 경감 또는 치료용 약학 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/002213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/04; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 239/84; C07D 239/91; C07D 253/06; C07D 265/32; C07D 401/04; A61K 31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, CAplus) & Keywords: protein kinase, inhibition, pyrido[3,4-D]pyrimidin-8-one derivative, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018-113584 A1 (ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) 28 June 2018 See claims 1, 13, 15, 17.	1-13
A	KR 10-2008-0083046 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 12 September 2008 See claims 1, 5(fourth compound), 8.	1-13
A	US 2014-0142102 A1 (FAIRFAX, D. J. et al.) 22 May 2014 See claims 1, 7, 14, 15.	1-13
A	US 2014-0140956 A1 (FAIRFAX, D. J. et al.) 22 May 2014 See claims 1, 9, 16, 17.	1-13
A	WO 2018-130184 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 19 July 2018 See the entire document.	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 MAY 2020 (22.05.2020)

Date of mailing of the international search report

22 MAY 2020 (22.05.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/002213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
WO 2018-113584 A1	28/06/2018	AU 2017-378943 A1	16/05/2019		
		CA 3042960 A1	28/06/2018		
		CN 109661394 A	19/04/2019		
		EP 3524603 A1	14/08/2019		
		JP 2019-537610 A	26/12/2019		
		KR 10-2019-0092376 A	07/08/2019		
		PH 12019501029 A1	11/12/2019		
		TW 201823245 A	01/07/2018		
		US 2019-0270742 A1	05/09/2019		
		KR 10-2008-0083046 A	12/09/2008	AT 439361 T	15/08/2009
AU 2007-211684 A1	09/08/2007				
BR P10706781 A2	05/04/2011				
CA 2636981 A1	09/08/2007				
CN 101374840 A	25/02/2009				
CN 101374840 B	28/09/2011				
EP 1981886 A1	22/10/2008				
EP 1981886 B1	12/08/2009				
ES 2329419 T3	25/11/2009				
IL 191748 A	29/12/2008				
JP 2009-525292 A	09/07/2009				
US 2009-0030020 A1	29/01/2009				
US 8058283 B2	15/11/2011				
WO 2007-088014 A1	09/08/2007				
US 2014-0142102 A1	22/05/2014			US 2015-0344442 A1	03/12/2015
				US 9073878 B2	07/07/2015
		US 9278940 B2	08/03/2016		
		WO 2014-080290 A2	30/05/2014		
		WO 2014-080290 A3	23/10/2014		
		US 2014-0140956 A1	22/05/2014	US 9765039 B2	19/09/2017
WO 2014-080291 A2	30/05/2014				
WO 2014-080291 A3	12/09/2014				
WO 2018-130184 A1	19/07/2018	CN 108884061 A	23/11/2018		
		EP 3569596 A1	20/11/2019		
		JP 2020-506885 A	05/03/2020		
		TW 201827422 A	01/08/2018		
		US 2019-0352278 A1	21/11/2019		

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07D 471/04(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07D 471/04; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 239/84; C07D 239/91; C07D 253/06; C07D 265/32; C07D 401/04; A61K 31/519

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, CPlus) & 키워드: 단백질 키나아제(protein kinase), 저해(inhibition), 피리도[3,4-D]피리미딘-8-온 유도체(pyrido[3,4-D]pyrimidin-8-one derivative), 암(cancer)

C. 관련 문헌

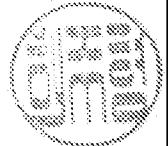
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2018-113584 A1 (ABBISKO THERAPEUTICS CO., LTD.) 2018.06.28 청구항 1, 13, 15, 17	1-13
A	KR 10-2008-0083046 A (에프. 호프만-라 로슈 아게) 2008.09.12 청구항 1, 5(네번째 화합물), 8	1-13
A	US 2014-0142102 A1 (FAIRFAX, D. J. 등) 2014.05.22 청구항 1, 7, 14, 15	1-13
A	US 2014-0140956 A1 (FAIRFAX, D. J. 등) 2014.05.22 청구항 1, 9, 16, 17	1-13
A	WO 2018-130184 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. 등) 2018.07.19 전문	1-13

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2020년 05월 22일 (22.05.2020)	국제조사보고서 발송일 2020년 05월 22일 (22.05.2020)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-8150
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2018-113584 A1	2018/06/28	AU 2017-378943 A1 CA 3042960 A1 CN 109661394 A EP 3524603 A1 JP 2019-537610 A KR 10-2019-0092376 A PH 12019501029 A1 TW 201823245 A US 2019-0270742 A1	2019/05/16 2018/06/28 2019/04/19 2019/08/14 2019/12/26 2019/08/07 2019/12/11 2018/07/01 2019/09/05
KR 10-2008-0083046 A	2008/09/12	AT 439361 T AU 2007-211684 A1 BR PI0706781 A2 CA 2636981 A1 CN 101374840 A CN 101374840 B EP 1981886 A1 EP 1981886 B1 ES 2329419 T3 IL 191748 A JP 2009-525292 A US 2009-0030020 A1 US 8058283 B2 WO 2007-088014 A1	2009/08/15 2007/08/09 2011/04/05 2007/08/09 2009/02/25 2011/09/28 2008/10/22 2009/08/12 2009/11/25 2008/12/29 2009/07/09 2009/01/29 2011/11/15 2007/08/09
US 2014-0142102 A1	2014/05/22	US 2015-0344442 A1 US 9073878 B2 US 9278940 B2 WO 2014-080290 A2 WO 2014-080290 A3	2015/12/03 2015/07/07 2016/03/08 2014/05/30 2014/10/23
US 2014-0140956 A1	2014/05/22	US 9765039 B2 WO 2014-080291 A2 WO 2014-080291 A3	2017/09/19 2014/05/30 2014/09/12
WO 2018-130184 A1	2018/07/19	CN 108884061 A EP 3569596 A1 JP 2020-506885 A TW 201827422 A US 2019-0352278 A1	2018/11/23 2019/11/20 2020/03/05 2018/08/01 2019/11/21