



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0116607
(43) 공개일자 2010년11월01일

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7017777
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년01월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년08월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2009/000037
(87) 국제공개번호 WO 2009/098715
국제공개일자 2009년08월13일
(30) 우선권주장
109/CHE/2008 2008년01월11일 인도(IN)

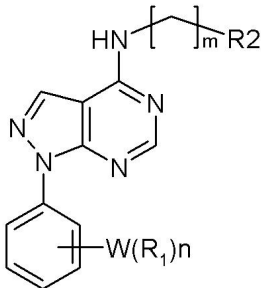
(71) 출원인
낫코 파마 리미티드
인도 하이데라바드 - 500 033 반자라 힐스 로드
넘버 2 낫코 하우스
(72) 발명자
코나칸치 두르가 프라사드
인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 낫코 하우스 낫코 파마 리미
티드
풀라 수마 라오
인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 낫코 하우스 낫코 파마 리미
티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 항암제로서의 신규한 피라졸로[3,4-D]피리미딘 유도체

(57) 요약

본 발명은, 항암 활성과 같은 항증식 활성을 가지고 있어, 인간 또는 동물의 신체의 치료 방법에 사용가능한, 식 -I의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체,



식 -I

및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 인간과 같은 온혈 동물에 대해 항증식 효과를 나타내기 위한 약제 제조에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

아난타네니 락쉬미

인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 닛코 하우스 닛코 파마 리미
티드

필리 라마크리시나

인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 닛코 하우스 닛코 파마 리미
티드

플라 레디 무다사니

인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 닛코 하우스 닛코 파마 리미
티드

아디바틀라 칼리 사타 부장아 라오

인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 닛코 하우스 닛코 파마 리미
티드

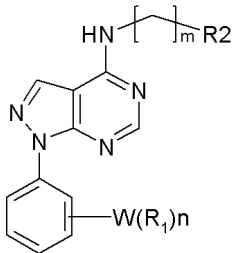
벤카이아 초우다리 난나파네니

인도 안드라 프라데시 500 033 하이데라바드 반자
라 힐스 로드 넘버 2 닛코 하우스 닛코 파마 리미
티드

특허청구의 범위

청구항 1

식 I의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체 및 그의 약학적으로 허용가능한 염:



식 I

상기 식 I에서,

n 및 m은 1, 2 또는 3이고;

W는 단일 결합, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, NH, S, SO, SO₂, O, C=O 또는 아미드기이고;

각각의 R₁은 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, 하이드록시아미노, 카르복시, 니트로, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는

각각의 R₁은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, (C₁-C₆) 알콕시 카르보닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 티오알콕시, C₃-C₆ 티오사이클로알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 니트로, 아미노, N-모노(C₁-C₆) 알킬아미노, N,N-디(C₁-C₆) 알킬아미노, 포름아미도, 아미도, 아세트아미도, 하이드록실아미노, C₁-C₆ 알콕시아미노, 하이드라지노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 융합된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

각각의 R₁은 독립적으로 R₃-설포닐아미노, 프탈이미도-(C₁-C₄)-알킬설포닐아미노, 벤즈아미도, 벤젠설포닐아미노, 3-페닐우레이도, 2-옥소피롤리딘-1-일, 2,5-디옥소피롤리딘-1-일, 및 C₂-C₄ 알카노일아미노로부터 선택되고, R¹에서 상기 벤젠설포닐아미노, 페닐, 페녹시, 아닐리노 또는 페닐설포닐 치환기는 선택적으로 1 또는 2개의 할로젠, (C₁-C₄) 알킬, 시아노, 메탄설포닐 또는 (C₁-C₄) 알콕시 치환기일 수 있으며; 또는

임의의 2개의 R₁이 이에 부착된 탄소와 함께 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 1 또는 2개 이상의 이중 원자를 포함하는 5-8원환을 구성하며; 상기 알킬기 및 알콕시 또는 알킬아미노기의 알킬 부분은 직쇄일 수 있거나, 또는 3개 이상의 탄소로 구성되는 경우에는 분지형이거나 환형일 수 있으며; R₃는 C₁-C₆ -알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 중에서 선택되고;

R₂는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 티오알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 융합된 헤테로사이클릴, 예컨대 1,3-벤조디옥솔, 1,4-벤조디옥신으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R₂는 페닐 또는 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고, 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되며, 치환기는 독립적으로 R₄로부터 선택되고;

R₄는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, 하이드록시아미노, 카르복시, 니트로, 구아니디노, 우레이도, 카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸이거나, 또는 C¹-C⁶ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 티오알콕시, C₃-C₆ 티오사이클로알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 니트로, 아미노, N-모노(C₁-C₆) 알킬아미노, N, N-디(C₁-C₆) 알킬아미노,

포름아미도, 아미도, 아세트아미도, 하이드록실아미노, C₁-C₆ 알콕시아미노, 하이드라지노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 융합된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다.

청구항 2

하기 화합물들 중에서 선택되는, 제1항에 따른 식 I의 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유사체:

A) [1-(3-에티닐 페닐)-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유사체

- a) N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일) 메틸)-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일-아민
- b) [2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- c) [2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- d) (3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- e) [3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질 [1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- f) 벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- g) [1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일아미노)-아세트산
- h) 3,4-디에톡시-벤질-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- i) [1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민
- j) [4-(2-메톡시-에톡시)-벤질)-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- k) (4-메톡시-벤질-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- l) [4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민

B) [1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

- a) N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일)메틸)-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일-아민
- b) [2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- c) [4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질)-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- d) (3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- e) [3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질 [1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- f) 벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-트리메틸실라니 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- g) [1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일아미노)-아세트산
- h) 3,4-디에톡시-벤질-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- i) [1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민
- j) [4-(2-메톡시-에톡시)-벤질)-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민
- k) (4-메톡시-벤질-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-아민

1) [4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

C) 3-요오도페닐-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

a) N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일) 메틸)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

b) [2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

c) [4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐) -1H-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-4일]-아민

d) (3,4-디메톡시-벤질)--[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

e) [3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

f) 벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

g) [1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일아미노]-아세트산

h) 3,4-디에톡시-벤질)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

i) [1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민

j) [4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

k) (4-메톡시-벤질-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

l) [4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민.

청구항 3

하기의 3-시아노페닐-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘의 유도체들로부터 선택되는, 제1항에 따른 식 I의 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체:

a) 3-{4-[(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일메틸)-아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴

b) 3-{4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸아미노]-피라졸로 [3,4-d]-1-일}- 벤조니트릴

c) 3-{4-[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일}- 벤조니트릴

d) 3-{4-(3,4-디메톡시- 벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일}-벤조니트릴

e) 3-{4-[3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일}- 벤조니트릴

f) 3-{4-[(벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸)-아미노- 피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일}- 벤조니트릴

g) [1-(3-시아노-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-아세트산

h) 3-[4-(3,4-디에톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-벤조니트릴

i) 3-[4-(3,4,5-트리메톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-벤조니트릴

j) 3-{4-[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴

k) 3-[4-(4-메톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일]-벤조니트릴

l) 3-{4-[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴.

청구항 4

하기 3,5-디메틸 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체들 중에서 선택되는, 제1항에 따른 식 I의 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체:

a) N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일)메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

- b) N-(벤조[d][1,3] 디옥솔-5-일메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
- c) 1-(3,5-디메틸페닐)-N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
- d) [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-아민
- e) (3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- f) [3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- g) [1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노] 아세트산
- h) 3,4-디에톡시-벤질)-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
- i) [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[3,4,5-트리메톡시-벤질]-아민
- j) [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(2-메톡시-에톡시) 벤질] 아민
- k) [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(메톡시) 벤질] 아민
- l) [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시) 벤질] 아민.

청구항 5

하기 m-톨릴-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체들 중에서 선택되는, 제1항에 따른 식 I의 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체:

- a) N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일)메틸)-1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
- b) [2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- c) [4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- d) (3,4-디메톡시-벤질)-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- e) [3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- f) (1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일아미노)-아세트산
- g) 3,4-디에톡시-벤질)-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- h) (1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일)-[3,4,5-트리메톡시-벤질]-아민
- i) [4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- j) (4-메톡시-벤질)-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민
- k) [4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4일]-아민

청구항 6

하기 화합물들 중에서 선택되는 제1항에 따른 식 I의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 중간체 화합물:

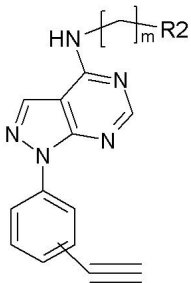
- a) 1-(3-요오도페닐)-하이드라진 하이드로클로라이드
- b) 5-아미노-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로-4-카르보니트릴
- c) 5-아미노-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로 -4-카르복시산아미드
- d) 1-(3-요오도페닐)-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
- e) 4-클로로-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘
- f) 5-아미노-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복시산아미드
- g) 1-(3,5-디메틸페닐)-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
- h) 4-클로로-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

- i) 5-아미노-1- m-톨릴-1H-피라졸로-4-카르복시산아미드
- j) 1-m-톨릴-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
- k) 4-클로로-1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘
- l) 벤젠 실론산 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸 에스테르
- m) 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸 아민
- n) 4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시) 벤질 아민
- o) 3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질 아민
- p) 2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일-메틸아민 하이드로클로라이드.

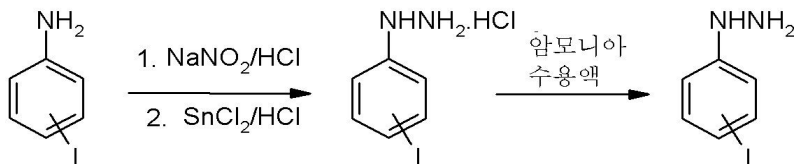
청구항 7

N-페닐 고리에 에틸닐 치환이 있는 식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 화학적으로 관련있는 화합물들에 적용가능한 것으로 공지된 임의 방법에 의해 제조될 수 있다.

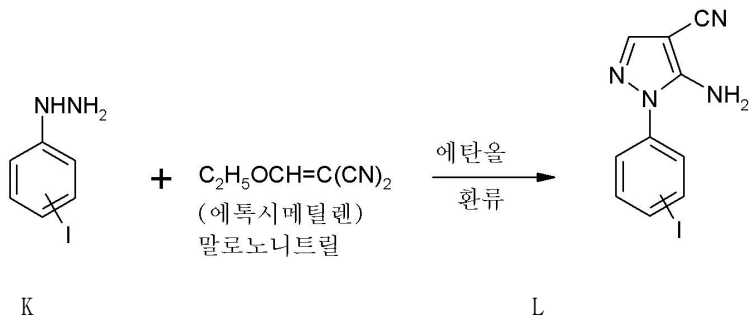
N-페닐 고리에 에틸닐 치환이 있는 본 발명의 활성 화합물은 하기 공정에 따라 합성할 수 있다.



식-I (아세틸기를 가짐)

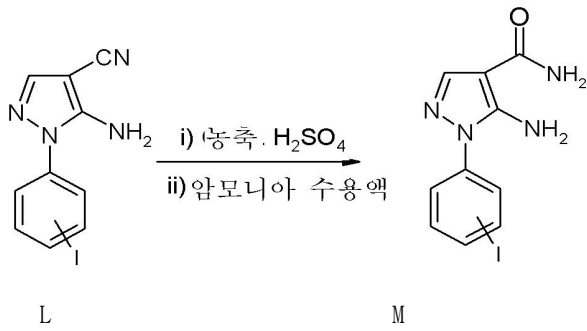


문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 I의 화합물을, 염산과 같은 미네랄 산과 아질산 나트륨 용액을 이용하여 -10℃ 내지 5℃의 온도에서 디아조화 반응시켜, 식 J의 요오드 치환된 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드 고체를 수득할 수 있다. 사용할 수 있는 다른 미네랄 산으로는 황산 등이 있다. 식 J의 화합물을 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 암모늄 카보네이트 및 알칼리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 중화시켜, 식 K의 요오드 치환된 페닐 하이드라진을 제조한다.

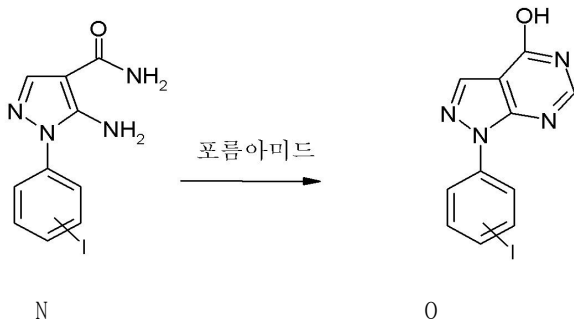


식 K의 화합물을, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, 디메틸 포름아미드 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 에톡시메틸렌말로노니트릴과 60℃에서 반응시켜, 식 L의 신규한 N-(요오드 치환된)페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 K의 화합물을, 트리에틸오르쏘

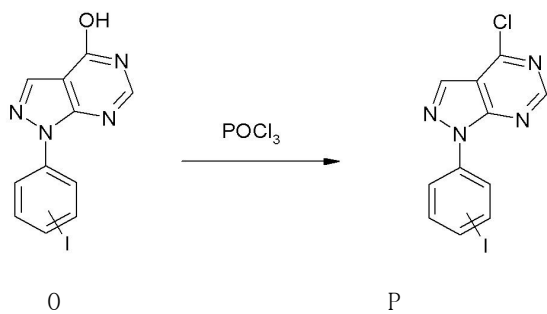
포르메이트와 말로노니트릴을 반응시켜 인-시츄 제조한 에톡시메틸렌말로노니트릴과 반응시켜, 식 L의 신규한 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 온도 조건은 40℃ 내지 100℃이다.



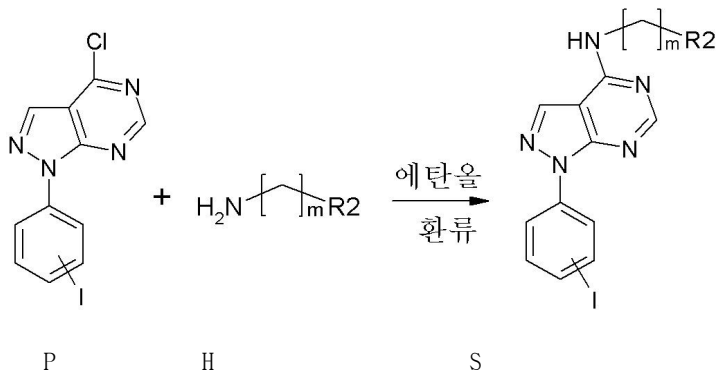
식 L의 화합물의 니트릴기를 수계 매질 중에서 황산과 같은 미네랄 산으로 가수분해하고, 10 내지 40℃의 온도에서의 암모니아 또는 알칼리 금속의 바이카보네이트, 카보네이트 또는 하이드록사이드와 같은 적절한 염기를 이용한 염기성화를 통해, 신규한 식 M의 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 수득한다.



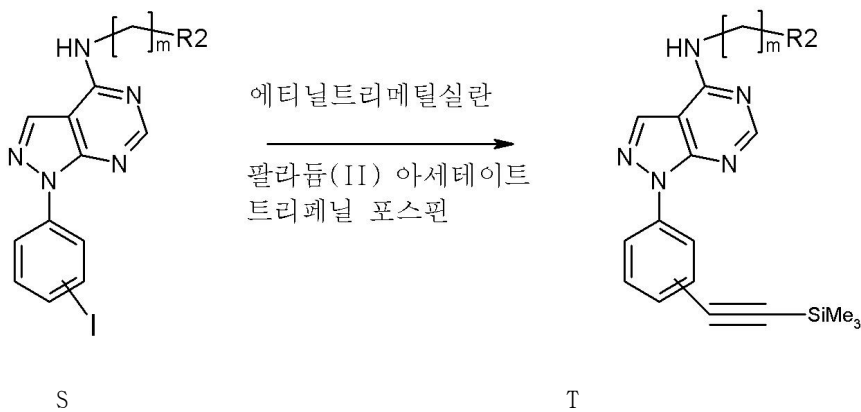
식 N의 화합물을 약 200℃에서 설편과 같은 용매 중에서 또는 용매 없이 포름아미드와 반응시켜, 식 O의 신규한 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 수득한다. 온도 조건은 150℃ 내지 220℃이다.



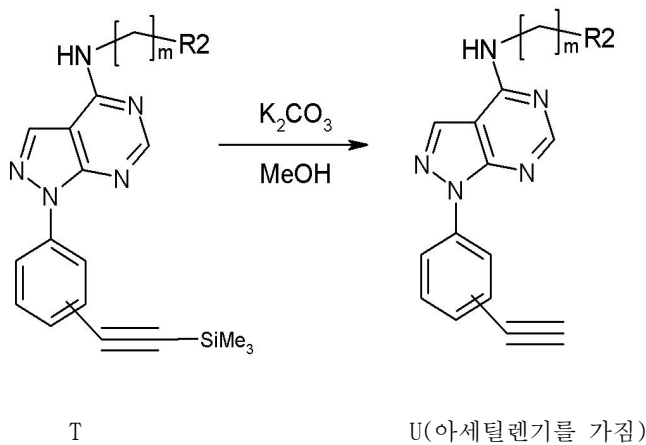
식 O의 화합물을, 환류 온도에서 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 또는 용매없이 포스포러스 옥시클로라이드와 반응시켜, 식 P의 신규한 N-(요오드 치환된) 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 O의 화합물을, 25℃에서, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 반응시켜, 식 P의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.



문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 Q의 화합물을, 식 H의 치환된 알킬 아민과, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 환류 온도에서 환류하여, 식 S의 신규한 1-(요오도 치환된)치환된 4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.



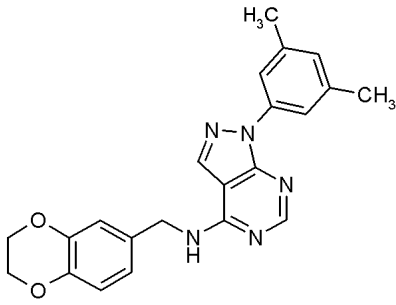
식 S의 화합물을, 치환된 트리메틸실릴 아세틸렌과, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서 환류 온도 조건에서 환류하여, 식 T의 신규한 N-(트리메틸실릴 보호된 에틸닐 치환된) 페닐-4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.



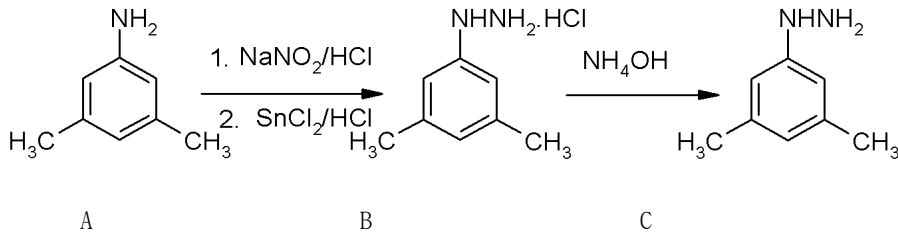
식 T의 화합물을 암모니아, 모노알킬 아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 암모늄 카보네이트 및 알칼리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 탈보호화하여, 식 I의 신규한 아세틸 치환된 화합물을 수득한다.

청구항 8

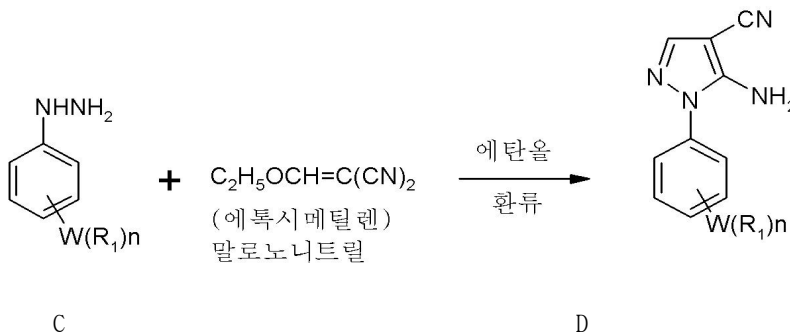
하기 단계를 포함하는, 제1항에 따른, N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 또는 이의 염의 제조 방법으로서:



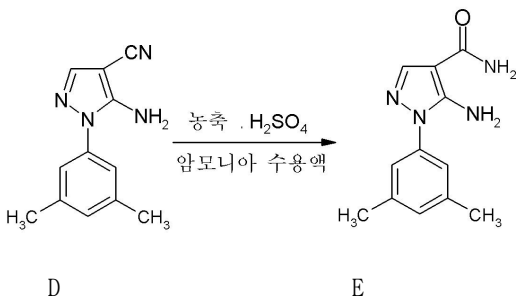
화합물 번호: 49



문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 A의 화합물을, 염산과 같은 미네랄 산과 아질산 나트륨 용액을 이용하여 -10℃ 내지 5℃의 온도에서 디아조화 반응시켜, 식 B의 치환된 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드를 수득한다. 사용할 수 있는 다른 미네랄 산으로는 황산 등이 있다. 식 B의 화합물을 암모니아, 모노알킬 아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 암모늄 카보네이트 및 알카리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 중화시켜, 식 C의 신규한 치환된 페닐 하이드라진을 제조한다.

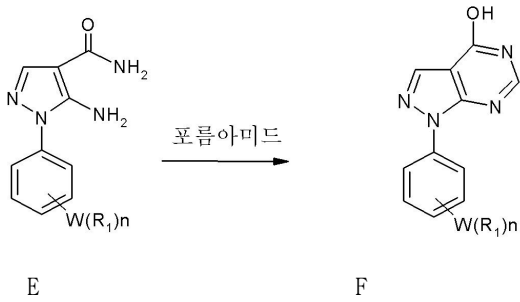


식 C의 화합물을, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, 디메틸 포름아미드 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 에톡시 메틸렌말로노니트릴과 60℃에서 반응시켜, 식 D의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 C의 화합물을, 트리에틸오르쏘포르메이트와 말로노니트릴을 반응시켜 인-시츄 제조한 에톡시메틸렌말로노니트릴과 반응시켜, 식 D의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 온도 조건은 40℃ 내지 100℃이다.

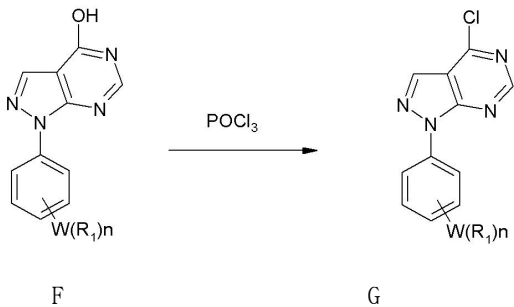


식 D의 화합물의 니트릴기를 수계 매질 중에서 황산과 같은 미네랄 산으로 가수분해하고, 10 내지 40℃의 온도에서의 암모니아 또는 알카리 금속의 바이카보네이트, 카보네이트 또는 하이드록사이드와 같은 적절한 염기를

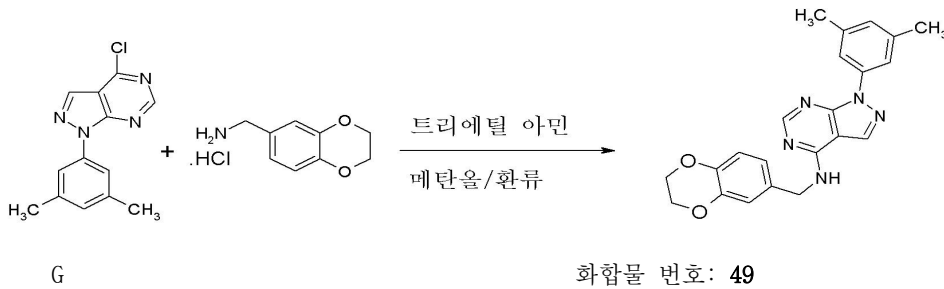
이용한 염기성화를 통해, 신규한 식 E의 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복사미드를 수득한다.



식 E의 화합물을 약 200℃에서 설폴란과 같은 용매 중에서 또는 용매 없이(neat condition) 포름아미드와 반응시켜, 식 F의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복사미드를 수득한다. 온도 조건은 150℃ 내지 220℃이다.



식 F의 화합물을, 환류 온도에서 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 포스포러스 옥시클로라이드와 반응시켜, 식 G의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 F의 화합물을, 25℃ 내지 용매 환류 온도에서, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 반응시켜, 식 G의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

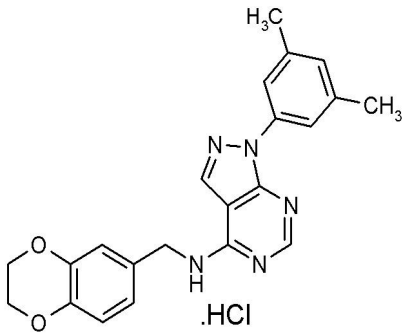


식 G의 화합물을, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-6-일-메틸아민 하이드로클로라이드와 환류 온도에서 환류하여, 신규한 N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 번호: 49)을 수득한다.

청구항 9

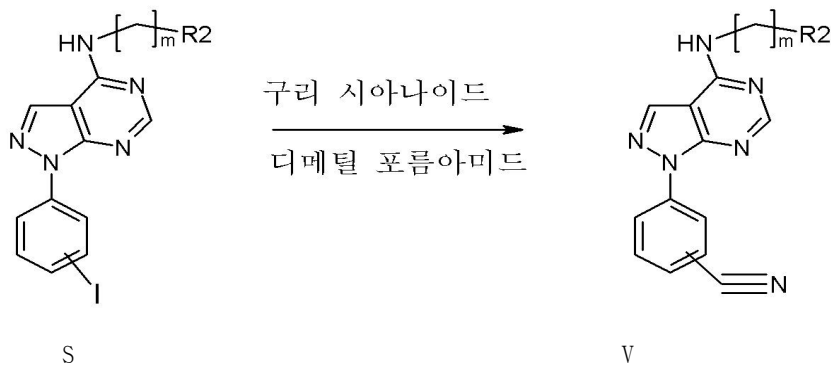
신규한 N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민(화합물 번호: 49.HCl)의 제조 방법으로서,

식 V의 화합물에 염산을 통상의 방법에 의해 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 에틸 아세테이트, 아세트 니트릴, 메틸렌 클로라이드, 아세톤 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 적합한 용매 매질 중에서 처리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제조 방법:



청구항 10

N-페닐 고리 상에 시아노 치환기가 있는 식 I 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조 방법으로서, 화학적으로 관련있는 화합물들에 적용가능한 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. N-페닐 고리 상에 시아노 치환기가 있는 본 발명의 활성 화합물은 하기 방법에 따라 합성할 수 있다.



(시아노기를 가진 식I의 화합물)

반응식 III

식 S의 화합물을 구리 시아나이드 및 구리 요오드화물과 함께 디메틸 포름아미드 또는 디메틸 설펝사이드 중에서 120℃ 내지 145℃의 온도로 열처리하여, 식 V의 신규한 화합물인 N-(시아노 치환된) 페닐-4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

청구항 11

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 포유류의 과다증식 질환 치료용 약학 조성물.

청구항 12

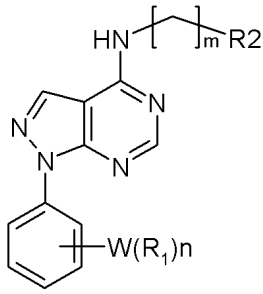
제11항에 있어서, 암은 폐암, 편평세포암, 방광암, 위암, 췌장암, 유방암, 뇌암, 목암, 식도암, 뇌종양, 부인과암, 전립선암, 신장암, 백혈병, 림프종 또는 갑상선암인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은, 항암 활성과 같은 항증식 활성을 가지고 있어, 인간 또는 동물의 신체의 치료 방법에 사용가능한, 식 I의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체,

[0001]



[0002]

[0003]

[0004]

식 I

및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 인간과 같은 온혈 동물에 대해 항증식 효과를 나타내기 위한 약제 제조에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

비정상적인 신호 전이는 발암의 특징이다. 세포 표면 수용체, 이의 리간드 및 단백질 티로신 키나제는 성장 시그널링 경로의 주요 구성 성분이며, 매우 다양한 인간 종양에서 돌연변이되거나 상향 조절된다. 특히, 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 경로는 세포 분열, 세포 유착 및 이동, 혈관신생 및 항-세포자살 등의 종양-조장 현상들과 관련있다. 전체 상피 암의 1/3에서 나타나는 EGFR 과다 발현은 조직 타입에 따라 20 내지 80%로 다양할 수 있으며, 호르몬 요법, 세포독성 물질 및 방사능에 대한 내성과 관련있다.

[0006]

EGFR은 EGFR (HER-1, erbB1), HER-2/neu (erbB2), HER-3 (erbB3), 및 HER-4 (erbB4)를 포함하는, 구조적으로 관련있는 수용체들의 erbB 패밀리에 속한다. 이들 막관통 당단백질은 외부 리간드-결합 도메인, 세포질 타이로신 키나제(TK) 도메인 및 기질 결합을 위한 Src 상동체2(SH2) 도메인을 가지고 있다. EGF, 형질 변환 성장 인자-a 및 암피레굴린(amphiregulin)은 EGFR에만 결합하지만, 헤파린-결합성 EGF, 베타-셀룰린 및 에피레굴린은 EGFR 및 HER-4에 결합하고, 헤레굴린 및 뉴레굴린은 HER-3 및 HER-4에 결합한다.

[0007]

암에서의 EGFR의 주된 역할은 EGFR 길항제를 개발하기 위한 활발한 노력들을 불러일으켰다. 임상 시험에서 가장 오래된 전략 2가지는, 리간드 결합과 수용체 활성화를 차단하는 수용체 단일클론 항체와, EGFR TK의 소형 분자 저해제이다. 1세대 소형 분자 저해제는 TK 촉매 부위에 대해 가역적으로 경쟁하는 ATP 유사체로서 작용한다. 개발 중에 있는 보다 새로운 저해제는 비가역적인 길항작용을 형성하며 및/또는 복수의 erbB 수용체들을 타겟으로 한다.

[0008]

수용체 타이로신 키나제는 세포 복제를 시작하는 생화학적 신호 전이에 있어 중요하다. 이것은 세포막에 걸쳐 있으며 상피 성장 인자(EGF)와 같은 성장 인자에 대한 세포외 결합 도메인과 단백질에서 티로신 아미노산을 인산화하여 세포 증식에 영향을 주는 키나제로서 작용하는 세포내 부분을 가지고 있는, 거대 효소이다. 여러가지 수용체 티로신 키나제에 결합하는, 성장 인자들의 유형을 기초로, 다양한 유형의 수용체 티로신 키나제들이 공지되어 있다(Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73). 이 분류에는, EGF, TGF α, NEU, erbB, Xmrk, HER 및 let23 수용체와 같은 수용체 티로신 키나제의 EGF 패밀리로 구성되는 클래스 I의 수용체 티로신 키나제, 인슐린 IGF1 및 인슐린-관련 수용체(IRR) 등의 수용체와 같은 수용체 티로신 키나제의 인슐린 패밀리로 구성되는 클래스 II의 수용체 티로신 키나제, 및 PDGF α, PDGF β 및 콜로니 자극 인자 1(CDF1) 수용체와 같은 수용체 티로신 키나제의 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 패밀리로 구성되는 클래스 III의 수용체 티로신 키나제가 포함된다.

[0009]

EGF 패밀리의 수용체 티로신 키나제와 같은 클래스 I 키나제들은 유방암(Sainsbury et al., Brit J. Cancer, 1988, 58,458; Guerin et al, Oncogene Res., 1988, 3, 21 and Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73), 선암종(Cerny et., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; and Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379) 및 폐의 편평 세포암(Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347) 등의 비-소 세포 폐암(NSCLC), 방광암(Neal et al., Lancet, 1985, 366), 식도암(Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142), 결장암, 직장암 또는 위암과 같은 위장암(Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149), 전립선암(Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481), 백혈병(Konaka et al., Cell, 1984, 31, 1035) 및 난소암, 기관지암 또는 췌장암(European Patent Specification No. 0400586)과 같은

일반적인 인간 암에 흔히 존재하고 있다. 다른 인간 종양 조직들에서도 EGF 패밀리의 수용체 티로신 키나제에 대해 테스트되고 있어, 이의 광범위한 확산이 갑상선암 및 자궁암과 같은 다른 암에서도 확인될 것으로 예상된다. 또한, EGF 타입의 티로신 키나제의 활성은 정상 세포에서는 거의 검출되지 않지만, 악성 종양 세포에서는 매우 빈번하게 검출출할 수 있다는 것도 공지되어 있다(Hunter, Cell., 1987, 50, 823). 최근에는(W J Gullick, Brit. Med. Bull., 1991, 47, 87), 티로신 키나제 활성을 가진 EGF 수용체가 뇌암, 폐의 편평 세포암, 방광암, 위암, 유방암, 두경부암, 식도암, 부인과 암 및 갑상선 종양과 같은 많은 인간 암들에서 과다 발현된다는 것이 확인되었다.

[0010]

즉, 수용체 티로신 키나제의 저해제가 포유류 암 세포의 증식의 선택적인 저해제로서 가치가 있을 수 있다는 것을 인지하였다(Yaish et al. Science, 1988, 242, 933). 이러한 의견은, EGF 수용체 티로신 키나제 저해제인 에립스타틴이 흉선이 제거된 누드 마우스에서 EGF 수용체 티로신 키나제를 발현하는 이식된 인간 유방 암종을 특이적으로 약화시키지만, EGF 수용체 티로신 키나제를 발현하지 않는 다른 종양의 증식에는 영향을 미치지 않는다는 사실에 의해 뒷받침된다(Toi et al., Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1990, 26, 722.). 또한, 다양한 스테렌 유도체들이 티로신 키나제 저해 특성을 가지고 있으며(유럽 특허 출원번호 0211363, 0304493 및 0322738), 항-종양제로서 사용되는 것으로 언급되어 있다. EGF 수용체 티로신 키나제 저해제인 이러한 2종의 스테렌 유도체들의 생체내 저해 효과는 누드 마우스에 접종된 인간 편평 세포암의 증식에서 확인되었다(Yoneda et al., Cancer Research, 1991, 51, 4430). 공지된 다양한 티로신 키나제 저해제들은 최근 들어 T R Burke Jr. (Drugs of the Future, 1992, 17, 119)에 의해 검토되었다. 신호 전이 저해제의 예로는, EGFR(상피 성장 인자 수용체) 항체, EGF 항체 및 EGFR 저해제 분자와 같이 EGFR을 저해할 수 있는 물질; VEGF (혈관 내피 성장 인자) 저해제; 및 erbB2 수용체에 결합하는 유기 분자 또는 항체, 예컨대 HERCEPTIN(Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA)와 같은, erbB2 수용체 저해제를 포함한다. EGFR 저해제는, 예컨대 WO 95/19970 (1995년 7월 27일 공개), WO 98/14451 (1998년 4월 9일 공개), WO 98/02434 (1998년 1월 22일 공개) 및 미국 특허 5,747,498 (1998년 5월 5일 공고)에 기술되어 있다. EGFR-저해제로는, 단일클론 항체들 C225 및 항-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), 화합물들 ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA) 및 OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research), 그리고 EGF 융합 독소(Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts)가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. VEGF 저해제, 예컨대 SU-5416 및 SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA) 또한 조성물에 조합하거나 공동-투여할 수 있다. VEGF 저해제들은 예컨대 WO 99/24440 (1999년 5월 20일 공개), PCT 국제 출원 PCT/IB99/00797 (1999년 5월 3일 공개), WO 95/21613 (1995년 8월 17일 공개), WO 99/61422 (1999년 12월 2일 공개), 미국 특허 5,834,504 (1998년 11월 10일 공고), WO 98/50356 (1998년 11월 12일 공개), 미국 특허 5,883,113 (1999년 3월 16일 공고), 미국 특허 5,886,020 (1999년 3월 23일 공고), 미국 특허 5,792,783 (1998년 8월 11일 공고), WO 99/10349 (1999년 3월 4일 공개), WO 97/32856 (1997년 9월 12일 공개), WO 97/22596 (1997년 1월 26일 공개), WO 98/54093 (1998년 12월 3일 공개), WO 98/02438 (1998년 1월 22일 공개), WO 99/16755 (1999년 4월 8일 공개), 및 WO 98/02437 (1998년 1월 22일 공개)에 기술되어 있으며, 이들 전체는 원 용에 의해 본 명세서에 포함된다. 일부 특이적인 VEGF 저해제들의 다른 예는 IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); 항-VEGF 단일클론 항체인 bevacizumab (Genentech, Inc. of South San Francisco, California); 및 리보자임 유래의 합성 리보자임인 angiozyme(Boulder, Colorado) 및 Chiron (Emeryville, California)이다. GW-282974 (Glaxo Wellcome pic)와 같은 ErbB2 수용체 저해제와 단일클론 항체들인 AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) 및 2B-1 (Chiron)은, 조성물과 조합하여 투여할 수 있다. 이러한 erbB2 저해제들은 WO 98/02434 (1998년 1월 22일 공개), WO 99/35146 (1999년 7월 15일 공개), WO 99/35132 (1999년 7월 15일 공개), WO 98/02437 (1998년 1월 22일 공개), WO 97/13760 (1997년 4월 17일 공개), WO 95/19970 (1995년 7월 27일 공개), 미국 특허 5,587,458 (1996년 12월 24일 공고), 및 미국 특허 5,877,305 (1999년 3월 2일 공고)에 개시된 것을 포함하며, 이들 문헌 각각은 전체 내용이 원 용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 발명에 사용가능한 ErbB2 수용체 저해제들은, 또한, 1999년 1월 27일자 미국 가출원 60/1 17, 341 및 1999년 1월 27일자 미국 가출원 60/117, 346에 기술되어 있으며, 이들 문헌들은 전체 내용이 원 용에 의해 본 명세서에 포함된다. 사용될 수 있는 그의 항증식제로는, 하기 미국 특허 출원과 미국 가출원에 기술되어 있으며 청구되고 있는 화합물 등의, 효소 과메실 단백질 트랜스퍼라제의 저해제 및 수용체 티로신 키나제 PDGFR의 저해제가 있다: 미국 특허 출원 09/221946 (1998년 12월 28일 출원); 09/454058 (1999년 12월 2일 출원); 09/501163 (2000년 2월 9일 출원); 09/539930 (2000년 3월 31일 출원); 09/202796 (1997년 5월 22일 출원); 09/384339 (1999년 8월 26일 출원); 및 09/383755 (1999년 8월 6일 출원); 미국 가출

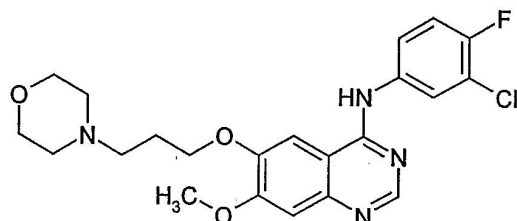
원 60/168207 (1999년 11월 30일 출원); 60/1701 19 (1999년 12월 10일 출원); 60/177718 (2000년 1월 21일 출원); 60/168217 (1999년 11월 30일 출원), 및 60/200834 (2000년 5월 1일 출원). 전술한 특허 출원 및 가출원들 각각은 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 또한, 본 발명의 조성물은, 비제한적으로, 항종양 면역 반응을 강화할 수 있는 물질, 예컨대 CTKA4(세포독성 림프구 항원4) 항체, 및 CTLA4를 차단할 수 있는 그 외 물질; 및 그외 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 저해제와 같은 항-증식 물질 등의, 비정상적인 세포 증식 또는 암을 치료하는데 유용한 그외 물질들과 함께 사용할 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 구체적인 CTLA4 항체로는 미국 가출원 60/113,647(1998년 12월 23일 출원)에 기술된 것들이 있으며, 상기 문헌은 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0011] 수용체 티로신 키나제는 세포 복제를 시작하는 세포분열 신호 전송에 특히 중요하다. 세포의 원형질막에 걸쳐 있는 이러한 거대 당단백질들은 이들의 특이적인 리간드(예, 상피 성장 인자(EGF) 수용체에 대한 EGF)에 대한 세포의 결합 도메인을 가지고 있다. 리간드가 결합하면, 수용체의 세포내 영역에 존재하는 수용체의 키나제 효소 활성이 활성화된다. 이 활성화는 표적 단백질에서 주요 티로신 아미노산을 인산화함으로써, 세포의 원형질막을 통과하여 증식성 신호가 전이되게 한다.

[0012] erbB 패밀리의 수용체 티로신 키나제로는, EGFR, erbB2, erbB3 및 erbB4가 있으며, 이들은 대개 종양 세포가 증식 및 생존하게 하는데 관여하는 것으로 알려져 있다(Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159). 이루어질 수 있는 한가지 메카니즘은, 일반적으로 유전자 증폭의 결과로서, 수용체의 단백질 수준에서의 과다 발현에 의한 것이다. 이는, 유방암(Sainsbury et al., Brit. J. Cancer. 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res.. 1988, 3, 21; Slamon et al.. Science. 1989, 244, 707; Kliin et al., Breast Cancer Res. Treat.. 1994, 29, 73; Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol.. 1995, 19, 183), 선암종 (Cerny et al., Brit. J. Cancer. 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer. 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research. 1993, 53, 2379; Brabender et al, Clin. Cancer Res.. 2001, 7, 1850) 및 다른 폐암(Hendler et al., Cancer Cells. 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep.. 2000, 7, 603) 등의 비-소 세포 폐암(NSCLC), 방광암(Neal et al., Lancet. 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res.. 2001, 7, 1957, Zhau et al., MoI Carcinog., 3, 254), 식도암 (Mukaida et al., Cancer. 1991, 68, 142), 결장암, 직장암 또는 위암과 같은 위장암(Bolen et al., Oncogene Res.. 5 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., Gastroenterology. 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest.. 2001, 19, 554), 전립선암(Visakorpi et al., Histochem. J.. 1992, 24, 481; Kumar et al.. 2000, 32, 73; Scher et al.. J. Natl. Cancer Inst.. 2000, 92, 1866), 백혈병(Konaka et al., CeU, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al.. Cancer Genet Cytogenet. 2001, 127-174), 난소암(Hellstrom eLal., Cancer Res.. 2001, 6_1, 2420), 두경부암(Shiga et al., 0 Head Neck. 2000, 22, 599) 또는 췌장암(Ovotny et al., Neoplasma. 2001, 48, 188) 등의, 일반적인 다수의 인간 암들에서 관찰되었다(Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25). 더 많은 수의 인간 종양 조직들을 erbB 패밀리의 수용체 티로신 키나제 발현에 대해 조사하고 있어, 향후 이들의 광범위한 발현 양상과 중요성은 더 부각될 것으로 예상된다.

[0013] 또한, EGF 타입의 수용체 티로신 키나제의 저해제는 건선과 같은 과도한 세포 증식성의 그외 질환들의 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0014] AstraZeneca에서는 경구 활성의 선택적인 상피 성장 인자 수용체-티로신 키나제 저해제(EGFR-TK1)인, 식 II의 게피티닙(Gefitinib)(US 5770599)을 개발 및 상품화하였다.

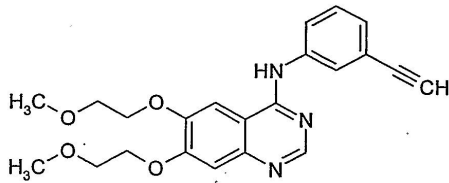


[0015]

[0016] 식 II

[0017] 이는, 플라티늄-기반의 화학요법 및 도세탁셀 화학요법이 모두 실패한 후, 게피티닙으로부터 이로운 효과를 얻거나 얻었던 국소 진행성 또는 전이성 비-소 세포 폐암 환자의 계속 치료를 위한 단일요법이다. 상표명은 Iressa이다.

[0018] OSI 과마슈티컬사에서는, 경구 활성의 EGFR TK에 대한 ATP-경쟁적인 소분자 저해제인, 식 III의 에를로티닙 (Erlotinib)(US 5747498)을 개발하고 상품화하였다.



[0019]
[0020] 식 III

[0021] 이 화합물은 현재 비-소 세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer) 및 췌장암 질병의 표준 치료제로서 사용되고 있다. 이의 활성은 표준적인 세포독성 항생제 항암제와 조합하였을 때 증강되는 것으로 생각된다. 이 화합물의 상품명은 Tarceva이다.

[0022] 또한, EGFR 및 erbB2 (erbitux[®](c-225 / cetuximab) 및 herceptin[®] (trastuzumab) 각각)에 대한 저해 항체가, 선택한 고형 종양의 치료에 임상적으로 유익한 것으로 입증되었다(Mendelsohn et al, 2000, 5 Oncogene, 19, 6550-6565).

[0023] 항암제로서 피라졸로[3,4-d]피리미딘 뉴클레우스를 함유하는 화합물을 공개한 특허들 다수가 있다.

[0024] WO-96/31510 및 WO-98/14449는 각각 4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체와 이의 항암제로서의 용도를 개시하고 있다.

[0025] WO-98/14451은 3-(3-아미노벤질아미노)-4-(3-클로로페닐아미노)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘, 이의 항암제로서의 용도, 및 상피 과증식 경우에 대한 이의 용도를 개시하고 있다.

[0026] WO-98/14450은 피라졸로[3,4-d]피리미딘 고리의 3번 위치에 질소-연결된 치환기를 가지고 있는 4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체와 이의 항암제로서의 용도를 개시하고 있다.

[0027] WO-95/19774는 2환식 피리미딘 유도체와, EGF, erbB2 및 erbB4 수용체 티로신 키나제의 저해제로서의 이의 용도를 개시하고 있다. 피라졸로[3,4-d]피리미딘 고리의 4번 위치에 아미노-아릴기를 포함하고 있으며 3번 위치에 치환기가 없는 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체를 개시하고 있다.

[0028] Makarov 등(Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2003, 39(2), 238-243)은 3,5-디-(N,N-디메틸아미노메틸렌)아미노-4-메톡시카르보닐피라졸 및 3,5-디-(N,N-디메틸아미노메틸렌)아미노-4-시아노피라졸과 특정 아민과의 반응을 통한, 피라졸[3,4-d]피리미딘 화합물의 제조 방법을 개시하고 있다.

[0029] 국제 특허 공개번호 WO 03/000187에는 신규한 피라졸- 및 피롤로-피리미딘이 개시되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 02/057267, 미국 특허 6,686,366, 6,680,324 및 6,673,802에는 아데노신 A1, A2 및 A3 수용체에 특이적인 화합물들이 개시되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 01/47507에는 수용체 티로신 키나제 저해제와 알파1-엑시딕 당단백질에 결합할 수 있는 유기 화합물의 조합이 개시되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 04/013141에는 TIE2 (TEK) 활성을 가진, 축합된 피리딘과 피리미딘이 개시되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 04/014850에는 뉴로키닌 길항제로서의 치환된 아미노피리미딘이 개시되어 있다.

[0030] 국제 특허 공개번호 WO 03/000695에는 단백질 키나제 저해제로서의 피롤로피리미딘이 개시되어 있다. 미국 특허 6,187,778에는 뉴로펩타이드 Y 수용체 길항제로서의 4-아미노피롤[3,4-d]피리미딘이 개시되어 있다. 미국 특허 6,140,317, 6,140,332 및 6,180,636에는 피롤로피리미딘이 개시되어 있다. 미국 특허 6,696,455, 6,537,999 및 5,877,178에는 피롤로 피리미딘 유도체가 개시되어 있다. 미국 특허 5,958,930에는 피롤피리미딘과 푸로피리미딘 유도체가 개시되어 있다. 국제 특허 공개번호 03/000688에는 단백질 키나제 저해제로서의 아자인들의 제조 방법이 기술되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 03/018021 및 WO 03/018022에는 IGF-IR 관련 장애를 치료하기 위한 피리미딘이 기술되어 있으며, 국제 특허 공개번호 WO 02/092599에는 IGF-IR 티로신 키나제의 저해에 반응하는 질환의 치료를 위한 피롤로피리미딘이 기술되어 있으며, 국제 특허 공개번호 WO 01/72751에는 티로신 키나제 저해제로서의 피롤로피리미딘이 기술되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 00/71129에는 키나제의 피롤로트리아진 저해제가 기술되어 있다. 국제 특허 공개번호 WO 97/28161에는 피롤로[2,3-d]피리미딘과 이의 티로신 키나제 저해제로서의 용도가 기술되어 있다.

[0031] 항암제로서 피롤로[3,4-d]피리미딘을 언급하고 있는 다른 문헌들로는, J.Heterocycl. Chem., 27, 647-660, J. Med. Chem., 1976, 19, 555-558, J. Heterocycl. Chem., 1990, 27, 1245-1248, Journal of the Chinese Chemical Society, 2000, 47, 347-350, 미국 특허 5,917,039, 미국 특허 6,423,871, J. Org. Chem. 1956 21(11) 1240-1256, J. Med. Chem. 1991, 34, 2892-2898, Helvetica Chimica Acta (1956) No.119, 987-991, J. Med. Chem. 1997, 40, 3601- 3616, 미국 특허 3,600,389, 미국 특허 4,182,878이 있다.

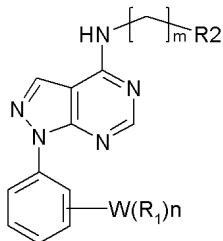
[0032] 진술한 항암성 화합물들은 당해 기술 분야에 현저하게 기여하였지만, 선택성 또는 효능이 보다 우수하거나, 독성이 낮거나 부작용이 거의 없는 항암제에 대한 개선 요구가 계속되고 있다.

발명의 내용

[0033] 놀랍게도, 본 발명의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 선택 기가 항종양 활성을 가진다는 것을 확인하였다. 종래 기술에서는 1번 위치가 에틸닐기 또는 3,5-2치환된 기를 포함하는 치환기로 치환되고, 4번 위치가 벤질 아민으로 치환된, 피라졸로[3,4-d]피리미딘 화합물이 개시된 바 없다. 본 발명에 기술된 화합물들이 단일 생물학적 과정에 의해서만 약물학적 활성을 가진다는 것으로 나타내 고자 하는 것은 아니며, 상기 화합물들은 종양 세포의 증식을 유도하는 신호 전이 단계들에 관여하는 erbB 패밀 리의 수용체 티로신 키나제 1종 이상의 저해에 의해 항종양 효과를 제공하는 것으로 생각된다. 특히, 본 발명 의 화합물은 EGF의 저해 및/또는 erbB2 수용체 티로신 키나제의 저해를 통해 항종양 효과를 제공하는 것으로 생 각된다.

[0034] 본 발명의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위해 사용 하는 방법은, 본 발명의 추가적인 특징으로서 제공되며, 하기 나타낸 예를 들어 설명한다. 필수 출발 물질은 표준적인 유기 화학 방법으로 수득할 수 있다. 이러한 출발 물질의 제조는 첨부되는 비제한적인 실시예에 기술 되어 있다. 대안적으로, 필수 출발 물질은 유기 화학자의 통상적인 기술 범위에 포함되는, 예시된 방법과 유사 한 방법에 의해 수득가능하다.

[0035] 본 발명은 식 I의 치환된 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며,



[0036]

[0037] 식 I

[0038] 상기 식 I에서,

[0039] n 및 m은 1, 2 또는 3이고;

[0040] W는 단일 결합, C₁-C₆ 알킬, 알케닐, 알키닐, NH, S, SO, SO₂, O, C=O 또는 아미드기이고,

[0041] 각각의 R₁은 독립적으로 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, 하이드록시아미노, 카르복시, 니트로, 구아니디노, 우 레이드, 카르바모일, 시아노, 트리플루오로메틸로부터 선택되거나, 또는

[0042] 각각의 R₁은 독립적으로 C₁- C₆ 알킬, C₃- C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, (C₁-C₆) 알콕시 카르보닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 티오알콕시, C₃-C₆ 티오사이클로알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로 아릴옥시, 니트로, 아미노, N-모노(C₁-C₆) 알킬아미노, N,N-디(C₁-C₆) 알킬아미노, 포름아미도, 아미도, 아세트 아미도, 하이드록실아미노, C₁-C₆ 알콕시아미노, 하이드라지노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₂-C₆ 알 케닐, C₂-C₆ 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 융합된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

[0043] 각각의 R₁은 독립적으로 R₃-설포닐아미노, 프탈이미도-(C₁-C₄)- 알킬설포닐아미노, 벤즈아미도,

벤젠설포닐아미노, 3-페닐우레이도, 2-옥소피롤리딘-1-일, 2,5-디옥소피롤리딘-1-일, 및 C₂-C₄ 알카노일아미노로부터 선택되고, 이때 R¹에서 상기 벤젠설포닐아미노, 페닐, 페녹시, 아닐리노 또는 페닐설폰아닐 치환기는 선택적으로 1 또는 2개의 할로젠, (C₁-C₄) 알킬, 시아노, 메탄설폰일 또는 (C₁-C₄) 알콕시 치환기를 포함할 수 있거나,

[0044] 또는 임의의 2개의 R₁이 이에 부착된 탄소와 함께 산소, 황 또는 질소 중에서 선택되는 1 또는 2개 이상의 이종 원자를 포함하는 5-8원환을 구성하며; 상기 알콕시 또는 알킬아미노기의 알킬기 및 알킬 부분은 직쇄일 수 있거나, 또는 3개 이상의 탄소를 구성된 경우에는 분지쇄 또는 환형일 수 있으며;

[0045] R₃는 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬 중에서 선택되고;

[0046] R₂는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 아릴, 헤테로아릴, C₁-C₆ 티오알킬, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 1,3-벤조디옥솔, 1,4-벤조디옥신과 같은 융합된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

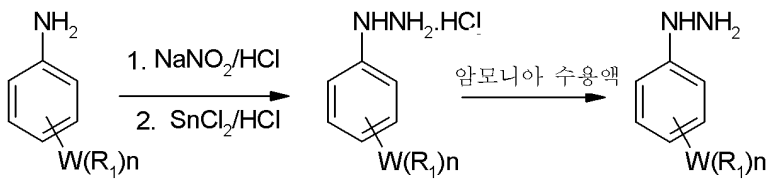
[0047] R₂는 페닐 또는 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고, 1, 2, 3 또는 4개의 기로 치환되고, 상기 치환은 독립적으로 R₄로부터 선택되고,

[0048] R₄는 수소, 할로, 하이드록시, 아미노, 하이드록시아미노, 카르복시, 니트로, 구아니디노, 우레이도, 카르바미일, 시아노, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 사이클로알킬, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 사이클로알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, C₁-C₆ 티오알콕시, C₃-C₆ 티오사이클로알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 니트로, 아미노, N-모노(C₁-C₆) 알킬아미노, N,N-디(C₁-C₆) 알킬아미노, 포름아미도, 아미도, 아세트아미도, 하이드록실아미노, C₁-C₆ 알콕시아미노, 하이드라지노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 융합된 아릴, 융합된 헤테로아릴 및 융합된 헤테로사이클릴 중에서 선택된다.

[0049] **발명의 상세한 설명:**

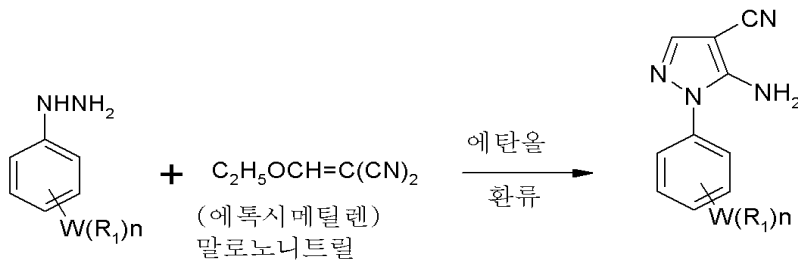
[0050] 식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학적으로 관련있는 화합물에 적용될 수 있는 것으로 알려진 진 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 활성 화합물은 하기 합성 반응식 I에 의해 제조할 수 있다.

[0051] 단계 I



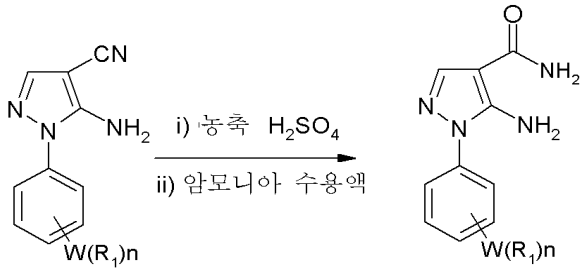
[0052]

[0053] 단계 II



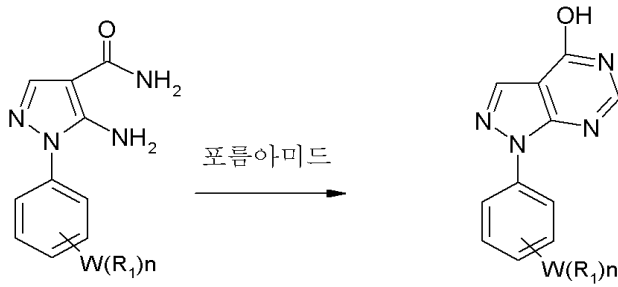
[0054]

[0055] 단계 III



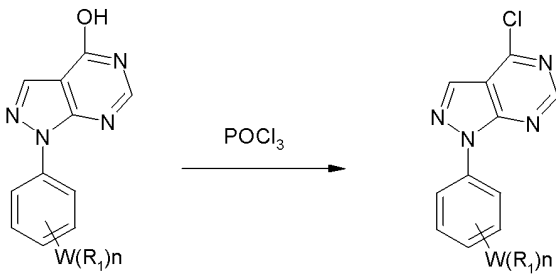
[0056]

[0057] 단계 IV



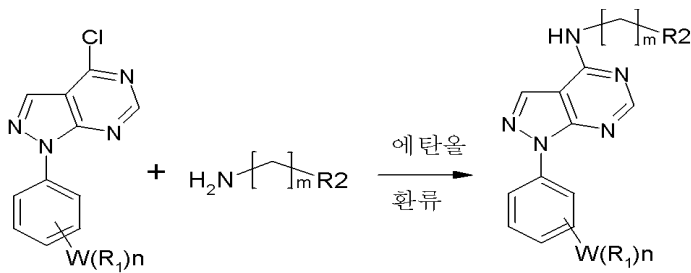
[0058]

[0059] 단계 V



[0060]

[0061] 단계 VI



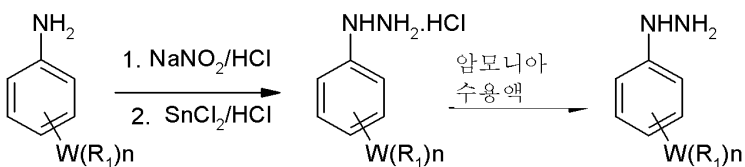
[0062]

[0063] R_1 , R_2 , 및 W 는 상기와 같이 정의됨.

[0064] 반응식-I

[0065] 또한, 식 I의 화합물은 하기의 경로로 제조할 수 있다:

[0066] (a)



[0067]

[0068]

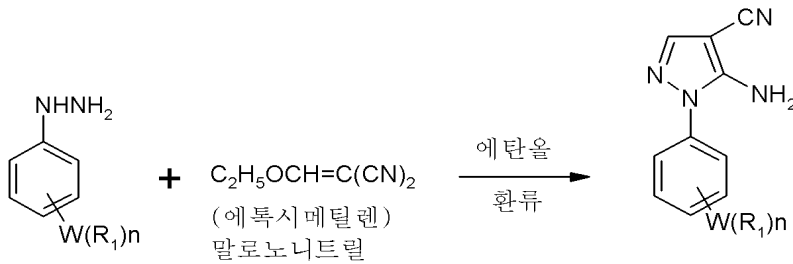
A B C

[0069]

문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 A의 화합물을, 염산과 같은 미네랄 산과 아질산 나트륨 용액을 이용하여 -10℃ 내지 5℃의 온도에서 디아조화 반응시켜, 식 B의 치환된 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드를 수득한다. 사용할 수 있는 다른 미네랄 산으로는 황산 등이 있다. 식 B의 화합물을 암모니아, 모노알킬 아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 암모늄 카보네이트 및 알칼리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 중화시켜, 식 C의 신규한, 치환된 페닐 하이드라진을 제조한다.

[0070]

(b)



[0071]

[0072]

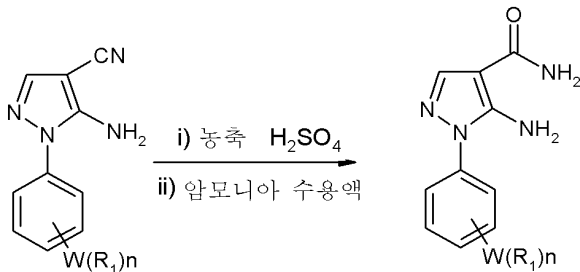
C D

[0073]

식 C의 화합물을, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, 디메틸 포름아미드 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 에톡시 메틸렌말로노니트릴과 60℃에서 반응시켜, 식 D의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 C의 화합물을, 트리에틸오르쏘포르메이트와 말로노니트릴을 반응시켜 인-시츄 제조한 에톡시메틸렌말로노니트릴과 반응시켜, 식 D의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 온도 조건은 40℃ 내지 100℃이다.

[0074]

(c)



[0075]

[0076]

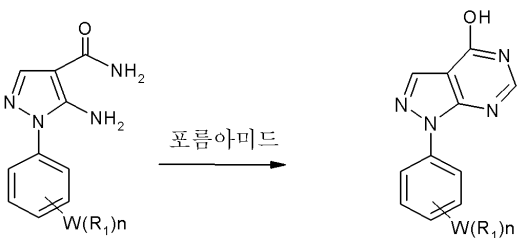
D E

[0077]

식 D의 화합물의 니트릴기를 수계 매질 중에서 황산과 같은 미네랄 산으로 가수분해하고, 10 내지 40℃의 온도에서의 암모니아 또는 알칼리 금속의 바이카보네이트, 카보네이트 또는 하이드록사이드와 같은 적절한 염기를 이용한 염기성화를 통해, 신규한 식 E의 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복사미드를 수득한다.

[0078]

(d)



[0079]

[0080]

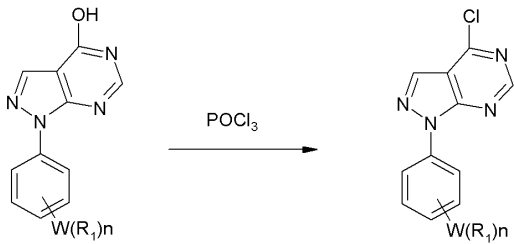
E F

[0081]

식 E의 화합물을 약 200℃에서 설폴란과 같은 용매 중에서 또는 용매 없이(neat condition) 포름아미드와 반응시켜, 식 F의 신규한 N-치환된 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복사미드를 수득한다. 온도 조건은 150℃ 내

지 220℃이다.

(e)

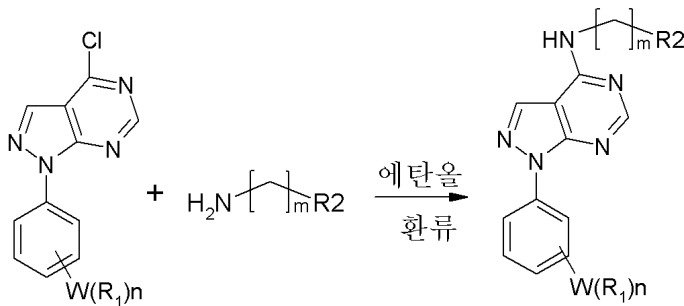


F

G

식 F의 화합물을, 환류 온도에서 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성(aprotic) 용매 중에서 포스포러스 옥시클로라이드와 반응시켜, 식 G의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 F의 화합물을, 25℃에서, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 반응시켜, 식 G의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

(g)



G

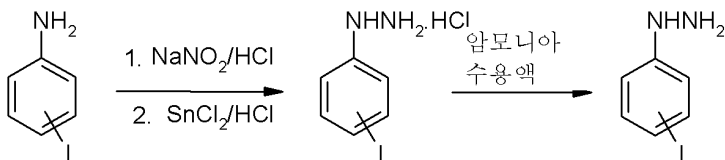
H

식 I

식 G의 화합물을, 환류 온도에서 식 H의 치환된 알킬 아민과, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서 환류하여, 식 I의 신규한 1-치환된 4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

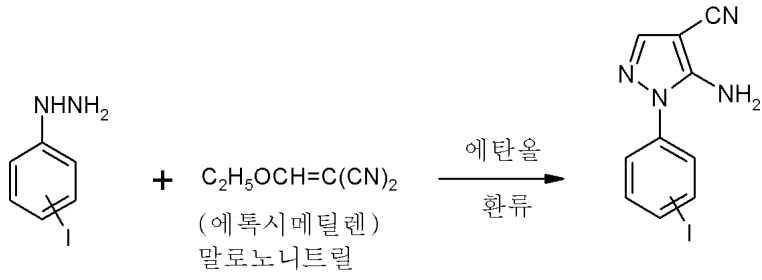
또한, N-페닐 고리 상에 에틸닐 치환이 있는 식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학적으로 관련있는 화합물들에 적용될 수 있는 임의의 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. N-페닐 고리 상에 에틸닐 치환이 있는 본 발명의 활성 화합물은 하기 반응식 II에 나타낸 방법으로 합성할 수 있다.

단계 I



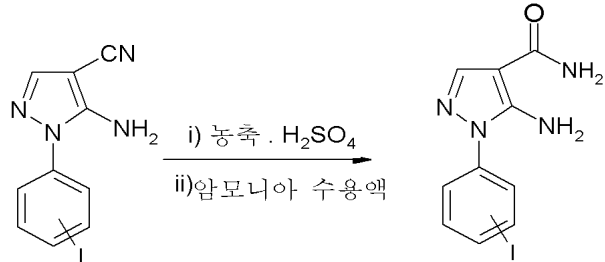
[0092]

[0093] 단계 II



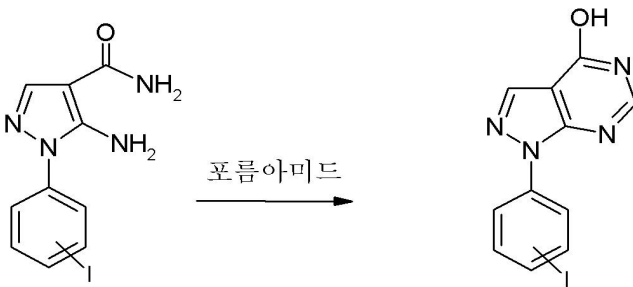
[0094]

[0095] 단계 III



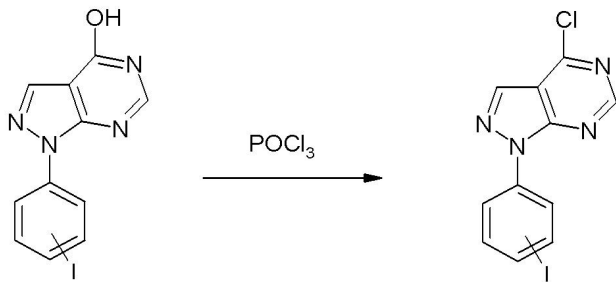
[0096]

[0097] 단계 IV



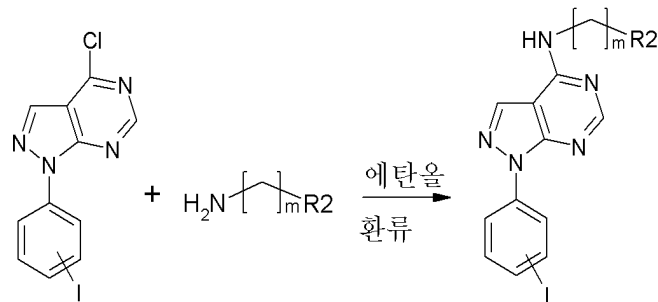
[0098]

[0099] 단계 V



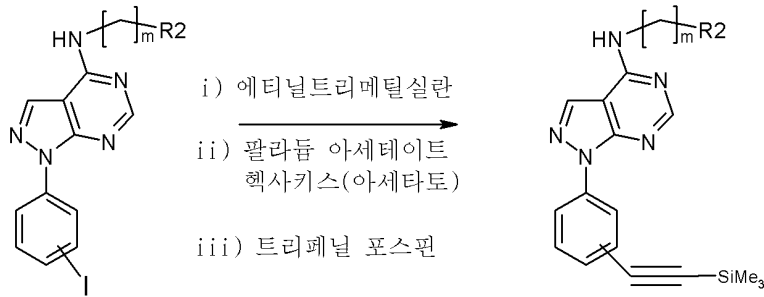
[0100]

[0101] 단계 VI



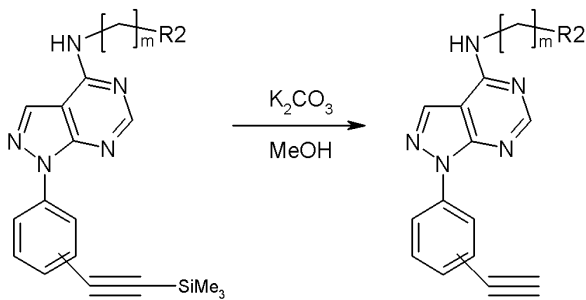
[0102]

[0103] 단계 VII



[0104]

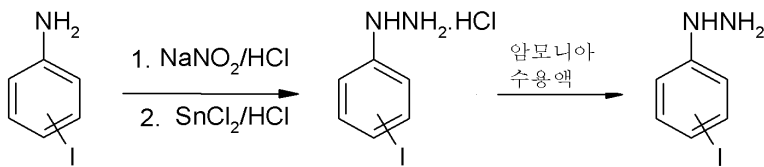
[0105] 단계 VIII



[0106]

[0107] 반응식 II

[0108] (h)

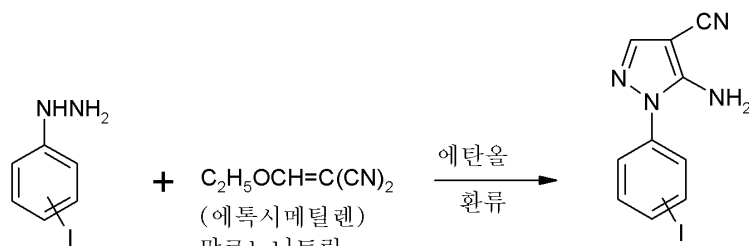


[0109]

[0110]

[0111] 문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 I의 화합물을, 염산과 같은 미네랄 산과 아질산 나트륨 용액을 이용하여 -10℃ 내지 5℃의 온도에서 디아조화 반응시켜, 식 J의 요오드 치환된 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드 고체를 수득할 수 있다. 사용할 수 있는 다른 미네랄 산으로는 황산 등이 있다. 식 J의 화합물을 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 암모늄 카보네이트 및 알카리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 중화시켜, 식 K의 요오드 치환된 페닐 하이드라진을 제조한다.

[0112] (i)



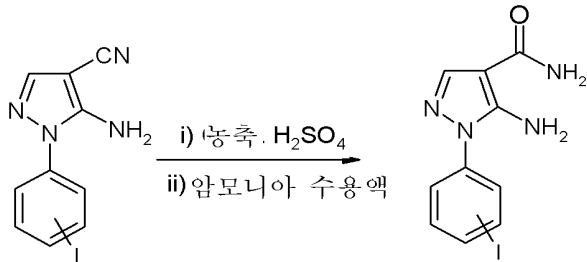
[0113]

[0114]

[0115] 식 K의 화합물을, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올, 디메틸 포름아미드 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 에톡시 메틸렌 말로노니트릴과 60℃에서 반응시켜, 식 L의 신규한 N-(요오드 치환된)

페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 K의 화합물을, 트리에틸오르쏘포르메이트와 말로노니트릴을 반응시켜 인-시츄 제조한 에톡시메틸렌말로노니트릴과 반응시켜, 식 L의 신규한 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 수득한다. 온도 조건은 40℃ 내지 100℃이다.

[0116] (j)



[0117]

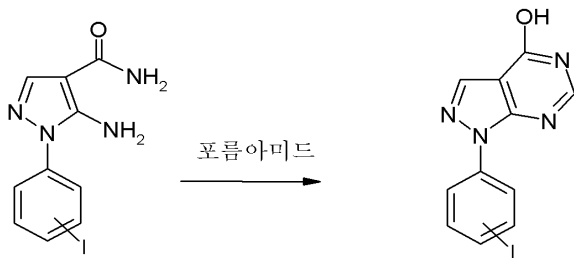
[0118]

L

M

[0119] 식 L의 화합물의 니트릴기를 수계 매질 중에서 황산과 같은 미네랄 산으로 가수분해하고, 10 내지 40℃의 온도에서의 암모니아 또는 알칼리 금속의 바이카보네이트, 카보네이트 또는 하이드록사이드와 같은 적절한 염기를 이용한 염기성화를 통해, 신규한 식 M의 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 수득한다.

[0120] (k)



[0121]

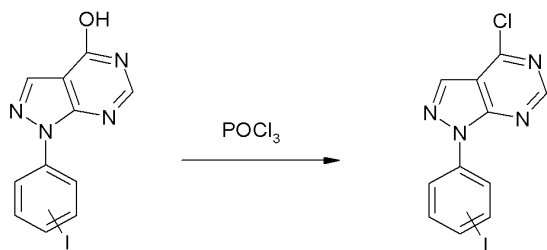
[0122]

N

O

[0123] 식 N의 화합물을 약 200℃에서 설펴란과 같은 용매 중에서 또는 용매 없이 폼아미드와 반응시켜, 식 O의 신규한 N-(요오드 치환된) 페닐-5-아미노-1H-피라졸-4-카르복스아미드를 수득한다. 온도 조건은 150℃ 내지 220℃이다.

[0124] (l)



[0125]

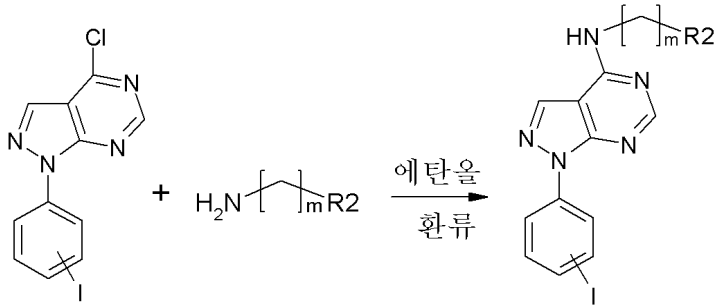
[0126]

O

P

[0127] 식 O의 화합물을, 환류 온도에서 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 또는 용매없이 포스포러스 옥시클로라이드와 반응시켜, 식 P의 신규한 N-(요오드 치환된) 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다. 다른 제조 방법에서는, 식 O의 화합물을, 25℃에서, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 비양성자성 용매 중에서 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 반응시켜, 식 P의 신규한 N-치환된 4-클로로-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

[0128] (m)

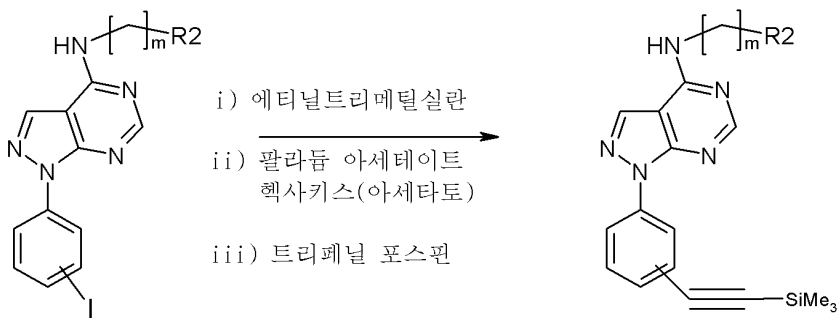


[0129]

[0130] P H S

[0131] 문헌에 기재된 공지 방법에 의해, 식 Q의 화합물을, 식 H의 치환된 알킬 아민과, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서, 환류 온도에서 환류하여, 식 S의 신규한 1-(요오도 치환된)치환된 4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

[0132] (n)

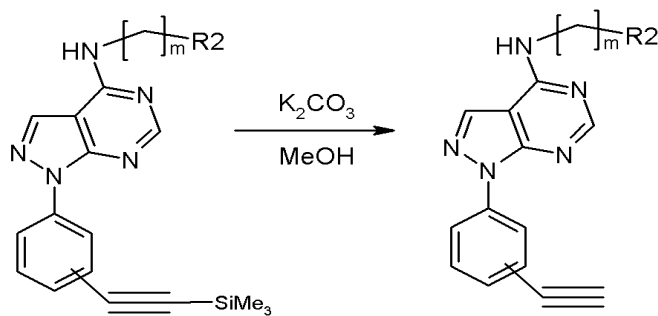


[0133] S T

[0134]

[0135] 식 S의 화합물을, 치환된 트리메틸실릴 아세틸렌과, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 용매의 혼합물과 같은 양성자성 용매 중에서 환류 온도 조건에서 환류하여, 식 T의 신규한 N-(트리메틸실릴 보호된 에틸닐 치환된) 페닐-4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

[0136] (o)



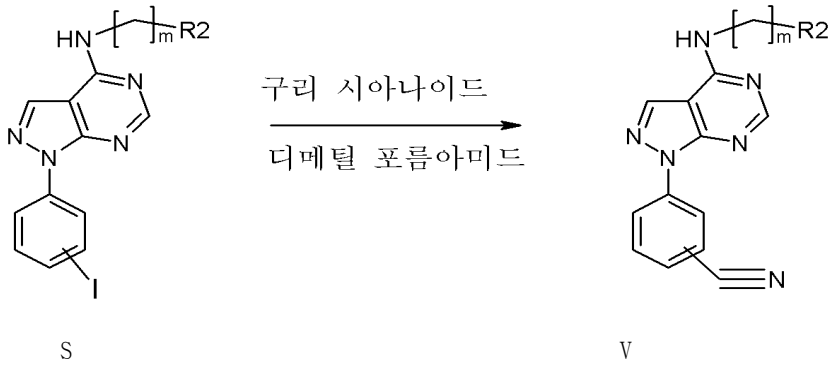
[0137] T U

[0138]

[0139] (아세틸렌기를 가진 식I의 화합물)

[0140] 식 T의 화합물을 암모니아, 모노알킬 아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트 암모늄 카보네이트 및 알칼리 금속의 바이카보네이트와 같은 적합한 염기로 탈보호화하여, 식 I의 신규한 아세틸 치환된 화합물을 수득한다.

[0141] N-페닐 고리 상에 시아노 치환기가 있는 본 발명의 활성 화합물은 하기 반응식 III에 나타낸 방법에 따라 합성할 수 있다.



(시아노기를 가진 식I의 화합물)

반응식 III

식 S의 화합물을 구리 시아나이드 및 구리 요오드화물과 함께 디메틸 포름아미드 또는 디메틸 설펝사이드 중에서 120℃ 내지 145℃의 온도로 열처리하여, 식 V의 신규한 화합물인 N-(시아노 치환된) 페닐-4-아미노 치환된-피라졸로[3,4-d]피리미딘을 수득한다.

본 발명은 특히 하기 군으로부터 선택되는 식 I의 화합물들에 관한 것이다.

식 U의 [1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 1

화합물 번호	구조	화합물 명
01		N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일) 메틸)-[1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일-아민
02		[2-(2-메톡시-에톡시)- 에틸]-[1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민
03		[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민
04		(3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3-에틸닐-페닐) 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민
05		[3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)- 벤질 [1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-아민

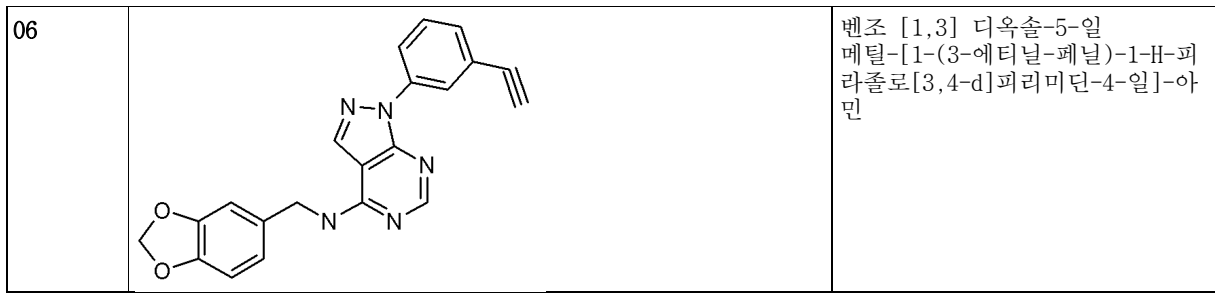
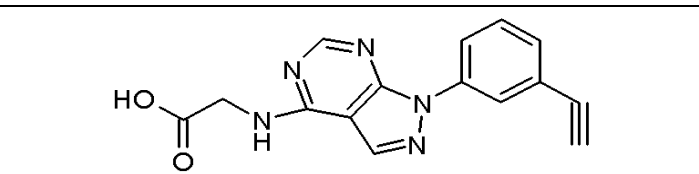
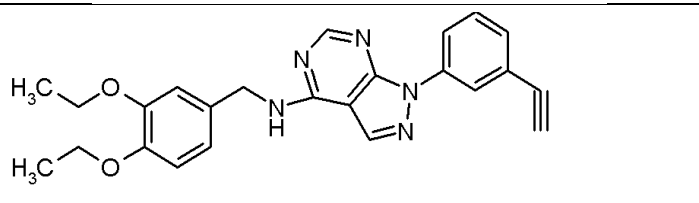
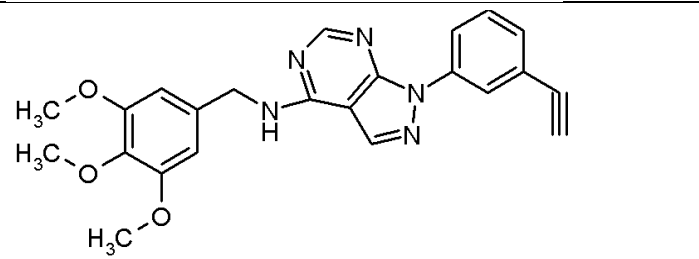
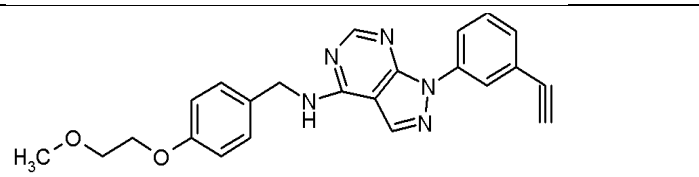
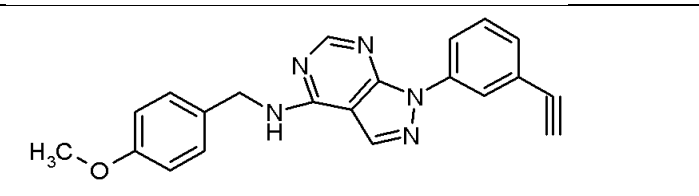
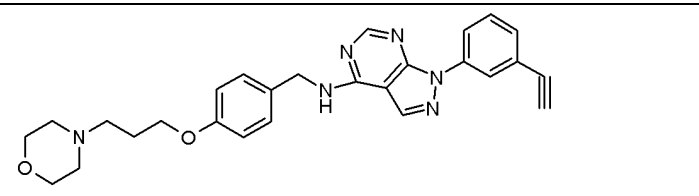


표 2

[0150]

화합물 번호	구조	화합물 명
07		<p>[1-(3-에틸닐-페닐)-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4- 일아미노]-아세트산</p>
08		<p>3,4-디에톡시-벤질-[1-(3-에틸닐-페 닐) -1H-피라졸로[3,4-d] 피리미딘-4-일]-아민</p>
09		<p>[1-(3-에틸닐-페닐)-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4 일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민</p>
10		<p>[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3- 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피 리미딘-4-일]-아민</p>
11		<p>(4-메톡시-벤질-[1-(3-에틸닐-페닐) 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]- 아민</p>
12		<p>[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)- 벤질]-[1-(3-에틸닐-페닐)-1H-피라졸 로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민</p>

[0151]

식 T의 [1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 3

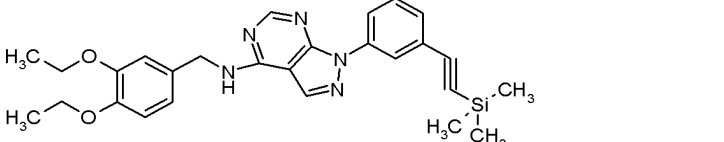
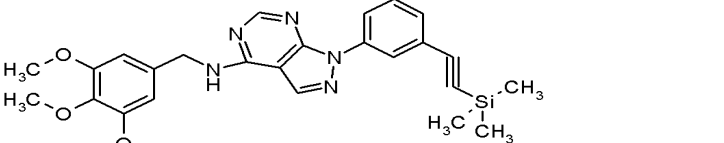
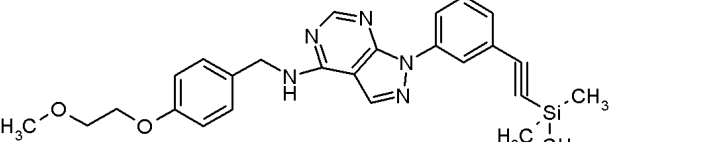
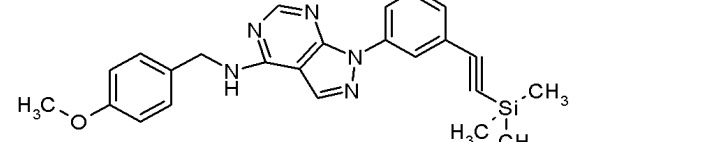
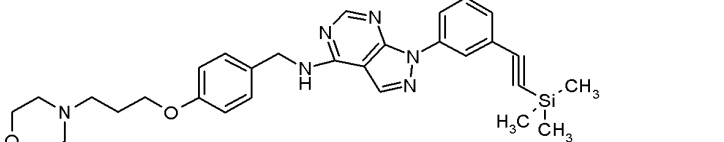
[0152]

화합물 번호	구조	화합물 명
13		N-((2,3-디하이드로벤조 [b][1,4] 디옥신-6-일) 메틸)-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
14		[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
15		[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
16		(3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
17		[3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질 [1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

표 4

[0153]

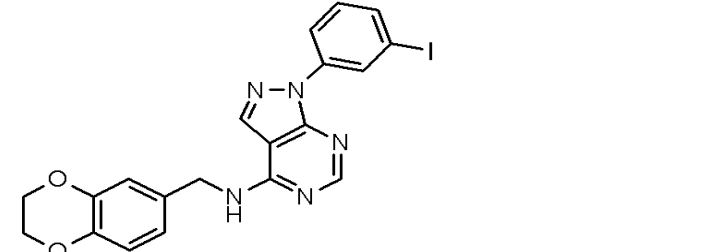
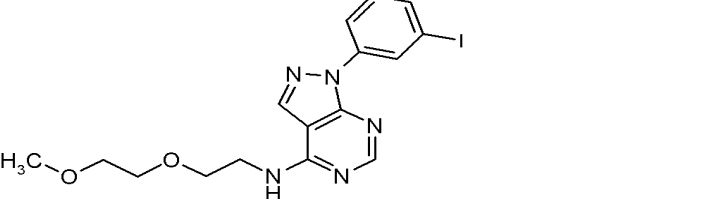
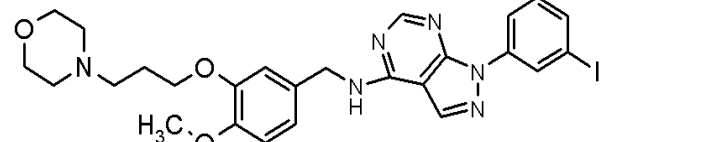
18		벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
19		[1-(3-트리메틸실라닐 에틸닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-아세트산

20		3,4-디메톡시-벤질-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
21		[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민
22		[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
23		(4-메톡시-벤질-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
24		[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-트리메틸실라닐 에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

[0154] 식 S의 3-요오도페닐-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 5

[0155]

화합물 번호	구조	화합물 명
25		N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4] 디옥신-6-일) 메틸)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
26		[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
27		[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

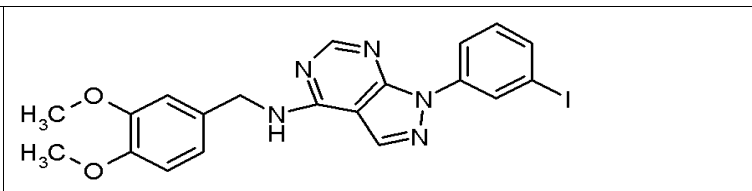
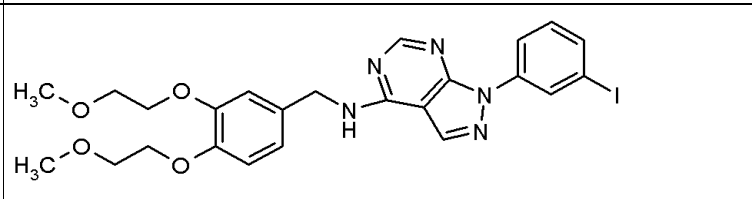
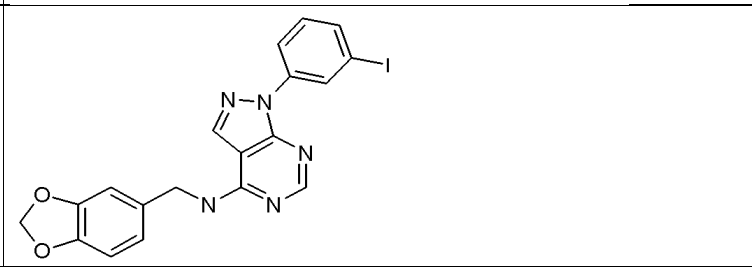
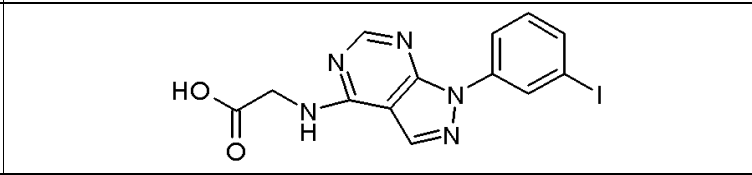
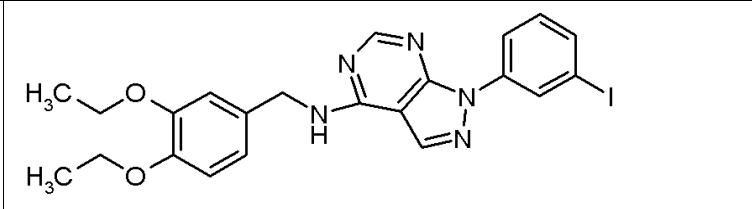
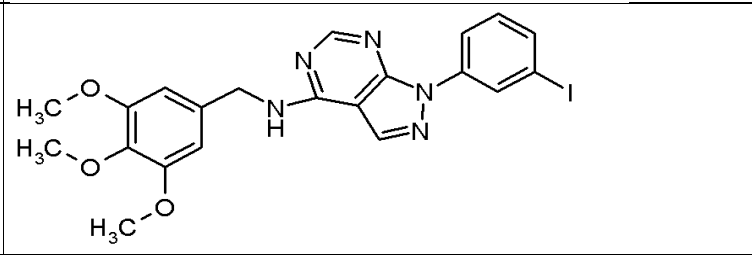
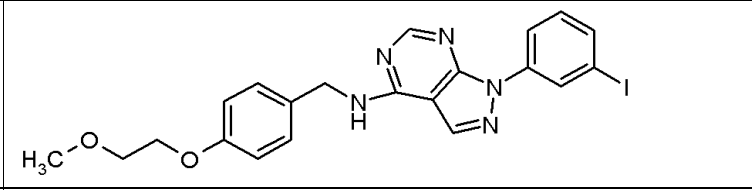
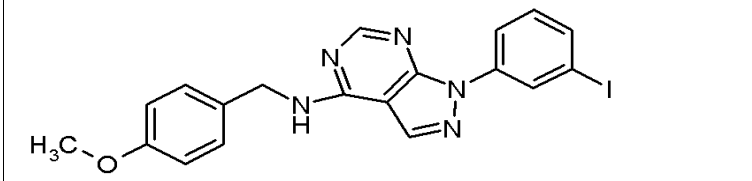
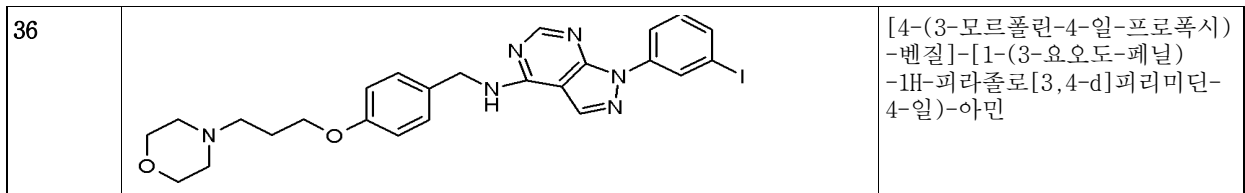
28		(3,4-디메톡시-벤질)--[1-(3-요오도-페닐) 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
29		[3,4-Bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
30		벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

표 6

화합물 번호	구조	화합물 명
31		[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-아세트산
32		3,4-디에톡시-벤질)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
33		[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민
34		[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3-요오도-페닐) 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
35		(4-메톡시-벤질)-[1-(3-요오도-페닐) 1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

[0156]



[0157] 식 V의 3-시아노 페닐-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 7

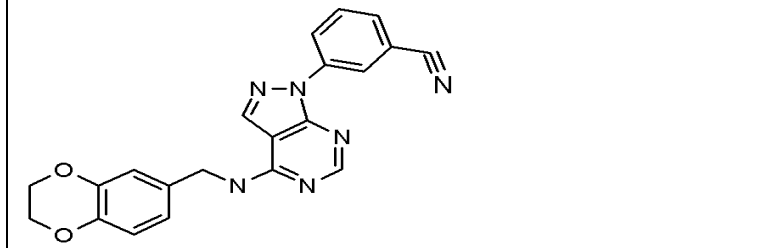
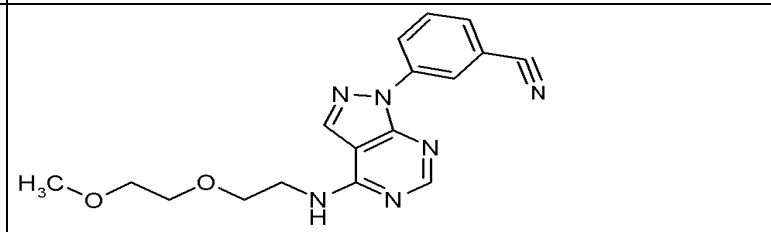
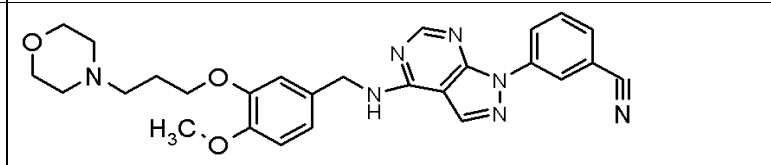
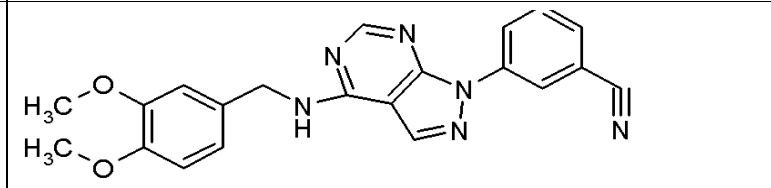
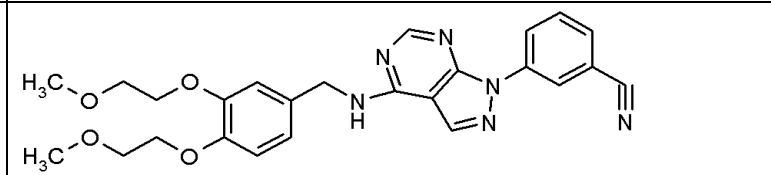
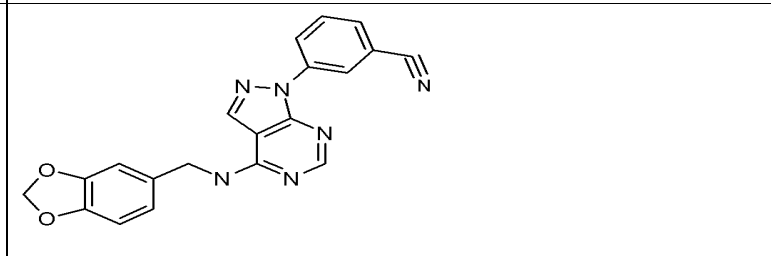
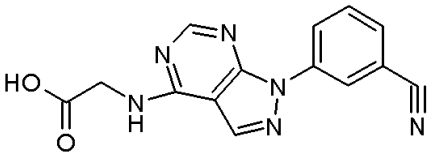
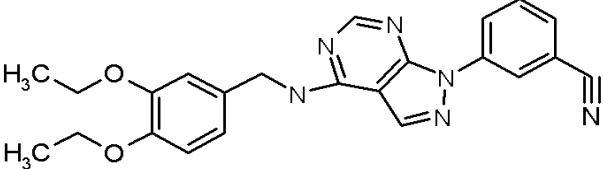
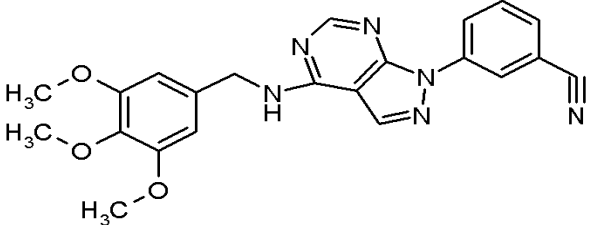
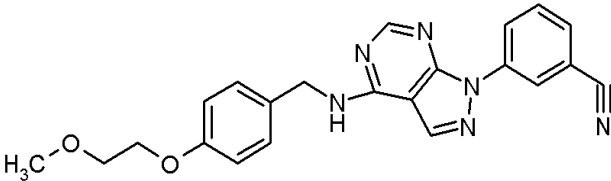
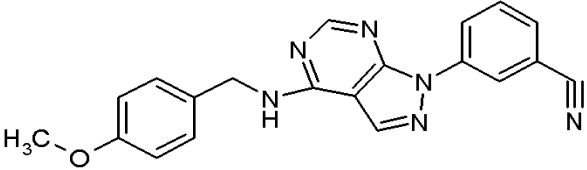
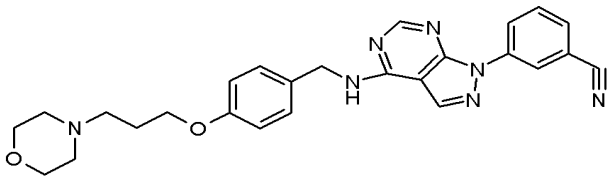
화합물 번호	구조	화합물 명
37		3-(4-[(2,3-디하이드로-벤조 [1,4]디옥신-6-일메틸)-아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-벤조니트릴
38		3-(4-[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸아미노]-피라졸로 [3,4-d]-1-일)-벤조니트릴
39		3-(4-[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1일)-벤조니트릴
40		3-(4-(3,4-디메톡시- 벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-벤조니트릴
41		3-(4-[3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)- 벤질아미노]-피라졸로 [3,4-d]피리미딘-1-일)-벤조 니트릴
42		3-(4-[(벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸)-아미노- 피라졸로 [3,4-d]피리미딘-1-일)-벤조 니트릴

표 8

[0159]

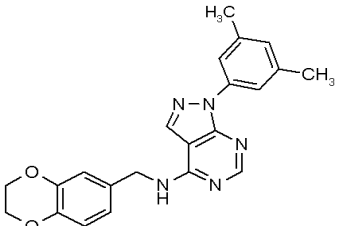
화합물 번호	구조	화합물 명
43		[1-(3-시아노-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노]-아세트산
44		3-[4-(3,4-디에톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-벤조니트릴
45		3-[4-(3,4,5-트리메톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-벤조니트릴
46		3-{4-[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴
47		3-[4-(4-메톡시-벤질아미노)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]-벤조니트릴
48		3-{4-[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시) 벤질아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴

[0160]

식 I의 3,5-디메틸 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 9

[0161]

화합물 번호	구조	화합물 명
49		N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일) 메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민

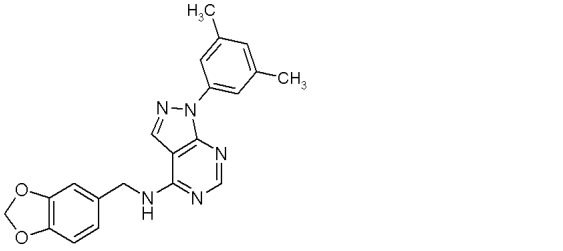
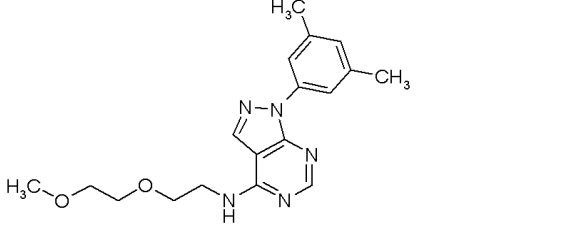
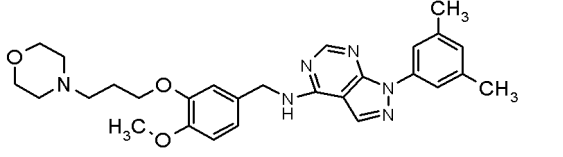
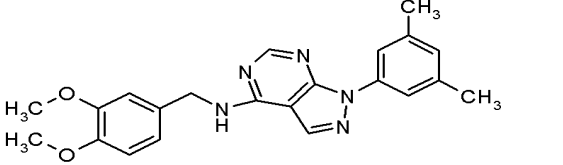
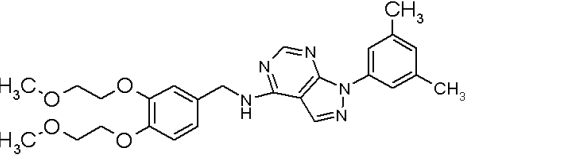
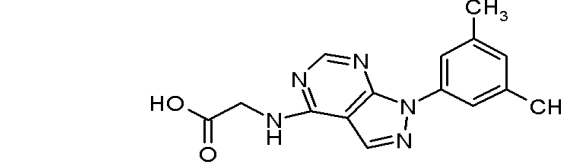
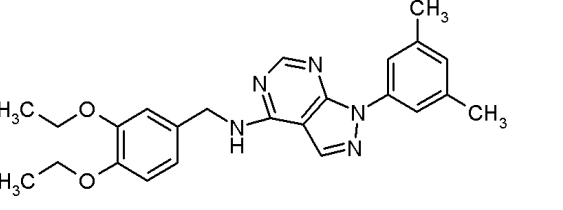
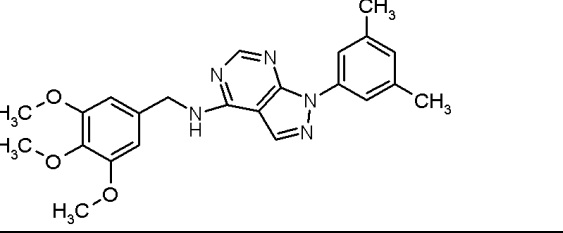
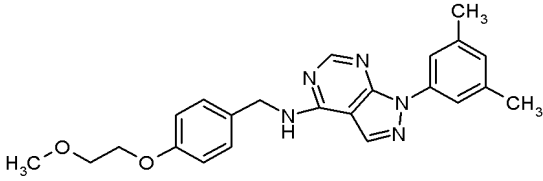
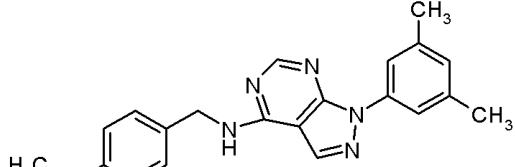
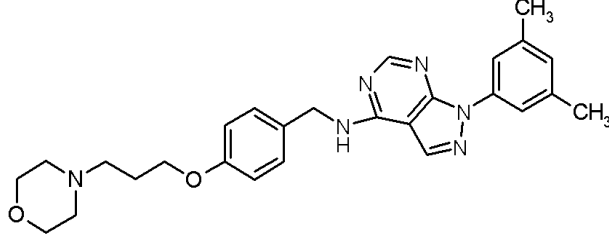
50		N-(벤조 [d][1,3] 디옥솔-5-일 메틸)-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
51		1-(3,5-디메틸페닐)-N-(2-(2-메톡시에톡시)에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
52		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-아민
53		(3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
54		[3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

표 10

[0162]

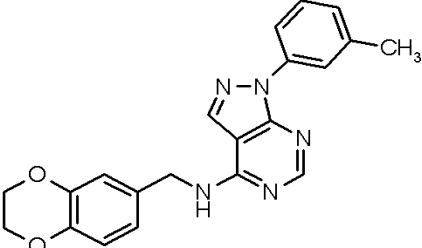
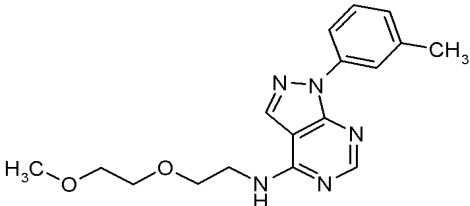
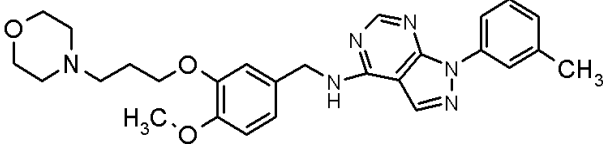
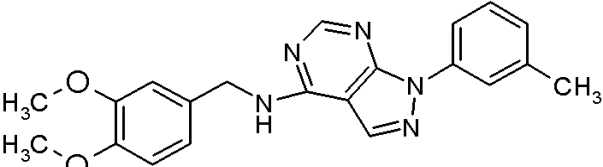
화합물 번호	구조	화합물 명
55		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일아미노] 아세트산
56		3,4-디에톡시-벤질)-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
57		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[3,4,5-트리메톡시-벤질]-아민

58		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(2-메톡시-에톡시)벤질]아민
59		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(메톡시)벤질]아민
60		[1(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤질]아민

[0163] 식 I의 m-톨릴-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 11

[0164]

화합물 번호	구조	화합물 명
61		N-((2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-1-(3-메틸페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민
62		[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-[1-(3-메틸페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
63		[4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-[1-(3-메틸페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민
64		(3,4-디메톡시-벤질)-[1-(3-메틸페닐)피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민

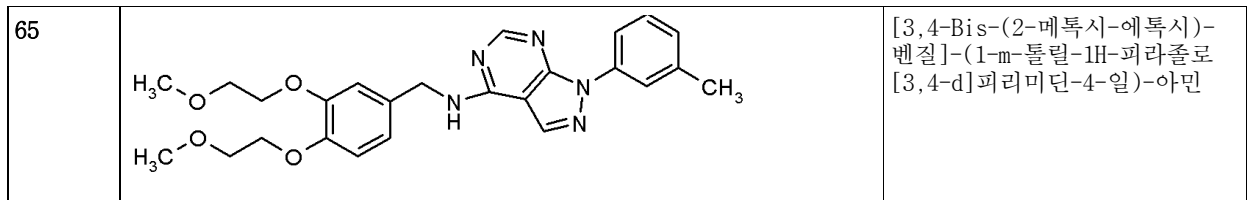


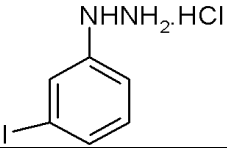
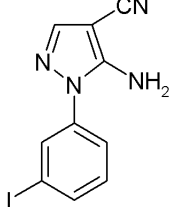
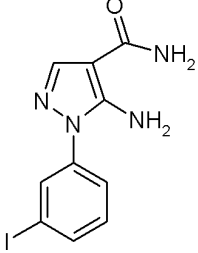
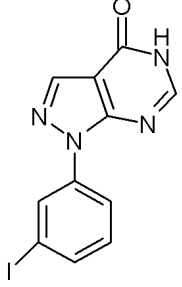
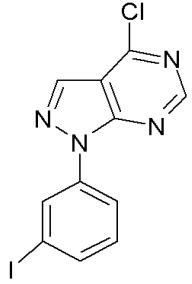
표 12

화합물 번호	구조	화합물 명
66		(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일아미노)-아세트산
67		3,4-디에톡시-벤질)-(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-아민
68		(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-벤질)-아민
69		[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-아민
70		(4-메톡시-벤질)-(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-아민
71		[4-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)-벤질]-(1- <i>m</i> -톨릴-1H-피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-아민

[0166] i) 식 J - P의 (1-3-요오도 페닐)-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 13

[0167]

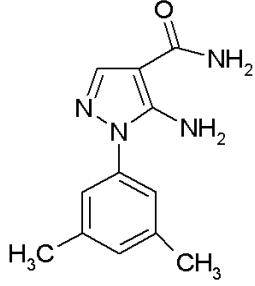
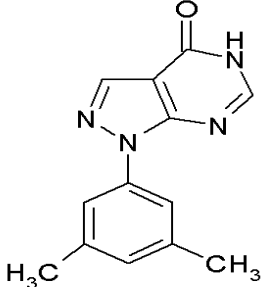
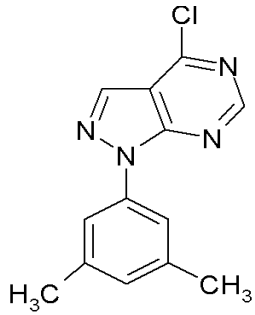
화합물 번호	구조	화합물 명
72		1-(3-요오도페닐)-하이드라진 하이드로클로라이드
73		5-아미노-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로-4-카르보니트릴
74		5-아미노-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로-4-카르복시산아미드
75		1-(3-요오도페닐)-1, 5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
76		4-클로로-1-(3-요오도페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0168]

ii) 식 E - G의 3,5-디메틸 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 14

[0169]

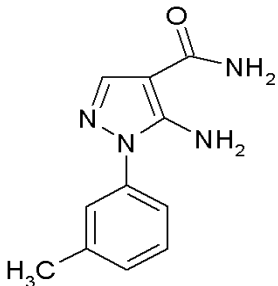
화합물 번호	구조	화합물 명
77		5-아미노-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸-4-카르복시산아미드
78		1-(3,5-디메틸페닐)-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
79		4-클로로-1-(3,5-디메틸페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

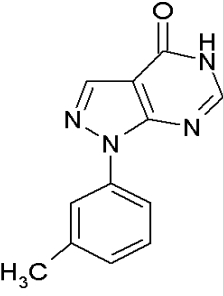
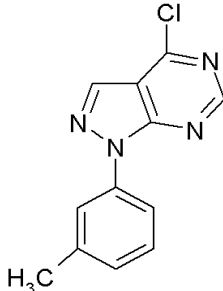
[0170]

iii) 식 E - G의 (1-m-톨릴)-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체

표 15

[0171]

화합물 번호	구조	화합물 명
80		5-아미노-1-m-톨릴-1H-피라졸로-4-카르복시산아미드

81		1-m-톨릴-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온
82		4-클로로-1-m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘

[0172] 시험관내 실험:

[0173] MTT 증폭 분석

[0174] 1983년에 모스만에 의해 최초로 기술된 MTT[3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드] 분석법은, 살아있는 세포 유래의 미토콘드리아 탈수소효소가 연노란색이 MTT의 테트라졸륨 고리를 절단하여 세포막에 비투과성인 진한 파랑색의 포르마잔 결정을 만들어내어, 그 결과 건강한 세포의 내부에 상기 결정이 축적되는 능력을 기초로 한다. 세정제를 첨가하여 세포를 가용화하면, 결정이 방출되어 용해된다. 생존 세포 수는 만들어지는 포르마잔 산물 농도와 직접 비례한다. 이후, 간단한 비색 분석법으로 색을 정량화한다. 이러한 분석은 A549 및 H1299 세포에서 0-1000ng/ml 농도의 에를로티닙(Erlotinib)과 이의 유도체를 이용하여 수행한다. 프로토콜은 ATCC와 제조사의 지침(Catalog Number 30-1010K)에 따른다.

[0175] 웨스턴 블롯 분석

[0176] MTT 증식 분석으로 결정된 이상적인 약물의 농도를 이용하여, 1×10^6 A549 또는 H1299 세포에 적절한 배지에서 72시간 처리한 다음, 세포 용혈물을 추출하여, 환원 조건 하의 10% SDS PAGE 겔 상에 분리시킨다. 이 겔을 처리된 나일론막(Bio-Rad) 상에 블롯팅하고, EGFR, PI3K 및 AKT에 대해 면역탐침을 실시한다.

[0177] 매트릭젤(Matrigel) 침투 분석

[0178] 본 발명의 화합물이 다양한 농도(MTT 분석에 의해 결정됨)로 존재하는 조건에서 H1299 또는 A549 세포의 시험관내 침투성을 변형된 보이덴 챔버 분석을 이용하여 평가하였다. 세포에 이들 화합물을 48시간 처리하였다. 1×10^6 세포를 0.2% BSA가 보충된 무혈청 배지 600 μ l에 현탁하여, 매트릭젤(0.7 mg/ml)이 피복된 트랜스웰 챔버(Corning Costar Fischer Scientific Cat #07-200-158, Pittsburgh PA)의 상부 구획에 두었다. 챔버의 하부 구획에는 혈청 첨가 배지 200 μ l를 넣고, 24시간동안 세포 이동이 이루어지도록 하였다. 인큐베이션 후, 세포를 고정하고, Hema-3으로 염색하여 기존 방법(Mohanam, et al. 1993)대로 정량하였다. 이동한 세포는 침투율로 정량하였다.

[0179] 시험관내 혈관신생 분석

[0180] 에를로티닙과 이것의 유도체의 항혈관신생 특성을 보기 위해, 이상적인 농도의 약물을 사용하여, 상기와 같이 A549 세포에 72시간 처리한 다음, 완전 배지를 무혈청 배지로 12시간 교체하였다. 이 무혈청 배지는 조건화 배지(conditioned media)라고 칭하며, 표준 프로토콜에 따라 80% 컨플루언시로 배양된 HMEC 세포에서 혈관신생을 유도하기 위해 사용하였다.

[0181] 생체내 실험:

[0182] 전술한 화합물의 nude 마우스 피하 폐 종양에 대한 효과

[0183] 방법

[0184] nude 마우스의 오른쪽 뒷다리 측면에 2×10^6 의 A549 세포를 이식하였다. 종양(>2mm)이 관찰되면, 마우스에 에를로티닙과 예를로티닙 용량의 1/10에 해당되는 농도의 전술한 화합물을 경구 또는 복막내 처리하였다. 논문 검색을 통해, 예를로티닙 100 mg/kg이 베이스라인 용량인 것으로 확인되었다. 본 발명의 선택 화합물들은 1/10 배의 농도(10-80ng/ml)에서 예를로티닙과 유사한 종양 증식 지연을 유발하였다.

[0185] 본 발명의 효과:

[0186] 1. 전술한 신규한 화합물들은 케피티닙 및 예를로티닙 등의 비-소 세포 폐암의 기존의 표준 치료제들 보다 성능이 우수하며, 폐암 치료법에 잠재적으로 이용가능하다.

[0187] 2. 전술한 신규한 화합물들은 또한 췌장암 등의 다른 암에 대해서도 효과가 있으며, 췌장암 치료에 잠재적인 이용가능성이 있다.

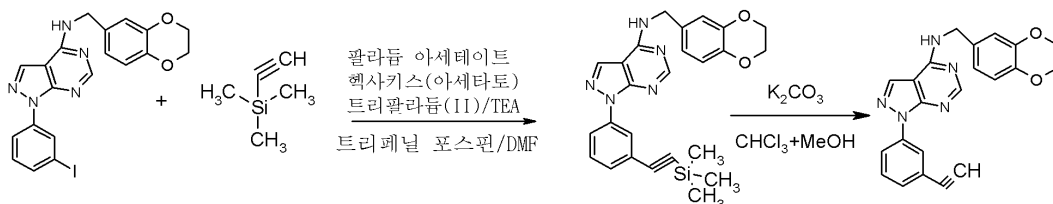
[0188] 3. 전술한 신규한 화합물들은 또한 식도암 및 구강암과 같은 다른 부위에 대해서도 효과가 있으며, 식도암 및 구강암 요법에 잠재적인 이용가능성이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0189] 본 발명은 하기 구체적인 실시예를 들어 보다 충분하게 설명될 것이나, 하기 실시예들이 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0190] 실험 방법

[0191] 실시예-1: (2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일 메틸)-[1-(3-에티닐-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민(화합물 번호 01)의 제조



[0192]

[0193] 화합물 번호: 25 화합물 번호: 13 화합물 번호: 1

[0194] 50 ml의 디메틸포름아미드를, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘텐서, 추가 깔대기 및 질소 가스 거품기가 연결된, 250 ml의 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 여기에, 10.0 g (20.60 mmol)의 (2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일 메틸)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]아민(화합물 번호 25), 14.50 g (0.146 mol)의 에티닐 트리메틸실란, 46.0 mg의 팔라듐 아세테이트 헥사키스(아세타토)트리팔라듐(II), 108.0 mg의 트리페닐 포스핀 및 20.6 ml의 트리에틸 아민을 충전하였다. 반응물 온도를 25-35℃로 30-45분간 유지시켰다. 반응물 온도는 80-85℃로 승온하였다. 반응물 온도를 4시간 동안 80-85℃로 유지시켰다. 반응물 온도를 50-55℃로 냉각시켜, 2시간 유지시켰다. 반응물 온도를 25-30℃로 냉각시켜, 밤새 교반하면서 유지시켰다. 진공 하에 용매를 완전히 증류 제거하였다. 존재하는 조산물 오일을 물 160 ml에 용해하고, 클로로포름 300 ml로 화합물을 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하였다. 소듐 설페이트를 여과하고, 소듐 설페이트를 클로로포름 50 ml로 행구었다. 진공 하에 클로로포름을 완전히 증류 제거하였다. 조산물 오일 9.50 g(화합물 번호 13)을 수득하였다. 화합물의 특성을 질량 분광분석기로 분석하였다[455 (M⁺)]. 9.0 g의 조산물 오일을 메탄올 85 ml 및 클로로포름 85 ml의 혼합물에 용해시켰다. 여기에, 11.30 g의 포타슘 카보네이트를 첨가하였다. 반응물 온도를 25-35℃에서 14시간 유지시켰다. 진공 하에 용매를 완전히 증류시켰다. 그 결과 조산물 오일 7.50 g이 수득되었다. 조산물 오일을, 이동상으로서 헥산 및 에틸 아세테이트 혼합물을 이용한 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 정제하였다. 산물 3.60 g (수율: 이론상 45.70%)이 수득되었다.

[0195] 용융점: 161.0℃

[0196] 스펙트럼 데이터:

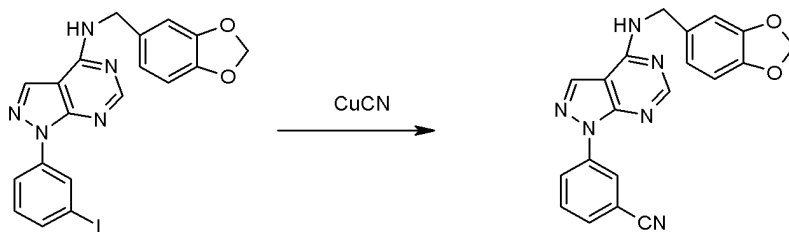
[0197] FT-IR (KBr) (cm^{-1}): 3365, 3270, 3209, 3085, 3002, 2937, 2872, 2099, 1591, 1575, 1534, 1506, 1491, 1428, 1347, 1232, 1204, 1100, 1064, 788, 724.

[0198] 400 MHz ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 수치 (ppm): 4.19 (s) $^{\text{C}=\text{CH}}$ (1H), 4.30 (s) 2 (CH₂) (4H), 4.63-4.64 (d) (CH₂) (2H), 6.79-6.86(m) Ar-3H, 7.42- 7.55(d&t) Ar-4H, 8.22-8.24 (d), CH (1H), 8.38- 8.43 (t) CH (1H), 8.89 (broad) (NH) (1H).

[0199] ^{13}C NMR: δ 수치 (ppm): 42.78(1C), 63.97(1C), 64.03(1C), 81.35(1C), 82.87(1C), 101.86(1C), 116.29(1C), 116.89(1C), 120.45(1C), 120.73(1C), 122.43(1C), 123.02(1C), 129.05(1C), 131.83(1C), 134.14(1C), 139.11(2C), 142.45(1C), 143.16(1C), 153.8(1C), 156.30(1C), 156.63(1C).

[0200] MS: 383.2[M], 382.2 [M-1]

[0201] 실시예 - 2: 3-{4-[(벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸)-아미노]-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일}-벤조니트릴(화합물 번호 42)의 제조



[0202]

[0203] 화합물 번호: 30

화합물 번호: 42

[0204] 10 ml의 디메틸포름아미드와 1.0 g(2.12 mmol)의 벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민(화합물 번호 30)을, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘덴서, 추가 깔대기 및 질소 가스 거품기가 연결된, 100 ml의 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 여기에, 0.57 g (6.40 mmol)의 구리 시아나이드를 충전하였다. 반응물을 환류 온도로 가열하였다. 이를 환류 온도에서 4시간 유지하였다. 반응물 온도를 25-30 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 여기에, 1.0 ml의 암모니아 수용액을 첨가하였다. 이를 15분간 교반하였다. 여기에 물 100.0 ml을 첨가하였다. 반응물을 15분간 교반하였다. 산물을 에틸아세테이트 50 ml로 추출하고, 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 에틸아세테이트를 진공 하에 완전히 증류 제거하였다. 조산물 오일은, 이소프로필 에테르 5 ml을 첨가하여 결정화하였다. 화합물 500.0 mg(수율 - 50%, 이론상)이 수득되었다.

[0205] 스펙트럼 데이터:

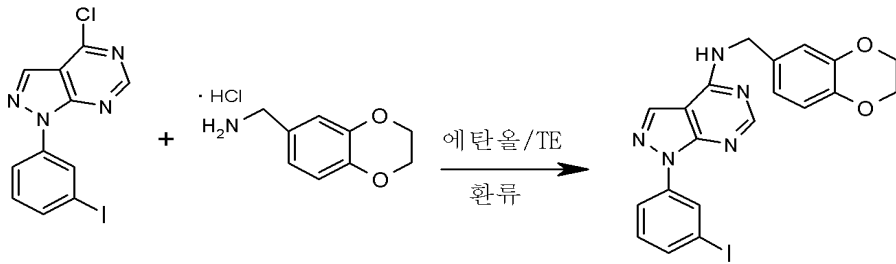
[0206] FT-IR (K Br) (cm^{-1}): 3383,3361, 3091, 2912, 2226, 1619, 1594, 1579,

[0207] 1492, 1435, 1318, 1037, 985, 784, 672

[0208] MS: 372.3[M+2], 371.2 [M+1]

[0209]

[0210] 실시예 - 3: (2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일 메틸)-[1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일] 아민(화합물 번호 25)의 제조



[0211]

[0212] 화합물 번호: 76

화합물 번호: 25

[0213] 31.0 ml의 에탄올과 3.0 g (8.41 mmol)의 4-클로로-1-(3-요오도-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (화합물 번호 76)을, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘덴서 및 추가 깔대기가 연결된 100 ml의 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 2.90 g (14.40 mmol)의 2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일-메틸아민 하이드로클로라이드를 교반하면서 25-30℃에서 충전하였다. 반응물을 15-20분간 25-30℃에서 교반하였다. 여기에, 30.0 g (0.20 mol)의 트리에틸 아민을 반응물의 온도를 25-30℃로 30-45분간 유지하면서 서서히 첨가하였다. 반응물의 온도를 30-45분간 25-30℃로 유지하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 5시간 동안 환류 온도로 유지하였다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각시켰다. 반응물의 온도를 60-90분간 25-30℃로 유지하였다. 반응물의 온도를 0-5℃로 냉각하였다. 반응물의 온도를 90-12분간 0-5℃로 유지하였다. 고형물을 여과하여 이를 냉각시킨 에탄올 10.0 ml로 행구었다. 화합물을 60-65℃에서 진공 하에 건조하였다. 건조 중량 2.80 g(수율 - 68.62 %, 이론상)이 수득되었다.

[0214] HPLC에 의한 순도 - 99.85%.

[0215] 용융점: 197.9℃.

[0216] 스펙트럼 데이터:

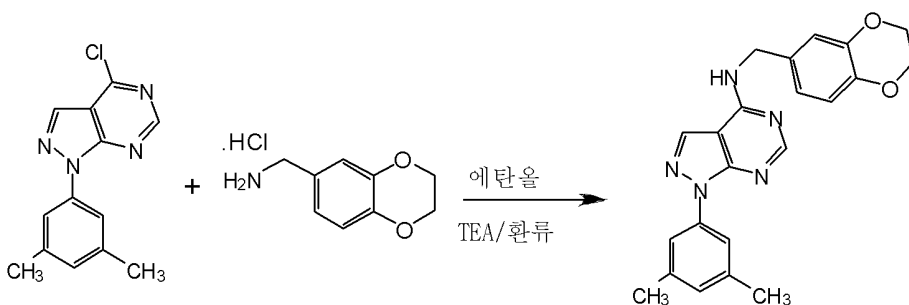
[0217] FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3426, 3193, 3099, 2969, 2926, 1602, 1578, 1509, 1472, 1102, 1067, 938, 676, 633

[0218] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6) δ 수치 (ppm): 4.20 (s) 2-CH₂ (4H), 4.63-4.65 (d) CH₂ (2H), 6.79-6.86 (m) Ar-Ha,Hb,Hc(3H), 7.31-7.35 (t) Ar-Hd (1H), 7.67-7.69 (d) Ar-He,Hf,Hg (3H), 8.24-8.26 (d) Ar-Hh (1H), 8.41-8.47 (d) Ar-Hi (1H), 8.85 (s) NH (1H)

[0219] ¹³ C NMR: δ 수치 (ppm): 42.74(1C), 63.98(2C), 94.44(1C), 101.81(1C), 116.23(1C), 116.81(1C), 119.41(1C), 120.39(1C), 128.28(1C) 130.99(1C), 131.74(1C), 134.19(1C), 134.40(1C), 139.93(1C), 142.41(1C), 143.11(2C), 153.04(1C), 156.24(1C), 156.60(1C).

[0220] MS: 486.4[M+1]

[0221] 실시예 - 4: (2,3-디하이드로 -벤조 [1,4] 디옥신-6-일 메틸)-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민 (화합물 번호 49)의 제조



[0222]

[0223] 화합물 번호: 79

화합물 번호: 49

[0224] 350.0 ml의 에탄올과 25.0g (0.096 mol)의 4-클로로-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘(화합물

하고 아세톤 150.0 ml로 행구었다. 화합물을 65-70℃에서 높은 진공 하에 건조하였다. 30.0 g의 건조된 화합물이 수득되었다(수율 - 91.46%)

[0234]

HPLC에 의한 순도 -99.80%.

[0235]

용융점 244.1℃ - 244.3℃

[0236]

스펙트럼 데이터:

[0237]

FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3424, 3227, 3094, 3052, 2978, 2878, 2746, 1665, 1596, 1561, 1508, 1471, 1435, 1352, 1260, 1239, 1150, 985,917, 885, 827, 778, 684, 646

[0238]

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6) δ 수치 (ppm): 2.49 s (2CH₃), 4.20 s (2 CH₂), 4.65 d (CH₂), 6.80-6.84Ar Ha, Hb, Hc m (3H), 6.85-6.89Ar Hd, He, Hf s (3H), 6.99Hg s (1H), 7.77Hh s (1H), 8.44 NH t (1H), 9.10 broad (HCl)

[0239]

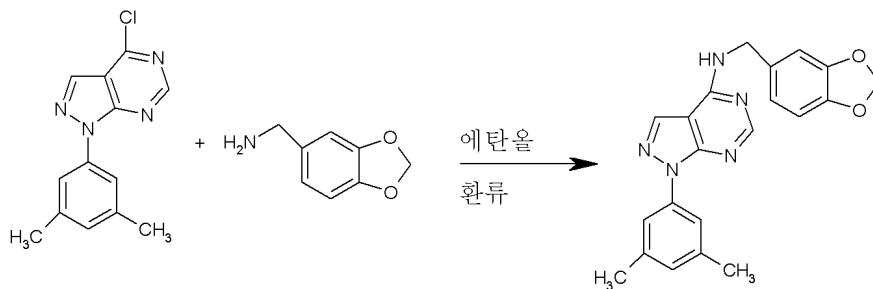
¹³ C NMR: δ 수치 (ppm): 20.98(2C), 44.25(1C), 64.05(2C), 101.46(1C), 116.78(1C), 117.01(1C), 119.28(2C), 120.89(1C), 128.60(1C), 129.72(1C), 135.30(1C), 137.84(2C), 138.51(1C), 142.90(1C), 143.24(1C), 150.74(1C).

[0240]

MS: 425.3[M+2], 424.3[M+1], 422.3[M-1], 387.4[M-HCl]

[0241]

실시예-5: 벤조 [1,3] 디옥솔-5-일 메틸-[1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-아민 (화합물 번호 50)의 제조



[0242]

화합물 번호: 79

화합물 번호: 50

[0243]

화합물 번호: 79

화합물 번호: 50

[0244]

40.0 ml의 에탄올과 2.0g (7.74 mmol)의 4-클로로-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (화합물 번호 79)을, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘텐서 및 추가 깔대기가 연결된 250 ml의 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 여기에, 2.33g (15.40 mmol)의 (3,5-메틸렌디옥시)벤질아민을 교반하면서 25-30℃에서 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 6시간 분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하였다. 반응물의 온도를 25-30℃에서 60분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 0-5℃로 냉각하였다. 반응물의 온도를 0-5℃에서 60분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고, 차가운 에탄올 10.0 ml로 행구었다. 화합물을 60-65℃에서 진공 하에 건조하였다. 화합물의 건조 중량: 2.20g (수율 - 76.38%).

[0245]

용융점: 150.2℃

[0246]

HPLC에 의한 순도 - 99.79%.

[0247]

스펙트럼 데이터:

[0248]

FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3423, 3233, 3149, 3101, 3006, 2891, 1593, 1542, 1501, 1485, 1437, 1364, 1340, 1316, 1278, 1238, 1128, 1096, 1072, 1041, 946,929, 846, 829, 809, 791, 703, 687,635, 434

[0249]

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6) δ 수치 (ppm): 2.35 s (2CH₃), 4.64 d(CH₂),5.79 s (CH₂) 6.86 sAr Ha,Hb(2H), 6.94-6.97 d Hc d(1H), 7.81sAr Hd,He,Hf s (3H), 8.38-8.39 (d) Hg, Hh (2H), ,NH t(1H)

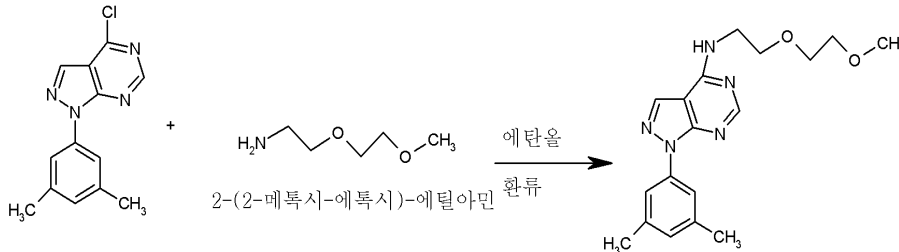
[0250]

¹³ C NMR: δ 수치 (ppm): 21.02(1C), 43.09(1C), 64.04(1C), 100.82(1C), 101.72(1C), 108.05(1C),

108.12(2C), 118.31(1C), 120.74(1C), 127.44(2C), 132.78(1C), 133.36(1C), 138.19(1C), 138.86(1C), 146.24(1C), 147.28(1C), 152.77(1C), 156.30(1C), 156.37(1C)

[0251] MS: 374.0[M+1]

[0252] 실시예 - 6: [1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-일]-[2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-아민 (화합물 번호 51)의 제조.



[0253]

[0254] 화합물 번호: 79

화합물 번호: 51

[0255] 60.0 ml의 에탄올과 10.0g (0.038 mol)의 4-클로로-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (화합물 번호 79)을, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘덴서 및 추가 깔대기가 연결된 250 ml 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 여기에, 22.40g (0.18 mol)의 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸 아민을 25-30°C에서 교반하면서 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 5시간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30°C로 냉각하였다. 반응물의 온도를 25-30°C에서 60분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 0-5°C로 냉각하였다. 반응물의 온도를 0-5°C에서 60분간 유지시켰다. 고형물이 형성되지 않았다. 진공 하에 에탄올을 완전히 증류 제거하였다. 조산물 오일형의 산물이 수득되었다. 오일형의 산물을 45 ml의 아세토니트릴에 용해하였다. 여기에, 300.0 ml의 이소프로필 에테르를 첨가하였다. 고형물이 형성되었다. 고형물을 여과하고 고형물을 50.0 ml의 이소프로필 에테르로 헹구었다. 화합물을 60-65°C에서 진공 하에 건조하였다. 화합물의 건조 중량: 7.50g (수율 - 56.80 %).

[0256] 용융점: 90.4°C

[0257] HPLC에 의한 순도는 99.76%이다.

[0258] 스펙트럼 데이터:

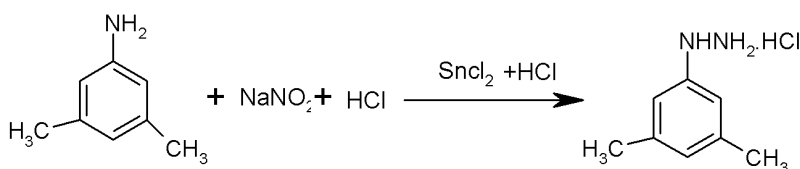
[0259] FT-IR (K Br) (cm^{-1}): 3537, 3362, 3265, 3132, 3050, 3012, 2915, 2883, 2872, 1627, 1602, 1568, 1528, 1479, 1389, 1201, 1166, 1134, 980, 929, 886, 684

[0260] 400 MHz ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 수치 (ppm): 2.35 s (2 CH₃), 3.22 s (O-CH₃), 3.31 d(O-CH₂-CH₂), 3.43-3.56 t (NH-CH₂), 3.61-3.69 t (O-CH₂), 6.96 s (Ar-Ha,Hb), 7.80 s (Ar-Hc), 8.37 s (Hd), 8.38 t (NH), 8.54 d (He).

[0261] ^{13}C NMR: δ 수치 (ppm): 21.03(2C), 40.01(1C), 57.99(1C), 68.79(1C), 69.48(1C), 71.21(1C), 101.76(1C), 118.29(2C), 127.44(1C), 133.40(1C), 138.21(2C), 138.87(1C), 152.72(1C), 156.33(1C), 156.54(1C).

[0262] MS: 342[M+1]

[0263] 실시예 - 7a: 3,5-디메틸 페닐 하이dra진 하이드로클로라이드의 제조



[0264]

[0265] 2220.0 ml의 염산을, 기계 교반기, 온도 측정기 소켓 및 콘덴서가 연결된 5.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 200.0 g (1.65 mol)의 3,5-디메틸 아닐린을 25-35℃에서 충전하였다. 반응물을 20분간 교반하였다. 반응물을 -5 내지 0℃로 냉각시켰다. 소듐 니트라이트 용액[120.0g (1.74 mol)의 소듐 니트라이트를 1060.0 ml의 DM 물에 용해하고, 0-5℃로 냉각시킨 용액]을 디메틸 아닐린에 60-90분간 -5℃ 내지 0℃에서 첨가하였다. 반응물의 온도를 -5℃ 내지 0℃에서 60-75분간 유지시켰다. 740.0 ml의 염산을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 10.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 746.0 g의 염화주석·2H₂O(3.30 mol)을 충전하였다. 반응물을 30-45분간 25-35℃에서 교반하였다. 반응물의 온도를 -5℃ 내지 0℃로 냉각하였다. 디아조화된 용액을 염화주석 용액에 -5℃ 내지 0℃에서 150 내지 180분간 서서히 첨가하였다. 반응물의 온도를 -5℃ 내지 0℃에서 30-45분간 유지하였다. 반응물의 온도를 25-35℃로 승온하였다. 반응물의 온도를 25-35℃에서 90-120분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 200.0 ml의 물로 행구었다. 화합물을 55-60℃에서 진공 하에 건조하였다. 1000.0 ml의 에탄올과 조산물 화합물을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 30-45분간 유지시켰다. 20.0 g의 카본을 충전하고, 반응물의 온도를 환류 온도에서 30-45분간 유지시켰다. 카본을 여과하여, 200.0 ml의 에탄올로 행구었다. 여과물을 플라스크에 모았다. 반응물의 온도가 60℃를 넘지 않는 온도에서 진공 하에 에탄올을 완전히 증류 제거하였다. 반응물의 온도를 25℃ 내지 35℃로 냉각하고, 진공을 해제하였다. 800.0 ml의 이소프로필 에테르를 충전하였다. 반응물의 온도를 25-35℃에서 45-60분간 유지시키고, 반응물의 온도를 0 - 5℃로 냉각하였다. 반응물의 온도를 0 내지 5℃에서 45-60분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 200.0 ml의 이소프로필 에테르로 행구었다. 화합물을 45-50℃에서 질량이 일정해 질 때까지 진공 하에 건조하였다. 화합물의 건조 중량: 243.0 g (수율 85.22%). HPLC에 의한 순도: 99.6%, HPLC에 따른 3,5-디메틸 함량은 0.13%이다.

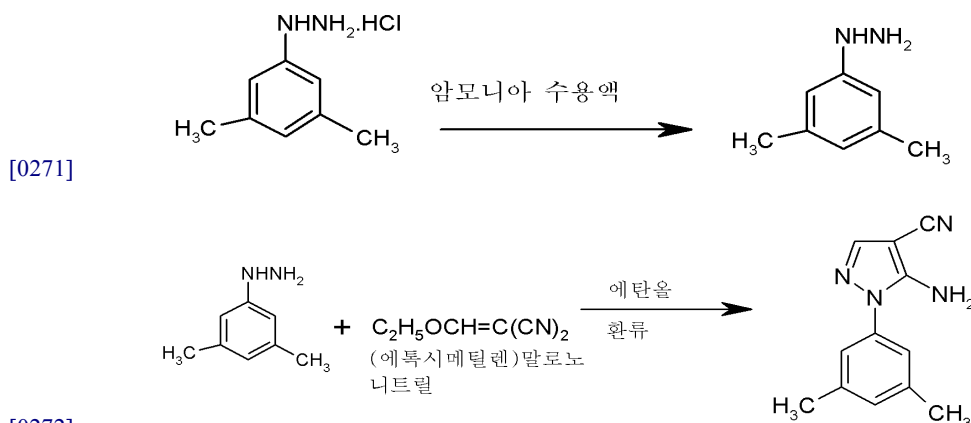
[0266] 스펙트럼 데이터: FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3237, 3118, 3008, 2919, 2662, 1608, 1588, 1577, 1533, 1518, 1308, 1276, 1159, 1061, 684, cm⁻¹.

[0267] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 수치 (ppm): 2.20 s (2-CH₃), 2.49 s (NH₂), 6.58 s (Ar- Ha, Hb, Hc. 8.10 broad (NH), 10.09 broad (HC1).

[0268] ¹³C NMR δ 수치: 21.11(2C), 112.33(2C), 123.02(1C), 137.98(2C), 145.56(1C).

[0269] 질량: 137.26 [M]+1, -HC1, 121.20 [M-NH2]

[0270] 실시예-7b: 5-아미노-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로-4-카르보니트릴의 제조



물 1000.0 ml을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 5.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 여기에, 240.0 g (1.40 mol) 3,5-디메틸 페닐 하이드라진 하이드로클로라이드를 넣었다. 반응물의 pH를 암모니아 수용액으로 25-30℃에서 9.75 ± 0.25로 조절하였다. 반응물의 온도를 25-30℃에서 30-45분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30℃에서 45-60분간 유지시키고, 화합물을 메틸렌 클로라이드 3 x 500.0 ml로 추출하였다. 유기층을, 수분 함량 0.2 %w/v 이하가 되도록, 소듐 설페이트로 건조하였다. 소듐 설페이트를 여과하고, 소듐 설페이트를 250.0 ml의 메틸렌 클로라이드로 행구었다. 여과물을 플라스크에 모아, 50℃ 미만의 온도에서 진공

하에 메틸렌 클로라이드를 완전히 증류 제거하였다. 마지막으로, 메틸렌 클로라이드 미량도 완전하게 제거하기 위해 50℃ 이하의 반응물 온도에서 높은 진공을 적용하였다. 반응물을 25-30℃로 냉각하고, 진공을 해제하였다. 여기에, 150.0 ml의 헥산을 충전하였다. 반응물의 온도를 25-30℃에서 45-60분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 50.0 ml의 헥산으로 행구었다. 화합물을 25-30℃에서 진공 하에 5-6시간 건조하고, 건조 화합물의 중량을 측정하였다. 화합물의 건조 중량: 121.0g. 725 ml의 에탄올(무수)과 121.0 g(0.89 mol)의 3,5-디메틸 페닐하이드라진을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 질소 대기하에 충전하였다. 여기에, 109.0 g(0.89 mol)의 에톡시메틸렌말로노니트릴을 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 90-120분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 10-15℃로 냉각하였다. 반응물의 온도를 10-15℃에서 90-120분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 125 ml의 이소프로필 에테르로 행구었다. 화합물을 45-50℃에서 질량이 일정해 질 때까지 진공 하에 건조하였다.

[0274] 화합물의 건조 중량: 161.5 g (수율: 54.83%).

[0275] HPLC에 의한 순도는 99.91%이다.

[0276] 스펙트럼 데이터:

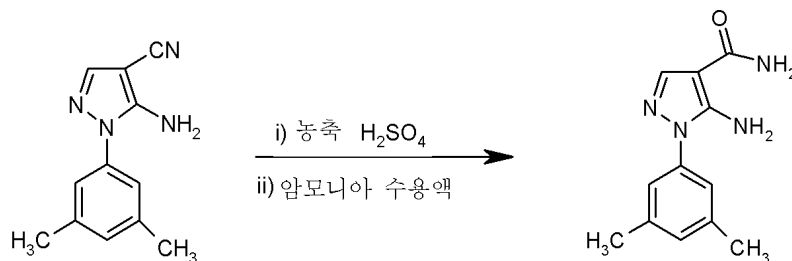
[0277] FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3406, 3340, 3237, 3015, 2921, 2210, 1647, 1616, 1601, 1567, 1375, 650

[0278] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6): δ 수치 (ppm): 2.39 s (2CH₃), 6.64 s (NH₂), 7.04,7.07 d (Ar-Ha, Hb, Hc), 7.74 s (Hd)

[0279] ¹³C NMR: δ 수치 (ppm): 20.77(2C), 73.26(1C), 114.86(1C), 121.65(2C), 129.22(1C), 137.25(2C), 138.81(1C), 141.39(1C), 151.0(1C)

[0280] MS: 213.26, 186.28

[0281] 실시예 - 7c: 5-아미노-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸-4-카르복시산아미드(화합물 번호: 77)의 제조



[0282]

[0283] 화합물 번호: 77

[0284] 780.0 g의 농축 황산을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 1.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 질소 대기 하에 충전하였다. 반응물을 10-15℃로 냉각하였다. 여기에, 92.0 g (0.44 mol)의 5-아미노-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸-4-카르보니트릴을 120-150분에 걸쳐 10-15℃에서 서서히 부분씩 첨가하였다. 반응물의 온도를 10-15℃에서 30-45분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30℃로 승온하고, 반응물의 온도를 25-30℃에서 90-120분간 유지시켰다. 3.50 kg의 분쇄 얼음을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 10.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응물의 용액을 교반하면서 분쇄된 얼음에 서서히 첨가하고, 반응물의 온도는 10℃가 넘지 않게 하였다. 반응물의 온도를 5-10℃에서 60-90분간 유지시키고, 반응물의 pH를 암모니아 수용액을 이용하여 반응물의 온도가 40℃를 넘지 않는 온도에서 9.75 ± 0.25로 조절하였다. 반응물의 온도를 30-40℃에서 90-120분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 물 100.0 ml로 행구었다. 화합물을 55-60℃에서 진공 하에 건조하였다. 수득되는 화합물의 건조 중량: 95.0 g (수율 97.30%)

[0285] HPLC에 의한 순도는 99.60%이다.

[0286] 스펙트럼 데이터:

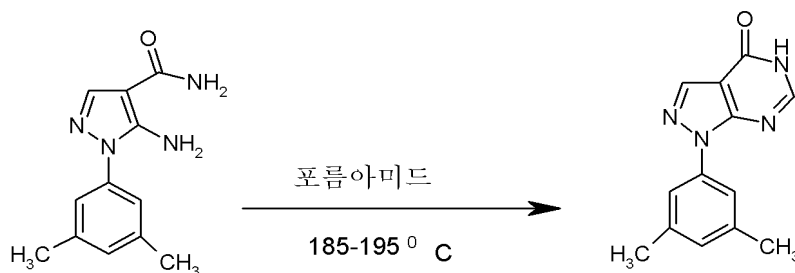
[0287] FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3425, 3339, 3257, 3190, 3112, 3010, 2918, 1654, 1605, 1555, 1465, 1333, 961, 889, 689, 632

[0288] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6): δ 수치 (ppm): 2.32-2.49 s (2 CH₃), 6.30 s ((NH₂), 6.98 d [3H(Ar-Ha, Hb, Hc)], 7.14 broad (C=O-NH₂), 7.85 d (1H)

[0289] ¹³C NMR: δ 수치 (ppm): 20.87(2C), 97.31(1C), 120.71(1C), 120.40(2C), 138.09(1C), 138.62(2C), 138.75(1C), 149.15(1C), 166.21(1C)

[0290] MS: 231.28[M+1], 216.28 [M-NH₂]

[0291] 실시예-7d: 1-(3,5-디메틸-페닐)-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온(화합물 번호: 78)의 제조



[0292]

[0293] 화합물 번호: 77

화합물 번호: 78

[0294] 300.0 g의 포름아미드를, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 질소 대기 하에 충전하였다. 여기에, 90.0 g (0.39 mol)의 5-아미노-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸-4-카르복시산아미드(화합물 번호 77)을 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다(185-195°C). 반응물의 온도를 환류 온도에서 60-90분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 140-150°C로 냉각하였다. 물 900.0 ml을 반응물의 온도를 80-150°C로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 반응물의 온도를 80-90°C에서 45-60분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30°C로 냉각하였다. 반응물의 온도를 25-30°C에서 90-120분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 물 150.0 ml로 행구었다. DM 물 500.0 ml과 젖은 조산물 화합물을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구의 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 75-90분간 유지시키고, 반응물의 온도를 25-30°C로 냉각하였다. 반응물의 온도를 25-30°C에서 90-120분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 물 100.0 ml로 행구었다. 화합물을 60-65°C에서 진공 하에 건조하였다. 화합물의 건조 중량: 65.0 g (수율 69.21%).

[0295] HPLC에 의한 순도 - 99.47%.

[0296] 스펙트럼 데이터:

[0297] FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3156, 3112, 3015, 2950, 2876, 1708, 1615, 1591, 1529, 1474, 1136, 1097, 839, 827, 780, 711, 679, 641, 627

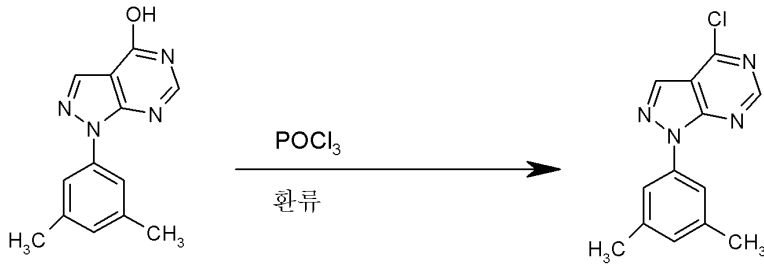
[0298] 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d 6) δ 수치 (ppm): 2.34 s (CH₃), 2.49 s (CH₃), 7.03 s [Ar-Ha, Hb (2H), 7.64 s [Ar-Hc (1H)] 8.19 s (1H), 8.29 s (1H), 12.20 broad (NH)

[0299] ¹³C NMR: δ 수치 (ppm): 20.91(2C), 107.46(1C), 119.38(2C), 128.40(1C), 135.63(2C), 138.32(2C), 148.59(1C), 151.69(1C), 157.14(1C)

[0300] MS: 241.26[M+1]

[0301]

[0302] 실시예 - 7e: 4-클로로-1-(3,5-디메틸-페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 (화합물 번호: 79)의 제조



[0303]

[0304]

화합물 번호: 78

화합물 번호: 79

[0305]

650.0 g의 포스포러스 (V) 옥시클로라이드(POCl₃)를, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘텐서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 질소 대기하에 충전하였다. 여기에, 60.0 g (0.25 mol)의 1-(3,5-디메틸-페닐)-1,5-디하이드로-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온 (화합물 번호 78)을 충전하였다. 반응물의 온도를 환류 온도(105-108 °C)로 승온하였다. 반응물의 온도를 환류 온도에서 8-9시간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30°C로 냉각하고, 600.0 ml의 클로로포름을 충전하였다. 반응물의 온도를 30-45분간 25-30°C로 유지하였다. 2.0 kg의 분쇄 얼음을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘텐서가 연결된 5.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응물의 온도를 10°C 이하로 유지하면서, 상기 반응물을 서서히 첨가하였다. 반응물의 온도를 0-10°C에서 30-45분간 유지시켰다. 반응물의 온도를 25-30°C로 승온하였다. 여기에, 클로로포름 600.0 ml을 충전하였다. 반응물의 온도를 30-45분간 25-30°C로 유지하고 20-30분간 정치시켰다. 하층의 유기층을 분리한다. 유기층을 수분량 0.20%w/v 이하가 되도록 소듐 설페이트로 건조하였다. 여기에, 카본 15.0 g을 충전하였다. 반응물의 온도를 45-50°C로 승온하였다. 반응물의 온도를 45-50°C에서 30-45분간 유지시켰다. 카본과 소듐 설페이트를 하이플로우 베드로 여과하고, 클로로포름 300.0 ml로 행구었다. 여과물을 플라스크에 모았다. 클로로포름을 반응물 온도가 60°C를 넘지 않는 온도에서 진공 하에 완전히 증류시켰다. 마지막으로, 반응물의 온도가 60°C를 넘지 않는 온도에서 미량의 클로로포름을 제거하기 위해 고압의 진공을 가하였다. 반응물의 온도를 25-30°C로 냉각하고, 진공을 해체하였다. 250.0 ml의 이소프로필 에테르를 충전하였다. 반응물의 온도를 25-30°C에서 45-60분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고, 고형물을 50.0 ml의 이소프로필 에테르로 행구었다. 화합물을 55-60°C에서 진공 하에 건조하였다. 화합물의 건조 중량: 56.0 g (수율 86.6%).

[0306]

HPLC에 따른 산물의 순도 - 99.79%.

[0307]

스펙트럼 데이터:

[0308]

FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3096, 2952, 2913, 2854, 1614, 1605, 1589, 1546, 1481, 1426, 13791351, 1274, 1261, 1225, 848, 640,

[0309]

400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 수치 (ppm): 2.36 s (CH₃), 2.49 s (CH₃), 7.05 s [Ar-Ha, Hb (2H)], 7.73 s [Ar-Hc (1H)], 8.69 s (1H), 8.95 s (1H)

[0310]

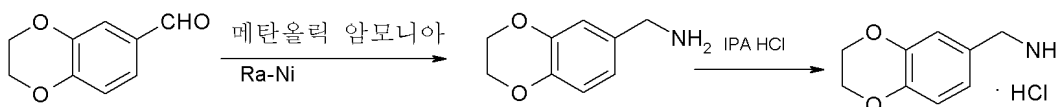
¹³C NMR: δ 수치 (ppm): 20.97(2C), 114.47(1C), 118.62(2C), 128.56(1C), 133.52(2C), 137.70(1C), 138.56(1C), 152.33(1C), 154.0(1C), 155.2(1C)

[0311]

MS: 259.26[M+1], 223.28[M-C1]

[0312]

실시예 - 8: 2,3-디하이드로-벤조 [1,4] 디옥신-6-일-메틸아민 하이드로클로라이드의 제조



[0313]

[0314]

242.0g의 메탄올릭 암모니아[화학 분석에 의해 100 %w/w][주의: 화학 분석에서: 23.0%w/w, 부피 1350.0 ml] 및 30.0 g (0.183 mol)의 1,4-벤조디옥산-6-카르복스알데하이드를, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘텐서가 연결

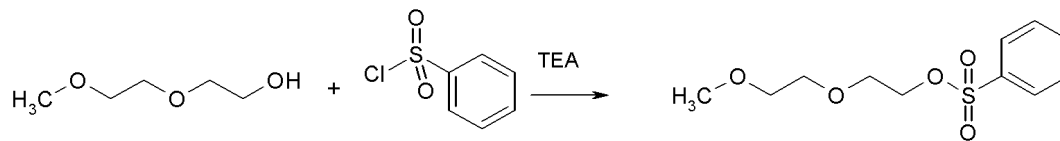
된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 20-30℃에서 충전하였다. 반응물을 20-30℃에서 20-30분간 교반하였다. 용액이 투명해진 후, 반응물을 20-30℃에서 2.0 L 수소화 조(Kettle)에 넣었다. 30.0 g의 레이니 니켈(메탄올로 건조)을 질소 대기 하에 충전하였다. 수소화 조를 수소화 장치에 장착하였다. 수소 가스를 서서히 분출함으로써 수소화 조에 질소 대기를 제거하였다. 수소 가스를 진동하에 수소화 조에 50-55 psi로 투입하였다. 수소 가스의 소비가 정지될 때까지 수소 가스의 압력(50-55 psi)을 유지하였다. 반응물의 온도를 40-45℃로 승온하였다. 이후, 수소 가스 소모는 45-50℃에서 정지되었다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하였다. 수소 가스 소모가 정지될 때까지(약 90-120분), 수소 가스의 압력을 50-55 psi로 유지하였다. 레이니 니켈을 질소 대기 하에 하이플로우 베드를 통해 여과하였다. 레이니 니켈을 질소 대기 하에 메탄올 300.0 ml로 행구었다. 여과물을 플라스크에 모았다. 메탄올을 반응물의 온도가 55℃를 넘지 않는 온도에서 진공 하에 완전히 증류하였다. 반응물의 온도를 40-45℃로 냉각하고, 진공을 해제하였다. 이소프로필 알코올 50.0 ml를 첨가하였다. 반응물의 pH를 IPA HCl로 0.5 ± 0.25로 조절하였다. 반응물을 교반하면서 25-30℃에서 60-90분간 유지시켰다. 고형물을 여과하고 고형물을 이소프로필 알코올 20.0 ml로 행구었다. 화합물을 40 ± 5℃에서 진공 하에 건조하였다. 건조 화합물 중량: 31.0 g (수율: 84.1%).

[0315] 스펙트럼 데이터:

[0316] FT-IR (K Br) (cm⁻¹): 3447.6, 2977.6, 2870.0, 1594.5, 1506.6, 1474.0, 1285.8, 1077.7, 1051.735.2, 617.9, 472.0

[0317] MS: 202.6 [M+1]

[0318] 실시예 - 9: 벤젠 설펜산 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸 에스테르 (화합물 번호:83)의 제조



[0319]

[0320]

화합물 번호:83

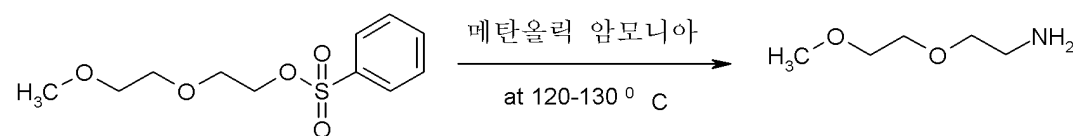
[0321] 100 g (0.832 mol)의 디에틸렌 글리콜메틸에테르와 600.0 ml의 메틸렌클로라이드를, 기계 교반기, 온도계 소켓, 콘덴서 및 추가 깔때기가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 충전하였다. 반응물의 온도를 -5℃ 내지 0℃로 냉각하고, 210.0 g(2.07 mol)의 트리에틸아민을 충전하였다. 147.0 g의 벤젠설포닐클로라이드를 반응물을 온도를 -5 내지 0℃로 유지하면서 첨가하였다. 반응물의 온도를 25 내지 30℃로 승온하고, 2시간 유지하였다. 반응물을 400.0 ml의 메틸렌클로라이드로 희석하고, 반응물의 온도를 -5℃ 내지 0℃로 냉각하였다. 물 500.0 ml를 첨가하고, 반응물의 온도를 25 내지 30℃로 승온한 다음 30분간 유지하였다. 유기층을 분리하여, 유기층을 10% 소듐 바이카보네이트 용액으로 2 X 500.0 ml 행구었다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 진공 하에 메틸렌클로라이드를 완전히 증류하였다. 수득한 조산물 오일의 중량은 183.0 g (수율: 84.4%)이었다.

[0322] 스펙트럼 데이터:

[0323] FT-IR (neat)(cm⁻¹): 3066.4, 2882.1, 2824.4, 1586.1, 1448.9, 1359.2, 1187.3, 923.7, 849.9, 793.0, 689.6

[0324] MS: 261.3 [M+1]

[0325] 실시예 - 10: 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸아민(화합물 번호: 84)의 제조



[0326]

[0327]

화합물 번호: 83

화합물 번호: 84

[0328] 180.0 g (0.69 mol)의 벤젠 설펜산 2-(2-메톡시-에톡시)-에틸 에스테르(화합물 번호 79)와 600.0 ml의 메탄올

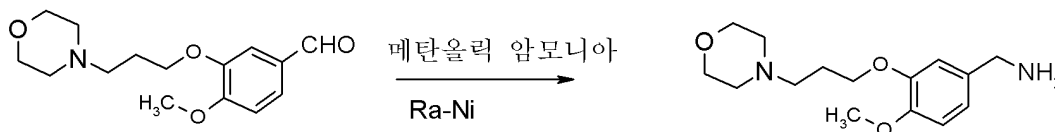
릭 암모니아를 1.0 L 압력이 적용된 밀폐조에 충전하였다. 반응물을 밀폐된 조건 하에 120-130℃로 가열하였다. 반응물의 온도를 4시간 동안 120-130℃로 유지하였다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하고, 메탄올을 진공 하에 완전히 증류하였다. 남아있는 반응물을 물 75.0 ml로 희석하고, 반응물의 pH를 진한 염산 5.0 ml로 1 내지 2로 조절하였다. 반응물을 메틸렌 클로라이드 200.0 ml로 행구었다. 다시 수층의 pH를 암모니아 수용액 130.0 ml로 9 내지 10으로 조절하였다. 메틸렌 클로라이드 300.0 ml로 화합물을 추출하고, 유기층을 소듐 설페이트로 건조하였다. 메틸렌 클로라이드로 완전히 증류하고, 마지막으로 50℃ 이하에서 진공을 적용하였다. 조산물 오일 중량은 39.60 g (수율: 48.1%)이었다.

[0329] 스펙트럼 데이터:

[0330] FT-IR (neat)(cm⁻¹): 3369.7, 2876.4, 1584.8, 1457.2, 1354.2, 1304.3, 1245.3, 1029.7, 849.3, 578.2

[0331] MS: 120.1 [M+1]

[0332] 실시예 - 11: 4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤질아민(화합물 번호: 85)의 제조



[0333]

[0334] 화합물 번호: 85

[0335] 600.0 ml의 메탄올릭 암모니아[주의: 화학 분석에 따라: 25.0%w/w]와 33.0 g (0.118 mol)의 4-메톡시-3-(3-모르폴린-4-일-프로폭시)벤즈알데하이드를, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 20-30℃에서 충전하였다. 반응물을 20-30℃에서 20-30분간 교반하였다. 용액이 투명해지면, 반응물을 20-30℃에서, 2.0 L 수소화조에 충전하였다. 레이니 니켈(메탄올로 건조) 33.0 g을 질소 대기 하에 넣었다. 수소화조를 수소화 장치에 장착하였다. 수소화조에서 수소 가스를 서서히 주입함으로써 질소 분위기를 제거하였다. 수소 가스를 진동하면서 수소화조에 50-55 psi로 주입하였다. 수소 가스의 소모가 정지될 때까지, 수소 가스 압력(50-55 psi)을 유지하였다. 반응물의 온도를 40-45℃로 승온하였다. 이후, 수소 가스 소모가 45-50℃에서 정지되었다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하였다. 수소 가스의 소모가 정지될 때까지(약 90 내지 120분), 수소 가스 압력을 50-55 psi로 유지하였다. 반응물의 온도를 40-45℃로 승온하였다.

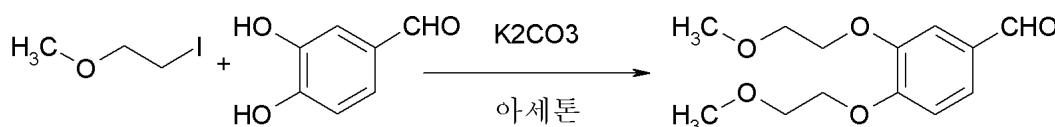
[0336] 레이니 니켈을 질소 대기 하에 하이플로우 베드를 통해 여과하였다. 레이니 니켈을 질소 대기 하에 메탄올 300.0 ml로 행구었다. 여과물을 플라스크에 모았다. 메탄올을 반응물의 온도가 55℃를 넘지 않는 온도에서 진공 하에 완전히 증류하였다. 반응물의 온도를 30-35℃로 냉각하고, 진공을 해제하였다. 수득되는 오일 반응물의 중량: 31.0 g (수율: 93.6%, 이론상).

[0337] 스펙트럼 데이터:

[0338] FT-IR (neat)(cm⁻¹): 3356.1, 2954.9, 2857.2, 1606.7, 1591.2, 1515.0, 1444.1, 1426.4, 1260.5, 1235.7, 1137.9, 1116.7, 1068.5, 1028.5, 863.0, 808.7, 653.7, 589.5

[0339] MS: 281.2 [M+1]

[0340] 실시예 - 12: 3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤즈알데하이드의 제조



[0341]

[0342] 80.0 g (0.57 mol)의 3,4-디하이드록시 벤즈알데하이드와 800.0 ml의 아세톤을, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘덴서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 25-30℃에서 충전하였다. 반응물을 20분간 교반하였다. 324.0 g(1.74 mol)의 1-요오도-2-메톡시-에탄과 240.0 g(1.70 mol)의 포타슘 카보네이트를 충전하였다. 반응

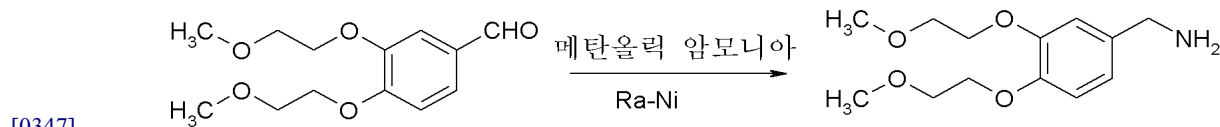
물을 환류 온도로 가열하였다. 반응물의 온도를 6시간 환류 온도로 유지하였다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하고, 무기 고형물을 여과하였다. 아세톤을 진공 하에 60℃ 이하로 완전히 증류하였다. 남아있는 반응물을 DM 수 400.0 ml로 희석하였다. 에틸아세이트 400.0 ml로 화합물을 추출하고, 유기층을 소듐 설페이트로 건조하였다. 에틸 아세이트를 진공 하에 완전히 증류하고, 마지막으로 60℃ 이하에서 고압 진공을 가하였다. 조산물 69.20 g(오일)이 수득되었다(수율: 47.0%, 이론상).

[0343] 스펙트럼 데이터:

[0344] FT-IR:3448.5, 2932.7, 2889.4, 2825.0, 1685.8, 1586.2, 1508.8, 1437.7, 1276.1, 11988.9, 1125.6, 1050.2, 810.4, 743.4, 653.6, 588.1.

[0345] MS: 255.4[M+1]

[0346] 실시예 - 13: 3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤질아민(화합물 번호: 86)의 제조



[0348] 화합물 번호: 86

[0349] 600.0 ml의 메탄올성 암모니아 [주의: 화학 분석에 따라 25.0%w/w]와 60.0 g (0.236 mol)의 3,4-bis-(2-메톡시-에톡시)-벤즈알데하이드를, 기계 교반기, 온도계 소켓 및 콘텐서가 연결된 2.0 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 20-30℃에서 충전하였다. 반응물을 20-30℃에서 20-30분간 교반하였다. 그 후, 용액이 투명해졌다. 반응물을, 2.0 L 수소화조에 20-30℃에서 충전하였다. 33.0 g의 레이니 니켈(메탄올로 건조)을 질소 대기하에 충전하였다. 수소화조를 수소화 장치에 장착하였다. 수소화조에 수소 가스를 서서히 주입하여 질소 분위기를 제거하였다. 수소 가스를 진동 하에 수소화조에 최대 50-55 psi에서 투입하였다. 수소 가스의 소모가 정지될 때까지 수소 가스 압력(50-55 psi)을 유지하였다. 반응물의 온도를 40-45℃로 승온하였다. 수소 가스의 소모는 45-50℃에서 정지되었다. 반응물의 온도를 25-30℃로 냉각하였다. 수소 가스의 소모가 정지될 때까지 (약 90-120분), 수소 가스 압력을 50-55 psi로 유지하였다. 레이니 니켈을 하이플로우 비드에서 질소 대기하에 충전하였다. 레이니 니켈을 메탄올 300.0 ml로 질소 대기 하에서 행구었다. 여과물을 플라스크에 모았다. 반응물의 온도가 55℃를 넘지 않는 온도에서 진공하에 메탄올을 완전히 증류하였다. 반응물의 온도를 30-35℃로 냉각하고, 진공을 해제하였다. 수득되는 오일성 물질의 중량 52.0 g (수율: 86.3%).

[0350] 스펙트럼 데이터:

[0351] 질량 스펙트럼: 256.3[M+1]

[0352] 화합물 번호 1 내지 12의, 1-(3-에틸닐 페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체들의 유사체 화합물을 실시예 1에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 16

[0353]

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
01	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂	383.0	383.4 [M]	382.4 [M-1]
02	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	337.0	337.3 [M]	336.3 [M-1]
03	C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃	498.0	498.5 [M]	497.5 [M-1]
04	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₂	385.0	385.4 [M]	384.4 [M-1]
05	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₄	473.0	473.5 [M]	472.5 [M-1]
06	C ₂₁ H ₁₅ N ₅ O ₂	369.0	368.3 [M]	367.3 [M-1]

07	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₂	293.0	293.2 [M]	292.2 [M-1]
08	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂	413.0	413.4 [M]	412.4 [M-1]
09	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	415.0	415.4 [M]	414.4 [M-1]
10	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	399.0	399.4 [M]	398.4 [M-1]
11	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	355.0	355.30 [M]	354.30 [M-1]
12	C ₂₇ H ₂₈ N ₆ O ₂	468.0	468.5 [M]	467.5 [M-1]

[0354] 화합물 번호 13 내지 24의, 1-(3-트리메틸 실라닐에틸닐 페닐)-1H- 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체들의 유사체 화합물들을 실시예 1에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 17

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
13	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ Si	455.0	456.6[M+1]	455.6 [M]
14	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₂ Si	409.0	410.5 [M+1]	409.5 [M]
15	C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O ₃ Si	570.0	571.7 [M+1]	570.7 [M]
16	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ Si	457.0	458.3 [M+1]	457.3 [M]
17	C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₄ Si	545.0	546.7 [M+1]	545.7 [M]
18	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂ Si	441.0	442.5 [M+1]	441.5 [M]
19	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ Si	365.0	365.4 [M]	364.4 [M-1]
20	C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ Si	485.0	486.6 [M+1]	485.6 [M]
21	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ Si	487.0	488.6 [M+1]	487.6 [M]
22	C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ Si	471.0	472.6 [M+1]	471.6 [M]
23	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₂ Si	427.0	428.5 [M+1]	427.5 [M]
24	C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₂ Si	540.0	541.7 [M+1]	540.7 [M]

[0356] 화합물 번호 25 내지 36의, 3-요오도페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 유사체 화합물들을 실시예 2에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 18

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
25	C ₂₀ H ₁₆ N ₅ O ₂ I	485.0	486.3 [M+1]	485.3 [M]
26	C ₁₆ H ₁₈ N ₅ O ₂ I	439.0	440.2 [M+1]	439.2 [M]
27	C ₂₆ H ₂₉ N ₆ O ₃ I	600.0	601.4 [M+1]	600.4 [M]
28	C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₂ I	487.0	488.3 [M+1]	487.3 [M]
29	C ₂₄ H ₂₆ N ₅ O ₄ I	575.0	576.4 [M+1]	575.4 [M]
30	C ₁₉ H ₁₄ N ₅ O ₂ I	471.0	472.2 [M+1]	471.2 [M]
31	C ₁₃ H ₁₀ N ₅ O ₂ I	395.0	395.1 [M]	394.1 [M-1]
32	C ₂₂ H ₂₂ N ₅ O ₂ I	515.0	516.3 [M+1]	515.3 [M]
33	C ₂₁ H ₂₀ N ₅ O ₃ I	517.0	518.3 [M+1]	517.3 [M]
34	C ₂₁ H ₂₀ N ₅ O ₂ I	501.0	502.3 [M+1]	501.3 [M]
35	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ O I	457.0	458.2 [M+1]	457.2 [M]
36	C ₂₅ H ₂₇ N ₆ O ₂ I	570.0	571.4 [M+1]	570.4 [M]

[0358] 화합물 번호 37 내지 48의, 3-시아노페닐-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 유사체 화합물들을 실시예 3에

언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 19

[0359]

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
37	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ O ₂	384.0	385.40 [M+1]	384.40 [M]
38	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₂	338.0	339.3 [M+1]	338.3 [M]
39	C ₂₇ H ₂₉ N ₇ O ₃	499.0	500.5 [M+1]	499.5 [M]
40	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₂	386.0	387.4 [M+1]	386.4 [M]
41	C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O ₄	474.0	475.5 [M+1]	474.5 [M]
42	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	370.0	371.3 [M+1]	370.3 [M]
43	C ₁₄ H ₁₀ N ₆ O ₂	294.0	294.2 [M]	293.2 [M-1]
44	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₂	414.0	415.4 [M+1]	414.4 [M]
45	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₃	416.0	417.4 [M+1]	416.4 [M]
46	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₂	400.0	401.4 [M+1]	400.4 [M]
47	C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O	356.0	357.3 [M+1]	356.3 [M]
48	C ₂₆ H ₂₇ N ₇ O ₂	469.0	470.5 [M+1]	469.5 [M]

[0360]

화합물 번호 49 내지 60의, 3,5-디메틸 피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 유사체 화합물들을 실시예 4, 5 및 6에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 20

[0361]

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
49	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	387.0	388.4[M+1]	387.4 [M]
50	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂	373.0	374.3 [M+1]	373.3 [M]
51	C ₁₈ H ₂₃ N ₅ O ₂	341.0	342.3 [M+1]	341.3 [M]
52	C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃	502.0	503.6 [M+1]	502.6 [M]
53	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.0	390.4 [M+1]	389.4 [M]
54	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₄	477.0	478.5 [M+1]	477.5 [M]
55	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂	297.0	297.3 [M]	296.3 [M-1]
56	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂	417.0	418.0 [M+1]	417.5 [M]
57	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃	419.0	420.4 [M+1]	419.4 [M]
58	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	403.0	404.4 [M+1]	403.4 [M]
59	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O	359.0	360.4 [M+1]	359.4 [M]
60	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₂	472.0	473.6 [M+1]	472.6 [M]

[0362]

화합물 번호 61 내지 71의, m-톨릴-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 유도체의 유사체 화합물들을 실시예 4, 5 및 6에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 21

[0363]

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
61	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂	373.0	374.4 [M+1]	373.4 [M]
62	C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₂	327.0	328.3 [M+1]	327.3 [M]
63	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃	488.0	489.5 [M+1]	488.5 [M]

64	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	375.0	376.4 [M+1]	375.4 [M]
65	C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄	463.0	464.2 [M+1]	463.2 [M]
66	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂	283.0	283.3 [M]	282.3 [M-1]
67	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	403.0	404.4 [M+1]	403.4 [M]
68	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃	405.0	406.4 [M+1]	405.4 [M]
69	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂	389.0	390.2 [M+1]	389.2 [M]
70	C ₂₀ H ₂₀ N ₅ O	345.0	346.4 [M+1]	345.4 [M]
71	C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₂	458.0	459.5 [M+1]	458.5 [M]

[0364] 화합물 번호 72 내지 76의, 1-(3-요오도페닐)-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 중간체 화합물을, 실시예 7a 내지 7e에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 22

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
72	C ₆ H ₈ N ₂ ICl	270.5	271.6 [M+1]	270.6 [M]
73	C ₁₀ H ₇ N ₄ I	310.0	311.1 [M+1]	310.1 [M]
74	C ₁₀ H ₉ N ₄ OI	328.0	329.1 [M+1]	328.1 [M]
75	C ₁₁ H ₇ N ₄ OI	338.0	339.2 [M+1]	338.2 [M]
76	C ₁₁ H ₆ N ₄ ICl	356.5	357.6 [M+1]	356.6 [M]

[0366] 화합물 번호 77 내지 79의, 3,5-디메틸 피라졸로[3,4-d]피리미딘의 중간체 화합물을, 실시예 7a 내지 7e에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 23

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
77	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O	230.0	231.2 [M+1]	230.2 [M]
78	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O	240.0	241.2 [M+1]	240.2 [M]
79	C ₁₃ H ₁₁ N ₄ Cl	258.5	259.7 [M+1]	258.7 [M]

[0368] 화합물 번호 80 내지 82의, (1-m-톨릴)-피라졸로[3,4-d]피리미딘의 중간체 화합물을, 실시예 7a 내지 7e에 언급된 방법에 따라 제조하였다.

표 24

화합물 번호	분자식	분자량	질량 피크	
			피크-i	피크-ii
80	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O	216.0	217.2 [M+1]	216.2 [M]
81	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O	226.0	227.2 [M+1]	226.2 [M]
82	C ₁₂ H ₉ N ₄ Cl	244.5	245.7 [M+1]	244.7 [M]