



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월23일

(11) 등록번호 10-1770616

(24) 등록일자 2017년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) C07D 239/88 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7012826

(22) 출원일자(국제) 2010년10월19일

심사청구일자 2015년10월05일

(85) 번역문제출일자 2012년05월17일

(65) 공개번호 10-2012-0114225

(43) 공개일자 2012년10월16일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/065746

(87) 국제공개번호 WO 2011/048111

국제공개일자 2011년04월28일

(30) 우선권주장

0918249.4 2009년10월19일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

W02007114926 A2

(73) 특허권자

레스피버트 리미티드

영국 에이치피12 4이지 버킹엄셔 하이 와이컴 호
머스 팜 웨이 50-100

(72) 발명자

킹-언더우드 존

영국 팬덕 우스터셔 지엘19 3피더블유 스크 라네
무랜드 코타지

잇토 카츠히로

영국 임페리얼 콜리지 런던 에스더블유7 2에이지
베서머 빌딩 레벨 1 임페리얼 콜리지 바이오인큐
베이터 레스피버트 리미티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

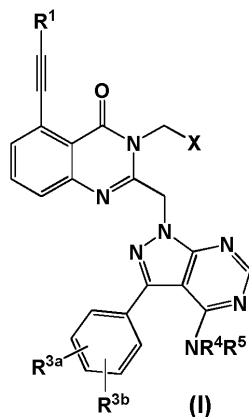
전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물,



이를 포함하는 조성물, 화합물의 용도 및 치료, 예를 들어 염증성 질환, 특히 호흡기 염증성 질환의 치료에 있어
서 이들 조성물의 용도에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법을 포함한다.

(72) 발명자

머레이 피터 존

영국 임페리얼 콜리지 런던 에스더블유7 2에이지
베서머 빌딩 레벨 1 임페리얼 콜리지 바이오인크베
이터 레스퍼버트 리미티드 내

하디 조지

영국 로버츠버지 이스트 씨섹스 티엔32 5이제이 브
라이틀링 로드 씨니 뱅크

브룩필드 프레더릭 아서

영국 어빙턴 옥스포드셔어 오엑스14 4에스에이 114
밀턴 파크 에보텍 (유케이) 리미티드 내

브라운 크리스토퍼 존

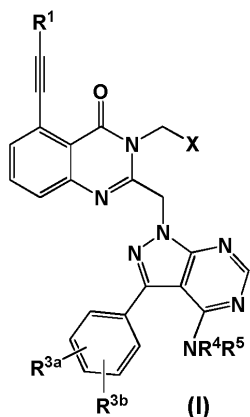
영국 어빙턴 옥스포드셔어 오엑스14 4에스에이 114
밀턴 파크 에보텍 (유케이) 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 입체이성질체 또는 토포머, 또는 이의 동위원소 유도체:



상기 식에서,

R^1 은 수소, 또는 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-15} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소는 O, N, $S(O)_p$ 로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체될 수 있고, 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 치환되거나 비치환되며,

상기 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 비치환되거나, 또는 할로젠, -하이드록실, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{2-3}$ 알킬 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-알킬 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-아실 아미노, $-S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-NR^8S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 $NR^8S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-NR^8C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 NR^8C_{1-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OH$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NR^8C(O)NR^6R^7$, $-NR^8C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-NR^8C(O)H$, $-NR^8C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-NR^8C_{1-6}$ 알킬 $C(O)H$, $-NR^8C_{1-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)NR^6R^7$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 3개 이하의 치환체를 가지고;

상기 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 또한 아릴, 헤테로사이클릴 및 카보사이클릴 중에서 선택되는 1개의 치환체를 가질 수 있으며;

X는 R^{2a} 및 R^{2b} 에 의해 각각 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{5-9} 헤테로아릴이고, 여기에서, R^{2a} 는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-S(O)_qC_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬 $S(O)_qC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)OH$, $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고; R^{2b} 는 수소, 할로, $-C_{1-3}$ 할로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며;

R^{3a} 는 하이드록실이고;

R^{3b} 는 수소 및 할로로부터 선택되며;

R^4 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

R^5 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이며;

R^6 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

R^7 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

R^8 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

p 는 0 또는 정수 1 또는 2이며;

q 는 0 또는 정수 1 또는 2이고;

상기 카보사이클릴은 C_{3-10} 포화 또는 부분 포화된 카보사이클릭 고리계이고,

상기 헤테로사이클릭은 포화 또는 부분 불포화되고 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 비-방향족인 5 내지 10원 고리계이고,

상기 헤테로아릴은 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C_{5-9} 원 방향족 카보사이클릭 고리 또는 바이사이클릭 고리계이고,

상기 아릴은 적어도 하나의 고리가 방향족인 1 내지 3개의 고리를 갖는 C_{6-14} 모노 및 폴리사이클릭 그룹 중에서 선택되고,

상기 동위원소 유도체는 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 원자가 그의 자연발생적 또는 비자연발생적인 동위원소로 대체된 것이고,

단, 화학식 (I)의 화합물이 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드는 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 은 수소, 또는 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-10} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소는 O, N으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 대체될 수 있고, 상기 사슬은 옥소, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 치환되거나 비치환되며,

상기 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 비치환되거나, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{2-3}$ 알킬 OC_{1-3} 알킬, 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-알킬 아미노, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬 및 $-C_{1-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 3개 이하의 치환체를 가지고;

상기 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 또한 1개의 헤테로사이클릴 치환체를 가질 수 있으며;

X 는 R^{2a} 및 R^{2b} 에 의해 각각 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{5-9} 헤테로아릴이고, 여기에서, R^{2a} 는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 할로, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-S(O)_qC_{1-3}$ 알킬 및 $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬로부터 선택되고; R^{2b} 는 수소, 할로, $-C_{1-3}$ 할로알킬 및 $-C_{1-3}$ 알콕시로부터 선택되며;

R^{3a} 는 하이드록실이고;

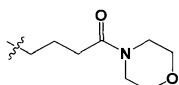
R^{3b} 는 수소 또는 할로이며;

R^4 는 수소이고;

R^5 는 수소이며;

q는 2인 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 입체이성질체 또는 토포머, 또는 이의 동위원소 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이  또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^{2a} 가 클로로, 플루오로, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 SO_2CH_3 를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R^{2a} 가 오르토(*ortho*) 위치에 있는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R^4 가 수소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^5 가 수소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R^{3a} 가 메타(*meta*) 위치에 있는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, R^{3a} 가 파라(*para*) 위치에 있는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물이

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헥스-5-이노익 산;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;

3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-(사이클로펜틸아미노)펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-모폴리노에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-에티닐 퀴나졸린-4(3H)-온.;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

3-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;

- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-메톡시에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2,6-디플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-사이클로헥틸프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(벤질옥시)프로프-1-인일)-3-(2-사이클로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-하이드록시펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로-5-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3,4-디클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-벤질-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-트리플루오로메틸벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 4-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)메틸)벤조니트릴;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로-4-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 1-(3-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인일)우레아;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-페녹시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(7-모폴리노-7-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-모폴리노-5-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-((5-메틸피라진-2-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-디에틸헥스-5-인아미드;
- 7-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헥스-6-이노의 산;
- 2-아세트아미도-*N*-(3-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인-1-일)아세트아미드;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-메톡시페네틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조[*b*]티오펜-2-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로-3-메톡시벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 메틸 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4*H*)-일)메틸)벤조에이트;

- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-((1-메틸-1*H*-피라졸-4-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조푸란-5-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-모폴리노피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 5-(6-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)-2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- N*-(4-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)부트-3-인-1-일)모폴린-4-카복사미드;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-(5-(비스(2-메톡시에틸)아미노)펜트-1-인일)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-사이클로펜틸헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(2-모폴리노에틸)헥스-5-인아미드;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(2-(디메틸아미노)에틸)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드;
- 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-메틸-*N*-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-이소프로필헥스-5-인아미드;
- 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-이소프로필헥스-5-인아미드;

6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-디메틸헥스-5-인아미드;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(피롤리딘-3-일)헥스-5-인아미드;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 입체이성질체 또는 토포머, 또는 이의 동위원소 유도체로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화학식 (I)의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 소아 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성폐섬유증, 알레르기 비염, 비염, 동염, 알레르기 결막염, 결막염, 알레르기 피부염, 접촉 피부염, 건선, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염 또는 골관절염으로 인한 관절 염증, 류마티스 관절염, 척장염, 카렉시아, 비소세포 폐 암종을 포함한 종양의 성장 및 전이의 저해, 유방암, 위암, 대장암 및 악성흑색종으로부터 선택되는 상태의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 천식, 소아 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성폐섬유증, 알레르기 비염, 비염, 동염, 알레르기 결막염, 결막염, 알레르기 피부염, 접촉 피부염, 건선, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염 또는 골관절염으로 인한 관절 염증, 류마티스 관절염, 척장염, 카렉시아, 비소세포 폐 암종을 포함한 종양의 성장 및 전이의 저해, 유방암, 위암, 대장암 및 악성흑색종으로부터 선택되는 상태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)이 만성 기관지염 또는 폐기종을 포함하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 스테로이드; 베타 효능제; 크산틴; 무스카린 길항제; 및 p38 미토젠-활성화 단백질(MAP) 키나아제 저해제 중에서 선택된 하나 이상의 기타 유효성분과 함께 호흡기 장애의 치료, 또는

항바이러스제와 함께 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

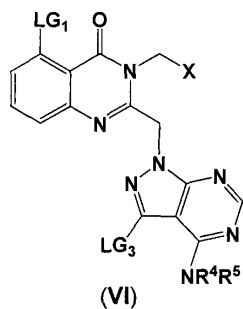
청구항 18

제17항에 있어서, 하나 이상의 기타 유효성분이 부테소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로

피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 푸로에이트, 터부탈린, 살부타몰, 살메테롤, 포모테롤, 인다카테롤, 테오필린 및 이프라트로피움 중에서 선택되는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 19

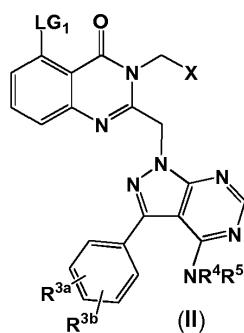
화학식 (VI)의 중간체:



상기 식에서, LG₁ 및 LG₃는 독립적으로 할로를 나타내고, X, R⁴ 및 R⁵는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 20

화학식 (II)의 중간체:



상기 식에서, LG₁은 할로를 나타내고, X, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ 및 R⁵는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, LG₁이 브롬인 중간체.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3 키나아제)의 저해제 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 PI3 키나아제 델타 서브타입 및 추가적으로, 이의 감마 및 알파 서브타입을 저해하는 화합물, 및 약물학적 조성물을 포함하여 특히, COPD 및 천식과 같은 염증성 질환의 치료 용도에 관한 것이다. 또한, 상기 화합물 및 동일한 것을 포함하는 약물학적 조성물의 제조 방법까지도 개시된다.

배경 기술

- [0002] 지질 키나아제는 지질의 인산화를 촉매하여 세포이동(cellular migration) 및 부착과 같은, 다양한 생리적 프로세스의 조절에 관여하는 물질을 제공한다. PI3-키아아제는 이 유형의 효소에 속하며 막결합 단백질(membrane associated protein)로서 세포막에 결합하여 지질의 인산화를 촉매한다. PI3-키나아제 델타(δ) 이소자임(PI3 kinase δ)은 타입 I PI3 키나아제의 4가지 이소폼 중 하나로서 다양한 3'-인산화된 포스포이노시티드를 생성하며, 이는 세포 시그널링(signalling)을 증대하며 염증, 성장인자 시그널링, 악성 세포전환(malignant transformation) 및 면역과 같은 많은 세포의 프로세스에 관여한다(「Rameh, L. E. and Cantley, L. C. *J. Biol. Chem.*, **1999**, 274:8347-8350」의 리뷰 참조).
- [0003] PI3가 염증 조절에 관여한다는 것은, LY-294002 및 보르트만닌(wortmannin)과 같은 pan-PI3 키나아제 저해제를 사용한 다양한 모델에서 확인되었다(Ito, K. *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 321:1-8). 최근 연구는 선택적 PI3 키나아제 저해제를 사용하거나 특정 효소 이소폼이 없는 녹-아웃 마이스(knock-out mice)에서 수행되었다. 이들 연구들은 염증이 있어서 PI3 키나아제 효소에 의해 조절되는 경로의 역할을 증명하였다.
- [0004] PI3 키나아제 δ 선택적 저해제 IC-87114가 기도 과민반응(airway hyper-responsiveness), IgE 분비, 프로-염증성 사이토카인 발현(pro-inflammatory cytokine expression), 폐에 염증성 세포 축적 및 난백알부민(ovalbumin)-민감성, 난백알부민-장애(challenged) 마이스에서의 혈관 투과(vascular permeability)를 저해하는 것으로 밝혀졌다「Lee, K. S. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **2006**, 118:403-409 및 Lee, K. S. *et al.*, *FASEB J.*, **2006**, 20:455-65」. 또한, IC-87114는 TNF α 에 의해 촉진되는, 마이스 폐에 호중구(neutrophil) 축적 및 호중구의 기능을 감소시킨다「Sadhu, C. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2003**, 308:764-9」. PI3 키나아제 δ 이소폼은, G-단백질 연관(G-protein coupled) 단백질 신호전달 및 염증성 사이토카인뿐만 아니라, 인슐린 및 기타 성장 인자에 의해 활성화된다. 최근, PI3 키나아제 이중 δ/γ 저해제 TG100-115가 에어로졸로 투여된 경우 쥐 모델에서 류신 축적 및 기도 과민반응뿐만 아니라 폐호산구증가(pulmonary eosinophilia), 인터루킨-3을 저해한다고 보고되었다. 또한, 동일 저자들은 상기 화합물이 LPS나 흡연에 의해 유발된 폐호중구증가(pulmonary neutrophilia)를 저해할 수 있다고 보고하였다[Doukas, J. *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 328:758-765].
- [0005] 또한, PI3 키나아제 δ 는 산화적 스트레스에 의해 활성화되므로, 높은 산화적 스트레스 수준과 관련된 이들 질환에 있어서의 치료적 개입을 위한 타겟으로서 연관되어 있을 수 있다. PI3 키나아제 신호 전달 경로의 다운스트림 매개자(downstream mediator)는 Akt(세린/트레오닌 단백질 키나아제) 및 라파마이신(rapamycin)의 포유동물 타겟인 효소 mTOR를 포함한다. 최근의 연구는, PI3 키나아제 δ 가 활성화되어 Akt를 인산화하면 코르티코스테로이드 내성, 아니면 코르티코스테로이드-민감성 세포 상태가 유도될 수 있다고 제안하였다「To, Y. *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2010**, 182:897-904」. 이러한 관찰에 의하면, 상기 시그널링 캐스캐이드(signalling cascade)는 흡연으로 인해 폐의 산화적 스트레스가 증가하는 천식환자뿐만 아니라, COPD 환자의 폐에서 관찰되는 염증이 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 원인이 되는 단일 메커니즘일 수 있다는 가설이 가능하다. 실제로, COPD 및 천식 치료 모두에 사용되는 테오필린(theophylline)은 PI3 키나아제 δ 에 의해 조절되는 경로와 상호작용하는 메커니즘을 통해 스테로이드 무반응성을 역전시킨다고 제안되어 왔다「To, Y. *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2010**, 182:897-904」.

발명의 내용

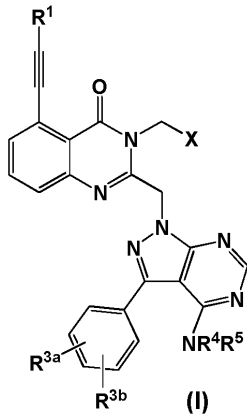
해결하려는 과제

- [0006] 현재, 천식 및 COPD 양자의 주된 치료는 코르티코스테로이드, 무스카린성 길항제(muscarinic antagonist) 및 β

α_2 -효능제(agonist)를 적절한 임상적 판단에 따라 결합 사용하는 흡입 요법이다. COPD 및 천식에 있어서 충족되지 않은 의학적 요구를 다루는 한 가지 방법은, 예를 들어, 흡입용 약으로 사용하기에 적절한 신규 치료제를 찾는 것인데, 이는 단일요법 또는 상기 3가지 종류의 약물 중 하나 이상을 조합하여 사용하는 경우 의미 있는 이점을 제공할 가능성이 있어야 한다. 그러므로, 천식, COPD 및 기타 염증성 질환에 있어서의 향상된 치료 효과를 제공할 가능성을 갖는 선택적 PI3 키나아제 저해제의 이소폼을 발견하고 개발할 필요가 있다.

과제의 해결 수단

본 발명에 따라, 화학식 (I)의 화합물로서,



상기 식에서,

R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-15} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, S(O)_p로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH₂ 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO₂로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 -CH₃그룹이 OH 또는 NH₂로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, -하이드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₂₋₃ 알킬OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-알킬 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-아실 아미노, -C₀₋₆ 알킬 S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₀₋₆ 알킬, -NR⁸C₀₋₆ 알킬 C(O)NR^{6,7}, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₀₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, 및 -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3 개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴을 포함하고;

X는 R^{2a} 및 R^{2b}에 의해 각각 치환된 C₆₋₁₀ 아릴 또는 C₅₋₉ 헤테로아릴이고, 여기에서, R^{2a}는 수소, -C₁₋₃ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₂₋₃ 알킬OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pC₁₋₃ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)OH, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₁₋₆ 알킬, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7} 및 -C₀₋₆ 알킬 C(O)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고; R^{2b}는 수소, C₁₋₃ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 알콕시, 및 -C₀₋₆ 알킬S(O)_pC₁₋₃ 알킬로부터 선택되며;

R^{3a}는 하이드록실이고;

R^{3b}는 수소, 하이드록실, 할로, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₁₋₃ 알콕시, 및 -S(O)_pC₁₋₃ 알킬

로부터 선택되며;

[0014] R^4 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

[0015] R^5 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이며;

[0016] R^6 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0017] R^7 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

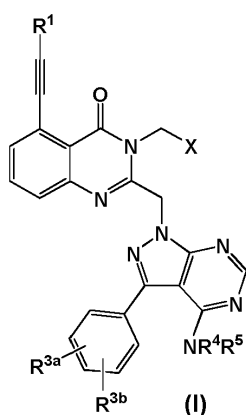
[0018] R^8 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0019] p 는 0 또는 정수 1 또는 2이며;

[0020] q 는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토포머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염이 제공된다.

[0021] 하나의 구체예에서, R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-12} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, $S(O)_p$ 로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH_2 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO_2 로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 $-CH_3$ 그룹이 OH 또는 NH_2 로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, 하이드록실, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알킬 OC_{1-3} 알킬, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ di-알킬 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-아실 아미노, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{0-6}$ 알킬 NR^8C_{0-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OC_{0-6}$ 알킬, $-NR^8C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$ $-NR^8C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{0-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, 및 $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴을 포함한다.

[0022] 하나의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물로서,



[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-10} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, $S(O)_p$ 로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH_2 그룹이 O, 또는 NH, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO_2 로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 $-CH_3$ 그룹이 OH 또는 NH_2 로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카

보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개 그룹)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-알킬 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-아실 아미노, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{0-6}$ 알킬 NR^8C_{0-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OC_{0-6}$ 알킬, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{0-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, 및 $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴을 포함하고;

[0026] X는 R^{2a} 및 임의적으로 R^{2b} 에 의해 각각 치환된 C_{6-10} 아릴 또는 C_{5-9} 헤테로아릴이고, 여기에서, R^{2a} 는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 하이드록시알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_qC_{1-3}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{0-6}$ 알킬 NR^8C_{0-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OH$, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-NR^8C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$ and $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬이고; R^{2b} 는 수소, C_{1-3} 알킬, 할로, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_qC_{1-3}$ 알킬이며;

[0027] R^{3a} 는 하이드록실이고;

[0028] R^{3b} 는 수소, 하이드록실, 할로, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 하이드록시알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-S(O)_qC_{1-3}$ 알킬이며;

[0029] R^4 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

[0030] R^5 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이며;

[0031] R^6 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

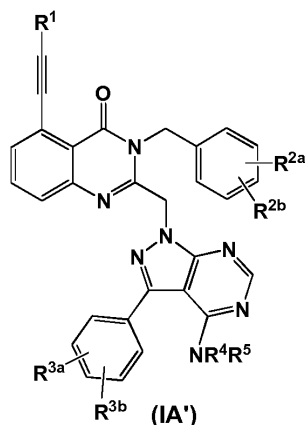
[0032] R^7 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

[0033] R^8 은 수소 또는 $-C_{16}$ 알킬이고;

[0034] p는 0 또는 정수 1 또는 2이며;

[0035] q는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토포머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염이 제공된다.

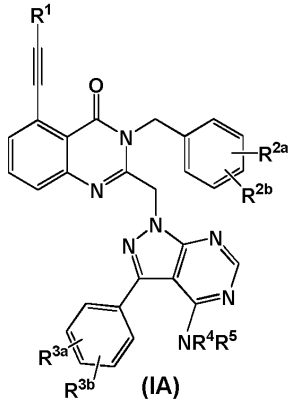
[0036] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 (IA')의 화합물로서,



[0037]

- [0038] R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-15} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, S(O)_p로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH₂ 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO₂로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 -CH₃그룹이 OH 또는 NH₂로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, -하이드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₂₋₃ 알킬OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-알킬 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-아실 아미노, -C₀₋₆ 알킬 S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₀₋₆ 알킬, -NR⁸C₀₋₆ 알킬 C(O)NR^{6,7} -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₀₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, 및 -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3 개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴을 포함하고;
- [0039] R^{2a} 는 수소, -C₁₋₃ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_qC₁₋₃ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬 C(O)OH, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₁₋₆ 알킬, -NC₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7} and -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬이며;
- [0040] R^{2b} 는 수소, C₁₋₃ 알킬, 할로, 시아노, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₀₋₆ 알킬S(O)_qC₁₋₃ 알킬이고;
- [0041] R^{3a} 는 하이드록실이며;
- [0042] R^{3b} 는 수소, 하이드록실, 할로, 시아노, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 하이드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시, S(O)_qC₁₋₃ 알킬이고;
- [0043] R^4 는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이며;
- [0044] R^5 는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이고;
- [0045] R^6 은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이며;
- [0046] R^7 은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고;
- [0047] R^8 은 수소 또는 -C₁₆ 알킬이며;
- [0048] p는 0 또는 정수 1 또는 2이고;
- [0049] q는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토토머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약 학적으로 허용가능한 이의 염을 개시한다.

[0050] 하나의 구체예에서, 본 발명은 화학식 (IA)의 화합물로서,



[0051]

[0052] R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-15} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, S(O)_p로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH₂ 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO₂로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 -CH₃그룹이 OH 또는 NH₂로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-알킬 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-아실 아미노, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬 S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₀₋₆ 알킬, -NC₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7} -NC₀₋₆ 알킬C(O)C₀₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, 및 -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로아릴 또는 카보사이클릴을 포함하고;

[0053] R^{2a} 는 수소, -C₁₋₃ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_qC₁₋₃ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬 C(O)OH, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₁₋₆ 알킬, -NC₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7} and -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬이며;

[0054] R^{2b} 는 수소, C₁₋₃ 알킬, 할로, 시아노, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₀₋₆ 알킬S(O)_qC₁₋₃ 알킬이고;

[0055] R^{3a} 는 하이드록실이며;

[0056] R^{3b} 는 수소, 하이드록실, 할로, 시아노, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 하이드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시, S(O)_qC₁₋₃ 알킬이고;

[0057] R^4 는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이며;

[0058] R^5 는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이고;

[0059] R^6 은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이며;

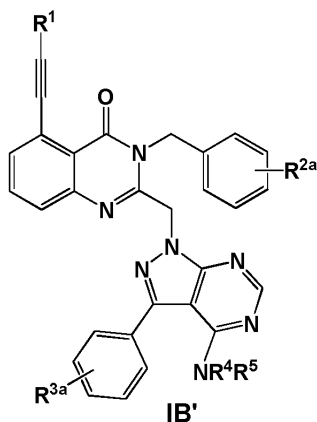
[0060] R^7 은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고;

[0061] R^8 은 수소 또는 -C₁₆ 알킬이며;

[0062] p는 0 또는 정수 1 또는 2이고;

[0063] q는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토포머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 개시한다.

[0064] 본 발명에 따라, 화학식 (IB')의 화합물로서,



[0065]

[0066] 상기 식에서,

[0067] R¹은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C₁₋₁₅ 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, S(O)_p로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH₂ 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO₂로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 -CH₃그룹이 OH 또는 NH₂로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, -하이드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₂₋₃ 알킬OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₁₋₆ 할로알킬, 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-알킬 아미노, -C₁₋₄ 모노 또는 -C₂₋₈ 디-아실 아미노, -C₀₋₆ 알킬 S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₀₋₆ 알킬, -NR⁸C₀₋₆ 알킬 C(O)NR^{6,7} -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₀₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, 및 -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3 개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보사이클릴을 포함하고;

[0068] R^{2a}는 수소, -C₁₋₃ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, -C₁₋₃ 할로알킬, -C₁₋₃ 알콕시, -C₂₋₃ 알콕시OC₁₋₃ 알킬, -C₁₋₃ 하이드록시알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_qC₁₋₃ 알킬, -C₀₋₆ 알킬S(O)_pNR^{6,7}, -C₀₋₆ 알킬NR⁸C₀₋₆알킬S(O)_pC₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬 C(O)OH, -C₀₋₆ 알킬C(O)OC₁₋₆ 알킬, -NC₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7}, -NR⁸C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬, -C₀₋₆ 알킬C(O)NR^{6,7} 및 -C₀₋₆ 알킬C(O)C₁₋₆ 알킬이며;

[0069] R^{3a}는 하이드록실이고;

[0070] R⁴는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이며;

[0071] R⁵는 수소 또는 -C₁₋₃ 알킬이고;

[0072] R⁶은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이며;

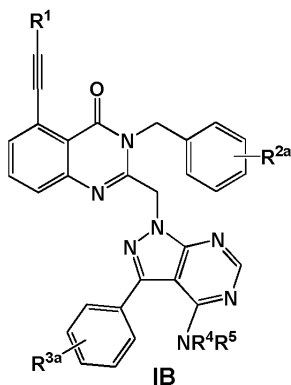
[0073] R⁷은 수소 또는 -C₁₋₆ 알킬이고;

[0074] R^8 은 수소 또는 $-C_{16}$ 알킬이며;

[0075] p 는 0 또는 정수 1 또는 2이고;

[0076] q 는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토포머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염이 제공된다.

[0077] 본 발명에 따라, 화학식 (IB)의 화합물로서,



[0078]

[0079] 상기 식에서,

[0080] R^1 은 수소, 포화 또는 불포화, 분지형 또는 비분지형 C_{1-15} 알킬 사슬이고, 여기에서, 하나 이상의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개의 탄소, 적당하게는 1 또는 2개, 특히 1개)가 O, N, $S(O)_p$ 로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 임의로 대체되고(예를 들어, CH_2 그룹이 O, 또는 NH, 또는 S, 또는 SO_2 로 대체되거나, 사슬 말단 또는 분지의 $-CH_3$ 그룹이 OH 또는 NH_2 로 대체된다), 상기 사슬은 옥소, 할로젠, 아릴 그룹, 헤테로아릴 그룹, 카보사이클릴 그룹 또는 헤테로사이클릴 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹(예를 들어, 2개 그룹과 같은, 1 내지 3개)에 의해 임의로 대체되고, 각각의 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 그룹은 할로젠, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-6}$ 할로알킬, 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-알킬 아미노, $-C_{1-4}$ 모노 또는 $-C_{2-8}$ 디-아실 아미노, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{0-6}$ 알킬 NR^8C_{0-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OC_{0-6}$ 알킬, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{0-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, 및 $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환기; 및/또는 하나의 아릴, 헤테로사이클릴 또는 카보 사이클릴을 포함하고;

[0081] R^{2a} 는 수소, $-C_{1-3}$ 알킬, 할로, 하이드록실, 시아노, $-C_{1-3}$ 할로알킬, $-C_{1-3}$ 알콕시, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬, $-C_{1-3}$ 하이드록시알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_qC_{1-3}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $S(O)_pNR^6R^7$, $-C_{0-6}$ 알킬 NR^8C_{0-6} 알킬 $S(O)_pC_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OH$, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NC_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$, $-NR^8C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 및 $-C_{0-6}$ 알킬 $C(O)C_{1-6}$ 알킬이며;

[0082] R^{3a} 는 하이드록실이고;

[0083] R^4 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이며;

[0084] R^5 는 수소 또는 $-C_{1-3}$ 알킬이고;

[0085] R^6 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이며;

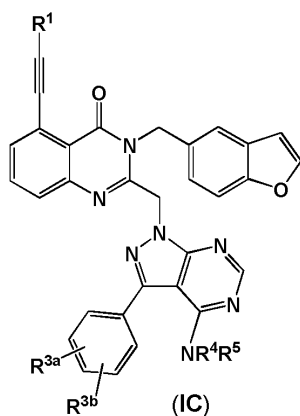
[0086] R^7 은 수소 또는 $-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0087] R^8 은 수소 또는 $-C_{16}$ 알킬이며;

[0088] p는 0 또는 정수 1 또는 2이고;

[0089] q는 0 또는 정수 1 또는 2인 화합물, 또는 이의 모든 입체이성질체, 토포머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염이 제공된다.

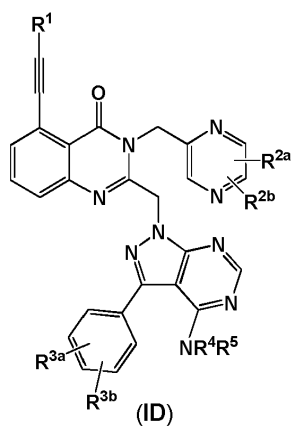
[0090] 하나의 구체예에서, 화학식 (IC)의 화합물로서,



[0091]

[0092] 여기에서, R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

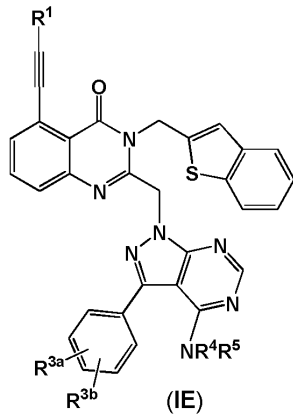
[0093] 하나의 구체예에서, 화학식 (ID)의 화합물로서,



[0094]

[0095] 여기에서, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

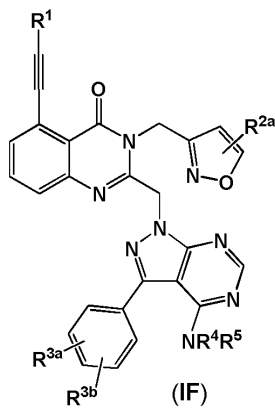
[0096] 하나의 구체예에서, 화학식 (IE)의 화합물로서,



[0097]

[0098] 상기 식에서, R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

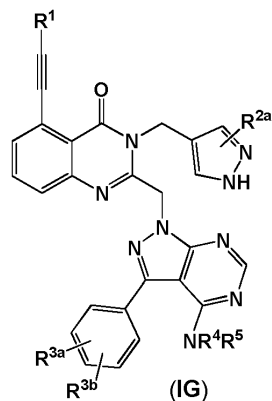
[0099] 하나의 구체예에서, 화학식 (IF)의 화합물로서,



[0100]

[0101] 여기에서, R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0102] 하나의 구체예에서, 화학식 (IG)의 화합물로서,



[0103]

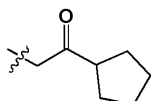
[0104] 여기에서, R^1 , R^{2a} , R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 화합물이 제공된다.

[0105] 본 발명에서 개시된 화합물들은 적어도 PI3K 델타 저해제이다. 개시된 특정 화합물은 PI3K 알파 및 델타 저해제일 수 있다. 개시된 특정 화합물은 PI3K 델타 및 감마 저해제일 수 있다. 몇몇 화합물은 알파 및 감마 이소자임

저해제일 수 있다. 기타 화합물들은 알파, 델타 및 감마 서브타입 저해제일 수 있다. 서로 다른 생물학적 프로파일(profile)이 서로 다른 질병에 대한 경로를 타겟화하는데 유리할 수 있는, 이들 서로 다른 저해 프로파일과 연관될 수 있다는 것이 제안되었다.

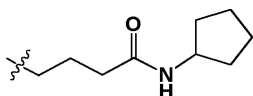
- [0106] 본 원에서 사용된 바와 같이, 저해제는 시험관내 효소 분석에서 타겟, 예를 들어, PI3K 델타의 생물학적 활성을 감소시키거나(적어도 50%) 제거하는 화합물을 의미한다.
- [0107] 본 발명에서 개시된 화합물들은 세포 기반의 스크리닝 시스템에서 활성을 나타내므로, 이는 적절한 세포 침투 능력을 보유하고 있음을 증명하는 것이다.
- [0108] 본 원의 화학식 (I)의 화합물에 대한 일반 레퍼런스는, 문맥이 달리 제안하지 않는 한, 화학식 (IA) 내지 (IG)의 화합물에 대한 레퍼런스를 포함하도록 고려하였다.
- [0109] 본 원에서 사용된 바와 같이 알킬은 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, *iso*-프로필, 부틸, 및 *tert*-부틸과 같은 직선형 사슬 또는 분지형 사슬 알킬을 의미한다.
- [0110] 본 원에서 사용된 바와 같이 알콕시는 직선형 또는 분지형 사슬 알콕시, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로프옥시, 부톡시를 의미한다. 또한, 본 원에서 사용된 알콕시는 산소 원자자 알킬 사슬 내에 위치하는 구체예(예를 들어, $-(CH_2)_nOCH_3$)까지 확장된다. 하나의 구체예에서, 알콕시는 산소를 통하여 분자의 나머지와 연결된다. 하나의 구체예에서, 알콕시는 탄소를 통하여 분자의 나머지와 연결된다. 하나의 구체예에서 개시된 것은 직선형 사슬 알콕시에 관한 것이다.
- [0111] 본 원에서 사용된 바와 같이, $-C_{2-3}$ 알콕시 OC_{1-3} 알킬은, 산소-알킬렌-산소-알킬을 제공하기 위하여 산소를 통하여 분자의 나머지와 연결된 $-C_{2-3}$ 알콕시를 의미한다.
- [0112] 본 원에서 사용된 바와 같이 카보사이클릴은 C_{3-10} 의 포화 또는 부분 포화된 카보사이클릭 고리계, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 의미한다.
- [0113] 헤테로아릴은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4)의 헤테로원자를 포함하는 C_{5-9} 원 방향족 카보사이클릭 고리 또는 바이사이클릭(bicyclic) 고리계이다. 헤테로아릴의 예는 다음을 포함한다: 피롤, 옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 이속사졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 벤조티오펜, 벤조푸란, 또는 1, 2, 3 및 1, 2, 4 트리아졸. 바이사이클릭 고리계에 있어서, 적어도 하나의 고리가 헤테로아토름을 함유하거나 적어도 하나의 고리가 방향족인 경우에는 헤테로아릴의 정의를 충족할 것이다. 헤테로아릴은 카보사이클릭 고리 또는 헤테로원자를 포함하는 고리를 통하여 분자의 나머지와 연결될 수 있다.
- [0114] 바이사이클릭계에 있어서, 계의 적어도 하나의 고리의 방향족 성질에 의해서 방향족의 정의는 충족될 것이다.
- [0115] 본 원에서 사용된 바와 같이 헤테로사이클릭 그룹은, 포화 또는 부분 포화되고, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3, 특히 1 또는 2)의 헤테로원자를 포함하는 비방향족인 5 내지 10원 고리계를 의미하는데, 예를 들어, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 1,4-디옥산, 피롤리딘 및 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 모폴린과 같은 옥소이미다졸리딘, 및 특히 피페리딘, 피페라진, 및 모폴린을 포함하는 5 또는 6 또는 7원 고리이다. 포화된 7원 헤테로사이클릭 고리의 예는 1,4-디아제판 고리이고, 부분 포화된 7원 고리의 예는 2,3,4,5-테트라하이드로-1,4-옥사제핀이다.
- [0116] 헤테로사이클릭 그룹은, 탄소 또는 N과 같이 적당한 헤테로원자를 통하여 예를 들어, 알킬 사슬에 연결될 수 있다.
- [0117] 본 원에서 사용된 바와 같이, 옥소는 $=O$ 그룹을 의미하고 탄소 원자에 부착되어 $C=O$ 가 되거나 헤테로원자에 부착되어 $S=O$ 또는 SO_2 가 될 수 있다.
- [0118] 본 원에서 사용된 바와 같이, 할로알킬은 1 내지 6개의 할로 원자, 예를 들어, 1 내지 5개의 할로 원자를 갖는 그룹을 의미한다. 하나의 구체예에서, 할로알킬은 퍼할로알킬, 예를 들어, CF_2CF_3 및 CF_3 와 같은, 퍼플루오로알킬이다.
- [0119] 할로는 브로모, 클로로 또는 플루오로를 의미한다.

- [0120] C_{1-4} 모노 또는 C_{2-8} 디 아실은 각각 $-C(O)C_{1-4}$ 알킬 및 $-(COC_{1-4} 알킬)_2$ 를 의미한다.
- [0121] 본 원에서 사용된 바와 같이 아릴은, 예를 들어, 적어도 하나의 고리가 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸 등을 포함하는, 페닐 및 나프틸과 같은 방향족 고리를 1 내지 3개 갖는(C_{6-10} 모노 또는 바이사이클릭 그룹과 같은) C_{6-14} 모노 또는 폴리사이클릭 그룹을 의미한다.
- [0122] 하나의 구체예에서 X는 페닐이다.
- [0123] 하나의 구체예에서 X는 C_{5-9} 원 헤테로아릴이다.
- [0124] 하나의 구체예에서 X는 피라진-2-일, 특히, 메틸피라진-2-일, 더 구체적으로는 5-메틸피라진-2-일과 같은 피라지닐이다.
- [0125] 하나의 구체예에서 X는 벤조티오펜-2-일과 같은 벤조티오펜이다.
- [0126] 하나의 구체예에서 X는 벤조푸라-5-일과 같은 벤조푸라닐이다.
- [0127] 하나의 구체예에서 X는 티아졸-4-일과 같은 티아졸릴이다.
- [0128] 하나의 구체예에서 X는 이속사졸릴로서, 예를 들어, 5-메틸 이속사졸-3-일과 같은 이속사졸-3-일이다.
- [0129] R^1 에 있어서, 적당한 헤테로원자는 연결 탄소, 분지 탄소 또는 말단 탄소를 포함하는 어떠한 탄소로도 대체될 수 있으며, 적당하다면 수소가 나머지 원자가(valence)를 채울 수 있다.
- [0130] 하나의 구체예에서 R^1 은 수소이다.
- [0131] 다른 구체예에서 R^1 은 분지형 또는 비분지형 C_{1-10} 알킬 사슬이고, 여기에서, 적어도 하나의 탄소(예를 들어, 1, 2 또는 3개 탄소)가 산소에 의해 대체되는데, 예를 들어 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 와 같이 1, 2 또는 3개의 산소 원자를 포함하는 C_9 알킬이다.
- [0132] 하나의 구체예에서 R^1 은 $-CH_2OCH_3$ 이다.
- [0133] 하나의 구체예에서 R^1 은 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 이다.
- [0134] 하나의 구체예에서 R^1 은 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 이다.
- [0135] 하나의 구체예에서 R^1 은 적어도 하나의 옥소 치환기를 포함한다.
- [0136] 하나의 구체예에서 R^1 은 $-CH_2NHCONH_2$ 이다.
- [0137] 하나의 구체예에서 R^1 은 치환기로서 적어도 하나의 카보사이클릭 그룹을 포함한다.
- [0138] 하나의 구체예에서 R^1 은 적어도 하나의 옥소 치환기 및 카보사이클릭 그룹 치환기를 포함하는데, 예를 들어, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 옥소 치환기를 갖는 탄소에 다음 단편과 같이 연결된다:



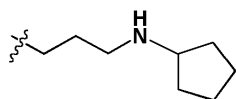
[0139]

- [0140] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



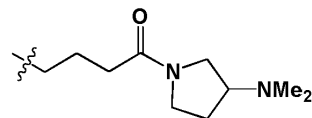
[0141]

[0142] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



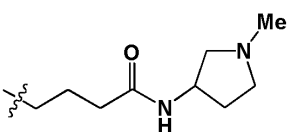
[0143]

[0144] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0145]

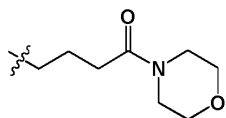
[0146] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0147]

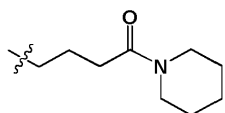
[0148] 하나의 구체예에서 R^1 은 적어도 하나의 헤테로사이클릭 그룹 치환기를 포함한다.

[0149] 하나의 구체예에서 R^1 은 하나의 옥소 치환기 및 하나의 헤테로사이클릭 그룹을 포함하는데, 예를 들어, 헤테로사이클릭 그룹이 옥소 치환기를 포함하는 탄소에 연결된다. 가령, R^1 은 특히 다음의 단편:



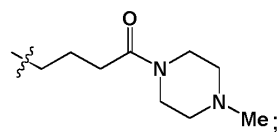
[0150] 처럼 모폴리닐이 N을 통하여 연결될 수 있는 -C(O)모폴리닐;

[0151] 또는 다음 단편:

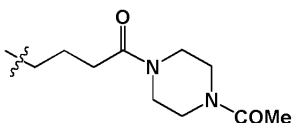


[0152] 처럼 -C(O)피페리디닐을 포함한다.

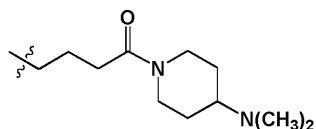
[0153] 하나의 구체예에서, R^1 은 하나의 옥소 치환기 및 하나의 헤테로사이클릭 그룹 치환기를 포함한다. 예를 들어, 헤테로사이클릭 그룹은 옥소 치환기를 포함하는 탄소에 연결되며, 여기에서, 상기 헤테로사이클릭 그룹은 C_{1-6} 알킬 또는 -C(O) C_{1-6} 알킬 치환기를 자체로 포함한다. 가령, R^1 은 다음의 단편들과 같이 -C(O)피페리디닐 C_{1-6} 알킬 또는 -C(O)피페리디닐C(O) C_{1-6} 알킬을 포함하고 여기에서 피페리디닐은 N을 통하여 연결될 수 있다:



[0154] 또는

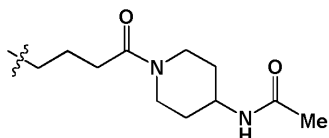


[0155] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 나타낸다:



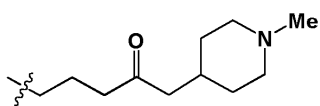
[0156]

[0157] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 나타낸다:



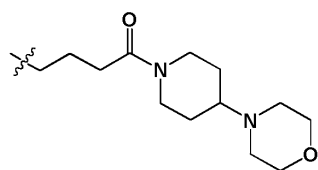
[0158]

[0159] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 나타낸다:



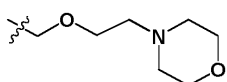
[0160]

[0161] 하나의 구체예에서, R^1 은 하나의 옥소 치환기 및 하나의 헤테로사이클릭 그룹 치환기를 포함한다. 예를 들어, 헤테로사이클릭 그룹은 옥소 치환기를 포함하는 탄소에 연결되며, 여기에서, 상기 헤테로사이클릭 그룹은 그 치환기로서 헤테로사이클릭 그룹을 자체로 포함한다. 가령, R^1 은 다음의 단편과 같이 모폴리닐이 N을 통하여 연결될 수 있는 -C(O)피페리디닐모폴리닐을 포함한다:



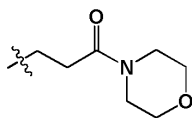
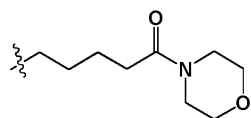
[0162]

[0163] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0164]

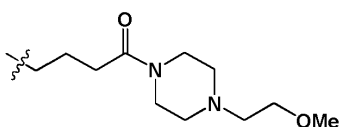
[0165] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0166]

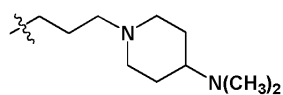
또는

[0167] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



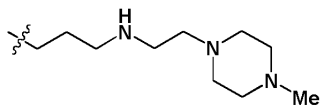
[0168]

[0169] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



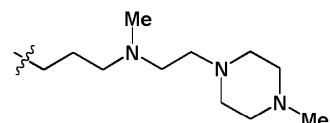
[0170]

[0171] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



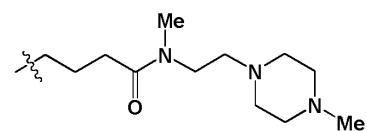
[0172]

[0173] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



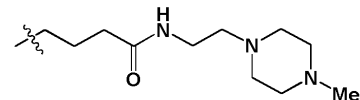
[0174]

[0175] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



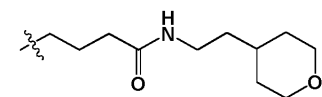
[0176]

[0177] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



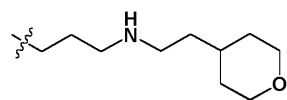
[0178]

[0179] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



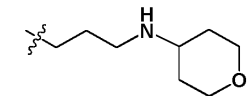
[0180]

[0181] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



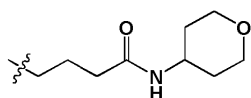
[0182]

[0183] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



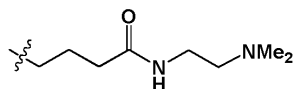
[0184]

[0185] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



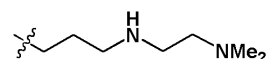
[0186]

[0187] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



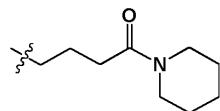
[0188]

[0189] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



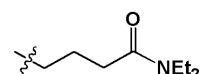
[0190]

[0191] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



[0192]

[0193] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



[0194]

[0195] 하나의 구체예에서 R¹은 카복시산, 예를 들어, 단편 -CH₂CH₂CH₂CO₂H 또는 -CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂H와 같은 C₁₋₃알킬렌CO₂H를 포함한다.

[0196] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH(CH₃)₂를 의미한다.

[0197] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂C(O)(CH₃)₂를 의미한다.

[0198] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂NHCH₂CH₂OCH₃을 의미한다.

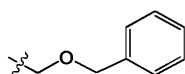
[0199] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OCH₃)₂를 의미한다.

[0200] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂C(O)N(CH₂CH₂OCH₃)₂를 의미한다.

[0201] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₃을 의미한다.

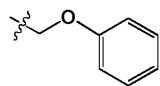
[0202] 하나의 구체예에서 R¹은 -CH₂CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂OCH₃을 의미한다.

[0203] 하나의 구체예에서 R¹은 다음을 포함한다:



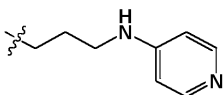
[0204]

[0205] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



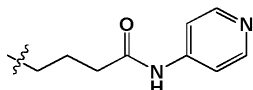
[0206]

[0207] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0208]

[0209] 하나의 구체예에서 R^1 은 다음을 포함한다:



[0210]

[0211] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 *ortho* 위치에 존재한다.

[0212] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 *meta* 위치에 존재한다.

[0213] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 *para* 위치에 존재한다.

[0214] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 C_{1-3} 알킬, 할로, 시아노, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, $S(O)_qC_{1-3}$ 알킬, $-C(O)OC_{1-6}$ 알킬, $-NC(O)NC_{1-6}$ 알킬, $-NC(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)NC_{1-6}$ 알킬, and $-C(O)C_{1-6}$ 알킬이다.

[0215] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 메틸, 클로로, 플루오로, 시아노, 메톡시, 트리플루오로메틸 및 SO_2CH_3 을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0216] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 클로로이다.

[0217] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 플루오로이다

[0218] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 시아노이다.

[0219] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 메톡시이다.

하나의 구체예에서 R^{2a} 는 메틸이다.

[0220] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 SO_2CH_3 이다.

[0221] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 $-C(O)OCH_3$ 이다.

[0222] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 CF_3 이다.

[0223] 하나의 구체예에서 R^{2b} 는 수소이다.

[0224] 하나의 구체예에서 R^{2b} 는 클로로이다.

[0225] 하나의 구체예에서 R^{2b} 는 $-OCH_3$ 이다.

[0226] 하나의 구체예에서 R^{2a} 및 R^{2b} 는 각각 2,3 또는 2,4 또는 3,4 또는 3,5위치에 존재한다.

- [0227] 하나의 구체예에서 R^{2a} 는 CF_3 이고 R^{2b} 는 메톡시이다.
- [0228] R^{3a} 는 *ortho* 또는 *para* 위치와 같이, *ortho*, *meta* 또는 *para* 위치에 적절하게 존재한다.
- [0229] 하나의 구체예에서 R^{3b} 는 수소이다.
- [0230] 하나의 구체예에서 R^{3b} 는, 예를 들어, 4-위치의 플루오로 또는 클로로이다.
- [0231] 하나의 구체예에서 R^{3a} 및 R^{3b} 는 각각 3,4 위치에 존재한다.
- [0232] 하나의 구체예에서 R^4 는 수소이다.
- [0233] 하나의 구체예에서 R^5 는 수소이다.
- [0234] 하나의 구체예에서 p 는 2이다.
- [0235] 하나의 구체예에서 q 는 2이다.
- [0236] 하나의 구체예에서 화학식 (I)의 약학적으로 허용가능한 산 및 염이 제공된다.
- [0237] 본 원에서 상기된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 산과 염은, 화학식 (I) 화합물의 형성가능하고 치료상 활성인 무독성 산 및 염 형태를 포함한다. 이들 약학적으로 허용가능한 산과 염은 적당한 산으로 염기를 처리함으로써 용이하게 수득할 수 있다. 적당한 산은, 예를 들어, 염화수소산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 할로젠화수소산 등의 무기산; 또는, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 수산화아세트산, 젖산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄이산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄이산), 말레산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모인산 등과 같은 유기산을 포함한다.
- [0238] 화합물 (I)의 염의 비제한적인 예는, HCl 및 HBr 염과 같은 광산의 산부가염 및 메탄설폰산염과 같은 유기산의 산부가염 등, 약학적으로 수용가능한 모든 염을 포함한다.
- [0239] 또한, 본 원 화합물의 용매화합물(solvate)도 개시되었다. 용매화합물의 예는 수화물을 포함한다.
- [0240] 개시된 화합물은, 명시된 원자가 자연발생적이거나 비자연발생적인 동위원소인 것들을 포함한다. 하나의 구체예에서 동위원소는 안정한 동위원소이다. 그러므로, 개시된 화합물은, 예를 들어, 수소 원자 등의 자리에서 하나 이상의 중수소를 함유하는 것을 포함한다.
- [0241] 본 원에서 설명된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심(chiral centre)을 포함할 수 있으며, 개시된 범위는 그 결과로부터 생긴 라세미체, 양 거울상 이성질체(예를 들어, 각각은 나머지 거울상 이성질체가 거의 없음) 및 모든 입체이성질체를 포함한다. 하나의 구체예에서, 하나의 거울상 이성질체 형태는 상응하는 거울상 이성질체 형태가 거의 없는 순수한 형태로 존재한다.
- [0242] 또한, 개시된 범위는 본 원에서 정의된 화합물의 모든 결정다형(polymorphic form)까지를 포함한다.
- [0243] 한 측면에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은:
- [0244] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- [0245] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시메톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- [0246] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;
- [0247] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)
- [0248] 메틸)-3-(2-사이클로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헥스-5-이노의 산;
- [0249] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)-5-(6-모폴리노

-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;

- [0250] 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0251] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-모폴리노에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0252] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-사이클로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0253] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0254] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0255] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0256] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0257] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0258] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0259] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0260] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0261] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-사이클로벤질)-5-에티닐 퀴나졸린-4(3H)-온.;
- [0262] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0263] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0264] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0265] 3-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0266] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0267] 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0268] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0269] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0270] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시벤질)-5-(3-메톡시프

로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;

- [0271] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0272] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0273] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-메톡시에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0274] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0275] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0276] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0277] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2,6-디플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0278] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0279] 2-((4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0280] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0281] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0282] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-사이클로헥틸프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0283] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(벤질옥시)프로프-1-인일)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0284] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-하이드록시펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0285] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로-5-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0286] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3,4-디클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0287] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-벤질-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0288] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-트리플루오로메틸벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0289] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0290] 4-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴;
- [0291] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로-4-메톡시

벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;

- [0292] 1-(3-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인일)우레아;
- [0293] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0294] 2-((4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0295] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-페녹시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0296] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0297] 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드;
- [0298] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(7-모폴리노-7-옥소헵트-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0299] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-모폴리노-5-옥소헵트-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0300] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-((5-메틸피라진-2-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0301] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0302] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-디에틸헥스-5-인아미드;
- [0303] 7-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헵트-6-이노익 산;
- [0304] 2-아세트아미도-N-(3-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인-1-일)아세트아미드;
- [0305] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0306] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-메톡시페네틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0307] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0308] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로-3-메톡시벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0309] 메틸 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조에이트;
- [0310] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0311] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조푸란-5-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0312] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)-5-

(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;

- [0313] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0314] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-모폴리노피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0315] 5-(6-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)-2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0316] N-(4-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)부트-3-인-1-일)모폴린-4-카복사미드;
- [0317] 5-(6-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)-2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0318] N-(4-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)부트-3-인-1-일)모폴린-4-카복사미드;
- [0319] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(5-(비스(2-메톡시에틸)아미노)펜트-1-인일)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0320] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-사이클로펜틸헥스-5-인아미드;
- [0321] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)헥스-5-인아미드;
- [0322] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-모폴리노에틸)헥스-5-인아미드;
- [0323] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0324] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)헥스-5-인아미드;
- [0325] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드;
- [0326] 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드;
- [0327] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온;
- [0328] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드;
- [0329] 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드;
- [0330] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드;
- [0331] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드;
- [0332] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-이소프로필헥스-5-인아미드;
- [0333] 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-

3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-이소프로필헥스-5-인아미드;

[0334] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-디메틸헥스-5-인아미드;

[0335] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

[0336] 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N*-(피롤리딘-3-일)헥스-5-인아미드;

[0337] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

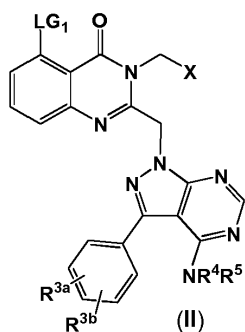
[0338] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

[0339] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

[0340] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온;

[0341] 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3*H*)-온; 또는 이의 모든 입체이성질체, 토토머 및 동위원소 유도체를 포함하는 약학적으로 허용가능한 이의 염이다.

[0342] 화학식 (I)의 화합물은, 화학식 (II)의 화합물:



[0343]

[0344] 또는, 상기 식에서 X, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ 및 R⁵가 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고 LG₁은 특히 브로모와 같은 이탈기를 의미하는 이의 보호된 유도체를 불활성 분위기 및 적당한 촉매, 유기 염기 및 극성의 비프로톤성 용매의 존재 하에서 화학식 (III)의 화합물:



[0345]

[0346] 또는, 상기 식에서 R¹이 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체와 반응시키는 단계; 및 임의적으로 화학식 (I)의 화합물을 노출시키기 위해 탈보호화(deprotecting)하는 단계; 및 임의적으로, 표준적인 작용기 변형(standard functional group transformation)에 의해 화학식 (I)의 화합물 중 하나를 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환하는 단계를 포함하는 방법에 의하여 제조될 수 있다.

[0347] 적당한 촉매는 구리 요오드화물의 존재 하에서의 *N*-스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드와 같은 팔라듐 촉매를 포함한다.

[0348] 적당한 극성 비프로톤성 용매는 DMF이다.

[0349] 적당한 불활성 분위기는 질소이다.

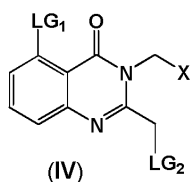
[0350] 반응은 120℃, 200W의 파워 세팅 하에서의 조사(irradiation), 예를 들어, 마이크로파 조사를 이용하여 수행될 수 있다.

[0351] 예를 들어, R¹이 수소이고 보호기(protective group)가 실릴 그룹인 경우의 화학식 (I)의 화합물을 노출시키기 위한 탈보호화는, DMF와 같은 극성 비프로톤성 용매의 존재 하에서 테트라부틸암모늄 클로라이드와 같은 시약을 처리함으로써 이루어진다. 반응은, 예를 들어, 0℃와 같이 낮은 온도에서 수행될 수 있다.

[0352] R¹이 카복시산 모이어티(moiety)를 포함하는 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어, 아마이드 커플링(amide coupling)과 같은 일상적인 기술에 의하여 화학식 (I)의 기타 화합물로 전환될 수 있다.

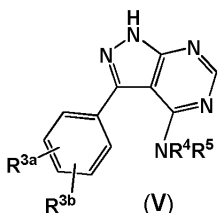
[0353] 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 기타 화합물로 전환시키는 추가의 예는, R¹이 1차 알코올을 포함하는 경우의 화학식 (I)의 화합물에 의해 제공된다. 이러한 화합물은, R¹이 1차 알킬 할라이드를 포함하는 화학식 (I)의 화합물로 전환된 후, 1차 또는 2차 아민과의 반응에 의하여 R¹이 알킬 아민을 포함하는 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0354] 화학식 (II)의 화합물은, 화학식 (IV)의 화합물:



[0355]

[0356] 또는, 상기 식에서 LG₁ 및 X가 화학식 (II)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고 LG₂가 이탈기, 예를 들어, 클로로와 같은 할로(halo)인, 이의 보호된 유도체를 염기의 존재 하에서 극성 비프로톤성 용매에서 화학식 (V)의 화합물:



[0357]

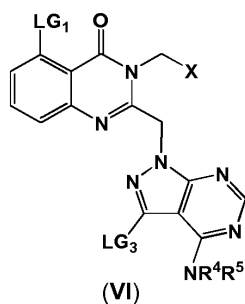
[0358] 또는, 상기 식에서, R^{3a}, R^{3b}, R⁴ 및 R⁵가 화학식 (I)의 화합물에 대해 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0359] R^{3a}가 하이드록실인 화학식 (V)의 화합물에 대한 적당한 보호 그룹(protecting group)은 *tert*부틸디메틸실릴에테르를 포함한다.

[0360] 적당한 염기는 포타슘 카보네이트를 포함한다.

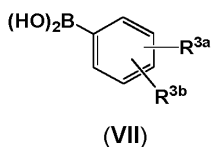
[0361] 적당한 극성 비프로톤성 용매는 DMF이다.

[0362] 이와 달리, 화학식 (II)의 화합물은, 화학식(VI)의 화합물:



[0363]

[0364] 또는, 상기 식에서 LG_1 , X , R^4 및 R^5 가 화학식 (II)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고 LG_3 이 특히 요오드와 같은 할로인 이탈기를 의미하는 이의 보호된 유도체를 불활성 분위기 및 적당한 귀금속 촉매, 무기 염기 및 극성 프로톤성 용매의 존재 하에서 화학식 (VII)의 화합물:



[0365]

[0366] 또는, 상기 식에서 R^{3a} 및 R^{3b} 가 화학식 (I)의 화합물에 대해서 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체와 반응시키는 단계; 이어, 적절한 경우, R^{3a} 및/또는 R^{3b} , 및/또는 X 를 탈보호화하는 단계에 의하여 제조될 수 있다.

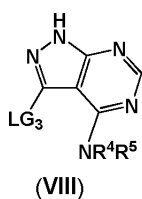
[0367] 적당한 촉매는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)이다.

[0368] 적당한 무기 염기는 소듐 카보네이트이다.

[0369] 적당한 극성 프로톤성 용매는 에탄올이다.

[0370] 반응은 상승된 온도, 예를 들어, 85°C에서, 실온으로 식히기 전 수 일간, 예를 들어, 3일간 수행될 수 있다.

[0371] 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 LG_1 , LG_2 및 X 가 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체를, 화학식 (VIII)의 화합물:



[0372]

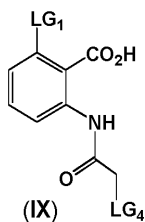
[0373] 또는, 상기 식에서 R^4 및 R^5 가 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같고 LG_3 이 이탈기, 예를 들어, 특히 요오드 치환기와 같은 할로겐 원자인 이의 보호된 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 반응은 실온과 같은 외기 온도 및 어두운 곳에서 무기 염기의 존재 및 극성의 비프로톤성 용매 하에서 용이하게 수행될 수 있다.

[0374] 적당한 무기 염기는 소듐 카보네이트이다.

[0375] 적당한 극성의 비프로톤성 용매는 DMF이다.

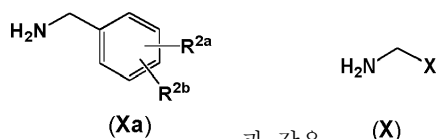
[0376] 화학식 (V)의 R^{3a} , R^{3b} , R^4 및 R^5 가 상기 정의된 바와 같은 화합물은, 화학식 (VIII)의 LG_3 , R^4 및 R^5 가 상기 정의된 바와 같은 화합물을, 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 R^{3a} 및 R^{3b} 가 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0377] 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물:



[0378]

[0379] 또는, 상기 식에서 LG₁이 화학식 (II)의 화합물에 대하여 상기 정의된 바와 같고 LG₄가 이탈기, 예를 들어, 클로로와 같은 할로, 또는 하이드록시인 이의 보호된 유도체를 트리할라이드화 인, 유기 염기 및 비극성 용매와 같은 적당한 시약의 존재 하에서 화학식 (X)의 화합물:



[0380]

[0381] 또는, 상기 식에서 X, R^{2a} 및 R^{2b}가 화학식 (II)의 화합물에 대하여 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

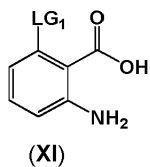
[0382] 적당한 트리할라이드화 인은 트리염화 인(phosphorus trichloride)이다.

[0383] 적당한 비극성 용매는 톨루엔이다.

[0384] 적당한 유기 염기는 트리에틸아민이다.

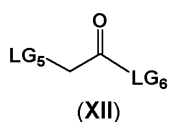
[0385] 하이드록실은 이미다졸과 같은 적당한 염기의 존재 하에서, 적당한 용매, 예를 들어, DMF에서 TBDMSCI를 사용하여 보호될 수 있다.

[0386] 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물:



[0387]

[0388] 또는, 상기 식에서, LG₁이 화학식 (II)의 화합물에 대하여 상기 정의된 바와 같은 이의 보호된 유도체를 적당한 용매 및 적당한 염기의 존재 하에서 화학식 (XII):



[0389] 의 LG₅ 및 LG₆가 이탈기, 예를 들어, 클로로와 같은 할로인 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0390] 적당한 용매는 톨루엔이고 적당한 염기는 피리딘이다.

[0391] 보호 그룹은 상기된 하나 이상의 반응이 진행되는 동안 화학 감응성 그룹(chemically sensitive group)을 보호하여 제조 방법의 효율성을 확보하기 위해 필요할 수 있다. 그러므로, 바람직하고 필요한 경우, 중간체 화합물은 통상적인 보호 그룹을 사용함으로써 보호될 수 있다. 보호 그룹 및 이들의 제거 수단은 「Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene 및 Peter G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., 4th Rev Ed., 2006, ISBN-10:0471697540」에 설명되어 있다.

[0392] 신규 중간체가 본 발명의 범위로서 청구되었다.

- [0393] 상기 정의된 바와 같은 화학식 (III), (VII), (VIII), (X) 및 (XI) 및 (XII)의 화합물은 시판되거나 일상적인 공개 기술(예를 들어, 표 1 참조)을 이용하여 시판되는 초기 물질로부터 쉽게 제조될 수 있다.
- [0394] 본 원에서 개시된, 화학식 (I)의 화합물은, 아트로프 이성질체(atropisomer)로 알려진 비 상호전환 회전 이성질체(non interconverting rotational isomer)의 존재를 판정하기 위한 비대칭 고정상 HPLC(chiral stationary phase HPLC)에 의해 스크린하여 선발된다. 아트로프 이성질체(atropisomerism)는 단일 결합에 대한 부자유 회전(hindered rotation)의 결과인데, 여기에서 자유 회전에 대한 뒤틀림 에너지 장벽(torsional energy barrier)이 충분히 높아 비-중첩 형태이성질체(non-superimposable conformer)의 전환을 매우 늦춘다. 하기 본 원에서 개시된 분석 및 제조 방법이 공개된 많은 PI3K 저해제의 개별 아트로프 이성체를 분석하기 위하여 사용되어 왔으며, 이들이 보통 매우 긴 반감기(수개월 또는 수년)를 갖는 입체이성질체의 혼합물로 존재한다는 것이 밝혀졌다. 보통 개별(discrete) 입체이성질체가 라세미체와 같은 혼합물에 비해 훨씬 더 바람직하므로, 아트로프 이성질체의 출현은 이러한 화합물을 치료제로 개발하는데 추가적인 어려움이 따른다는 것을 나타낸다. 본 원에서 개시된 크로마토그래피 방법을 이용한 분석에 의해 화학식 (I)의 화합물이 아트로프 이성질체를 나타낸다는 증거가 없음이 밝혀졌다. 입체이성질체에 나타나는 것으로 잘 알려진 추가적인 특징, 예를 들어, 입체이성질체생성 중심(stereogenic centre)이 없이, 본 발명은 유리하게도 개별 단일 분자 독립체(molecular entity)로 존재하는 화합물을 개시한다. 그러므로, 본 발명에서 개시된 화합물은 약학적 조성물 및 치료에 있어서 치료 활성제로서 특히 유용하다.
- [0395] 한 가지 측면에 있어서, 화합물은 치료, 예를 들어, COPD 및/또는 천식 치료에 유용하다.
- [0396] 전형적으로, 현재까지 개발된 PI3K 화합물은 경구 투여를 위한 것이었다. 전형적으로, 적정 시간 동안 작용이 지속되도록 하기 위하여 화합물의 약물동태학적 프로파일을 최적화가 필요하다. 이러한 방식에서는, 충분히 높은 농도의 약을 개발하고 투여 간에 높은 농도를 유지하여 연속적인 임상 효과를 제공하게 된다. 이러한 접근법의 피할 수 없고도 빈번한 결과는 타겟화되지 않은 신체 조직, 특히 간 및 소화관이 약물동태학적으로 활성인 약 농도에 노출되기 쉽다는 것이다.
- [0397] 대안적인 방법은 최적 투여 계획을 디자인하는 것인데, 여기에서, 약을 염증이 생긴 조직에 직접 투여하는 것이다(예를 들어, 국소 치료). 이러한 접근법이 모든 만성 염증성 상태를 치료하는데 적합하지는 않더라도, 폐 질환(천식, COPD), 피부환부(아토피피부염 및 건선), 비 질환(알레르기비염) 및 위장 장애(궤양 대장염)의 치료에 광범위하게 이용되어 왔다.
- [0398] 국소 치료에 있어서, 때때로 원하는 효능은 약의 작용을 지속시키고 타겟 기관에 우세하게 유지되게 함으로써, 전신 독성의 위험을 최소화하여 달성될 수 있다. 이와 달리, 활성 약의 "레저브와(reservoir)"를 생성하여 원하는 효과를 유지할 수 있는 적절한 제제를 사용할 수 있다. 1번째 접근법의 예는, 항콜린성 약 티오프로피움 브로마이드(anticholinergic drug tiotropium bromide, Spiriva HandiHaler[®])를 사용하는 것인데, 이는 COPD 치료제로서 폐에 국소적으로 투여된다. 이 화합물은 타겟 수용체에 예외적으로 높은 친화도를 가져, 매우 낮은 오프율(해리 속도) 및 지속 작용 기간을 갖는다.
- [0399] 본 발명의 개시의 한 측면에 따라, 예를 들어, 폐에 국소적으로 투여되는 PI3 키나아제 저해제로서의 제제 화합물의 용도가 제공된다.
- [0400] 본 발명의 개시의 한 측면에서, 본 원의 화합물은 특히, COPD의 치료를 위한 폐로의 국소 전달과 같은, 국소 전달에 특히 적합하다.
- [0401] 그러므로, 본 발명의 한 측면은 화학식 (I)의 화합물의 COPD 및/또는 천식, 특히 흡입, 즉 폐로의 국소 투여에 의한 COPD 또는 중증 천식의 치료 용도를 제공하는 것이다. 폐로의 투여는 실현될 화합물의 유리한 효과를 가능하게 하는 반면, 환자에 대한 부작용을 최소화한다는 점에서 유리하다.
- [0402] 하나의 구체예에서, 화합물은 코르티코스테로이드 치료에 민감한 환자에 적합하다.
- [0403] 또한, 본 원의 화합물은 류마티스 관절염의 치료에도 유용하다.
- [0404] 또한, 본 발명은, 본 발명의 개시에 따른 화합물과 임의적으로 이에 결합한 하나 이상의 약학적으로 수용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0405] 희석제 및 담체는 비경구, 경구, 국소, 점막 및 직장 투여에 적합한 것들을 포함할 수 있고 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

일 구체예에서, 조성물은, 예를 들어 비경구, 피하, 근육내, 정맥내, 관절내 또는 관절 주위 투여를 위해, 특히 액체 용액 또는 서스펜션의 형태로 제조될 수 있다; 경구 투여의 경우, 특히 알약 또는 캡슐의 형태; 국소, 예를 들어, 폐 또는 코 안의 경우, 특히 파우더, 점비제(nasal drops) 또는 에어로솔 및 경피 투여의 형태; 점막 투여의 경우, 예를 들어, 볼(buccal), 혀밑(sublingual) 또는 질 점막 투여, 및 직장 투여(rectal administration)의 경우, 예를 들어, 좌약의 형태.

[0406] 조성물은 단위 투여량 형태로 편리하게 투여될 수 있으며, 예를 들어, 「Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)」에 설명된 바와 같은, 약학 분야에서 잘 알려진 어떠한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.

[0407] 비경구적 투여를 위한 제제는 멸균수 또는 살린, 프로필렌 글리콜과 같은 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 식물성 기름, 수소화된 나프탈렌 등을 부형제로 함유할 수 있다.

[0408] 코 투여를 위한 고체일 수 있으며, 부형제, 예를 들어, 젓당 또는 텍스트란을 함유할 수 있다. 또는, 이는 점비제 또는 계량 스프레이(metered spray) 형태로 사용하기 위한 수성 또는 유성 용액일 수 있다. 볼 투여의 경우, 전형적인 부형제에는 당, 칼슘 스테아레이트, 전호화분 녹말(pregelatinated starch) 등이 포함된다.

[0409] 경구 투여를 위해 적당한 조성물은 하나 이상의 생리적으로 양립가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있으며 이는 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 알약 및 캡슐은, 결합제, 예를 들어, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스, 또는 폴리-비닐피롤리돈; 젓당, 설탕, 옥수수 전분, 칼슘 포스페이트, 소르비톨, 또는 글리신과 같은 충전제; 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 실리카와 같은 윤활제; 및 소듐 라우릴 설페이트와 같은 계면활성제와 함께 제조될 수 있다. 액체 조성물은, 서스펜션화제, 예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 당 시럽, 젤라틴, 카복시메틸-셀룰로오스, 또는 식용 지방과 같은 통상적인 첨가제; 레시틴, 또는 아카시아와 같은 에멀션화제; 아몬드 오일, 코코넛 오일, 대구 간유, 또는 땅콩 오일과 같은 식물성 오일; 부틸 하이드록시아니솔(BHA) 및 부틸 하이드록시톨루엔(BHT)과 같은 보존제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은, 예를 들어, 젤라틴으로 캡슐화되어 단위 투여 형태를 제공할 수 있다.

[0410] 고체 경구 투여 형태는 알약, 투-피스 경질 껍질 캡슐(two-piece hard shell capsule) 및 연질 탄성 젤라틴(soft elastic gelatin; SEG) 캡슐을 포함한다.

[0411] 전형적으로, 건조된 껍질 제제는 약 40% 내지 60% 농도의 젤라틴, 약 20% 내지 30% 농도의 가소제(글리세린, 소르비톨 또는 프로필렌 글리콜) 및 약 30% 내지 40% 농도의 물로 구성되어 있다. 또한, 보존제, 색소, 유백제(opacifier) 및 향미료와 같은 기타 물질도 존재할 수 있다. 액체 충전 물질은 (밀랍, 수소화된 파마자유 또는 폴리에틸렌 글리콜 4000과 함께) 용해, 가용성화되거나 분산된 고체 약 또는 매개체 또는 광유, 식물성 기름, 트리글리세리드, 글리콜, 폴리에틸과 같은 매개체의 조성물에 있는 액체 약 및 표면활성제를 포함한다.

[0412] 적절하게는, 화학식 (I)의 화합물은 폐에 국소적으로 투여된다. 이런 이유로 하나의 구체예에서, 본 발명에서 개시된 화합물 및 이에 임의적으로 결합된 하나 이상의 국소적으로 수용가능한 희석제 또는 담체의 화합물을 포함하는 약물학적 조성물이 제공된다. 폐로의 국소적 투여는 에어로솔 제제를 사용함으로써 가능해질 수 있다. 전형적으로, 에어로솔 제제는, 클로로플루오로카본(CFC) 또는 하이드로플루오로카본(HFC)와 같은, 적절한 에어로솔 분사제(propellant)에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함한다. 적당한 CFC 분사제는 트리클로로모노플루오로메탄(분사제 11), 디클로로테트라플루오로메탄(분사제 114), 및 디클로로디플루오로메탄(분사제 12)를 포함한다. 적당한 HFC 분사제는 테트라플루오로에탄(HFC-134a) 및 헵타플루오로프로판(HFC-227)을 포함한다. 전형적으로 분사제는 전체 흡입 조성물의 40 내지 99.5 중량%, 예를 들어, 40 내지 90 중량%로 포함된다. 제제는 공용매(예를 들어, 에탄올) 및 계면활성제(예를 들어, 레시틴, 소르비탄 트리올리에이트 등)를 포함하는 부형제를 포함할 수 있다. 에어로솔 제제는 통에 패키지화되거나 적정 투여량이 계량 밸브에 의해 전달된다(예를 들어, Bespack, Valois 또는 3M에 의해 제공되는 것).

[0413] 또한, 폐로의 국소 투여는 수성 용액 또는 서스펜션과 같이 비-압력화된 제제를 사용하여 이루어질 수 있다. 이는 분무기(nebuliser)에 의해 투여될 수 있다. 또한, 폐로의 국소 투여는 건조-파우더 제제를 사용하여 이루어질 수도 있다. 건조 파우더 제제는 본 발명의 화합물을 미세하게 잘린 형태, 전형적으로는 1-10 μ m의 질량 평균 직경(MMAD)으로 함유할 것이다. 전형적으로 그 제제는, 보통 큰 입자 크기, 예를 들어, 100 μ m 이상의 질량 평균 직경(MMAD)의 젓당과 같은 국소적으로 허용가능한 희석제를 함유할 것이다. 건조 파우더 전달 시스템의 예는 SPIHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, SKYHALER, ACCUHALER 및 CLICKHALER를 포함한다.

[0414] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 DISKUS와 같은 장치에 채워진, 예를 들어, 적당한 등급의 젓당을 포함

하는 마이크로화된 건조 파우더 제제로 제공된다.

- [0415] 본 발명에 따른 화합물은 치료적 활성을 갖도록 의도되었다. 다른 측면에 있어서, 본 발명은 의약으로서의 용도를 위한 화합물을 제공한다.
- [0416] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 (만성 기관지염 및 폐기종을 포함하는) COPD, 천식, 소아 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성폐섬유증, 알레르기비염, 비염, 동염, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD를 포함하는 호흡기 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- [0417] 또한, 본 발명의 화합물은, 환자의 상태가 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 경우, 이에 의한 치료에 대한 환자의 상태를 다시 민감화(re-sensitise)할 수 있다.
- [0418] 본 발명의 하나 이상의 화합물은 항-바이러스 활성을 나타낼 수 있으며, 천식 및/또는 COPD의 바이러스에 의한 악화를 치료하는데 유용하다는 것이 증명되었다.
- [0419] 또한, 본 발명의 화합물은 감기 바이러스 리노바이러스 및/또는 호흡기 세포융합 바이러스의 예방, 치료 또는 개선에 유형할 수 있다.
- [0420] 또한, 본 발명의 화합물은, 국소 또는 국부 요법에 의해 치료될 수 있는, 알레르기 결막염, 결막염, 알레르기 피부염, 접촉 피부염, 건선, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염 또는 골관절염으로 인한 관절 염증을 포함하는 특정 상태의 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0421] 하나의 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 적절한 경로로 투여되는 경우, C형 간염 및/또는 HIV의 치료에 유용할 것으로 생각된다. 적절한 투여 경로는 경구, 정맥 주사 또는 주입을 포함할 수 있다.
- [0422] 하나의 구체예에서, C형 간염의 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물은 간으로의 혈액 프리-엔트리(pre-entry)로 전달된다.
- [0423] 또한, 본 발명의 화합물은 류마티스 관절염, 췌장염, 카켄시아, 비소세포암종을 포함한 종양의 성장 및 전이의 저해, 유방암, 위암, 대장암 및 악성흑색종을 포함하는 기타 특정 상태의 치료에 유용할 것으로 기대된다.
- [0424] 그러므로, 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물의, 상기 언급된 하나 이상의 상태의 치료 용도를 제공한다.
- [0425] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 설명된 바와 같은 화합물의, 상기 언급된 하나 이상의 상태의 치료를 위한 의약의 제조 용도를 제공한다.
- [0426] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에서 개시된 화합물 또는 이의 약학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 언급된 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0427] 또한, 본원에서 설명된 화합물은 하나 이상의 확인된 상기 질병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0428] 용어 "치료"는 치료뿐만 아니라 예방까지를 포함하는 의미이다.
- [0429] 또한, 본원에서 개시된 화합물은 하나 이상의 기타 유효성분, 예를 들어, 상기 언급된 상태의 치료에 적합한 유효성분과 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 호흡기 장애의 치료를 위해 가능한 조성물은 스테로이드(예를 들어, 부테소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 푸로에이트), 베타 효능제(예를 들어, 터부탈린, 살부타몰, 살메테롤, 포모테롤, 인다카테롤) 및/또는 크산틴(예를 들어, 테오필린), 무스카린 길항제(예를 들어, 이프라트로피움) 및/또는 p38 MAP 키나아제 저해제를 갖는 조성물을 포함한다.
- [0430] 하나의 구체예에서, 본 발명의 화합물은 항바이러스제, 예를 들어, 아시클로버, 타미플루, 레렌자 또는 인터페론과 함께 투여되었다.
- [0431] 하나의 구체예에서, 유효성분의 조성물을 공동 제조하였다.
- [0432] 하나의 구체예에서, 유효성분의 조성물을 단순히 공동 투여하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0433] **약어**
- [0434] 본원에서 사용된 약어는 하기 표에서 정의된 의미를 갖는다. 명세서에 나타난 정의되지 않은 모든 약어는 일반

적으로 받아들여지는 이들의 의미로 사용되었다.

[0435]	AcOH	빙초산
[0436]	Aq	수성
[0437]	Ac	아세틸
[0438]	ATP	아데노신-5'-트리포스페이트
[0439]	BALF	기관지 폐포성 유출액(bronchoalveolae lavage fluid)
[0440]	Boc	<i>tert</i> -부톡시카보닐
[0441]	Br	브로드(Broad)
[0442]	BSA	소혈청알부민
[0443]	CDI	1,1-카보닐-디이미다졸
[0444]	COPD	만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)
[0445]	D	이중항
[0446]	DCM	디클로메탄
[0447]	DIAD	디이소프로필아자디카복실레이트
[0448]	DIBAL-H	디이소부틸알루미늄 하이드라이드
[0449]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0450]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0451]	DMSO	디메틸 설펍사이드
[0452]	dppf	1,1'- <i>bis</i> (디페닐포스피노)페로센
[0453]	EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
[0454]	(ES ⁺)	전기분무 이온화, 양성 모드
[0455]	Et	에틸
[0456]	Et ₂ O	디에틸 에테르
[0457]	Et ₃ O	트리에틸아민
[0458]	EtOH	에탄올
[0459]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0460]	FACS	형광-활성 세포 분류
[0461]	FCS	소태아혈청
[0462]	G	그람
[0463]	HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
[0464]	HPLC	고속 액체 크로마토그래피
[0465]	HPLC-MS	고속 액체 크로마토그래피 질량 분석
[0466]	Hr	시간
[0467]	HRP	호스라디시 퍼옥시다제
[0468]	i-n	코안

[0469]	i-t	기관내
[0470]	KHMDS	포타슘 헥사메틸디실라잔
[0471]	μ L	마이크로리터
[0472]	LPS	리포폴리사카라이드
[0473]	μ M	마이크로몰
[0474]	Mm	마이크로미터
[0475]	M	몰
[0476]	$(M+H)^+$	양성자화된 분자의 이온
[0477]	Me	메틸
[0478]	MeOH	메탄올
[0479]	MeOD	중수소화된 메탄올
[0480]	Mg	밀리그램
[0481]	MHZ	메가헤르츠
[0482]	Min	분
[0483]	mL	밀리리터
[0484]	mM	밀리몰
[0485]	Mm	밀리미터
[0486]	mmol	밀리몰
[0487]	MTT	3-(4,5-디메틸티아졸-2일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드
[0488]	m/z	단위전하당 질량
[0489]	Ng	나노그램
[0490]	Nm	나노몰
	Nm	나노미터
[0491]	NMP	1-메틸피롤리딘-2-온 (<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈)
[0492]	NMR	핵자기공명(분광법)
[0493]	PBS	인산 완충 식염수
[0494]	Pd ₂ (dba) ₃	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
[0495]	Ph	페닐
[0496]	PIP2	포스파티딜이노시톨 4,5-비포스페이트
[0497]	PIP3	포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리포스페이트
[0498]	PMA	포볼 미리스테이트 아세테이트
[0499]	Po	경구 투여에 의한
[0500]	PPh ₃	트리페닐포스핀
[0501]	PyBOP®	(벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0502]	Q	4중향

[0503]	Quin	5중항
[0504]	R ^t	체류시간
[0505]	RT	실온
[0506]	RP HPLC 역상 고속 액체 크로마토그래피	
[0507]	S	1중항
[0508]	SCX	고체 지지체형 양이온 교환(수지)
[0509]	SDS	소듐 도데실 설페이트
[0510]	T	3중항
[0511]	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0512]	TBDMSCl <i>tert</i> -부틸디메틸실릴 클로라이드	
[0513]	TFA	트리플루오로아세트산
[0514]	THF	테트라하이드로푸란
[0515]	TLC	얇은막 크로마토그래피
[0516]	TMB	3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘
[0517]	TNF α	종양괴사인자 α
[0518]	TR-FRET 시분해	형광 공명 에너지 전달
[0519]	Vol	부피
[0520]	VT	가변 온도
[0521]	W	와트

[0522] **일반적인 절차**

[0523] 상업적 공급원으로부터 이용가능하지 않은 그러한 중간체 및 맞춤형 화학적 빌딩 블록을 명세서에 개시된 절차에 따라 또는 인용문헌상 방법을 사용하여 제조하였다. 모든 다른 출발 물질 및 용매(HPLC 구매)를 상업적 공급원으로부터 얻었고 추가의 정제 없이 사용하였다. 명기된 반응은 최소한 10분간 질소 흐름을 그것에 통과시킴으로써 탈가스화하였다. 마이크로파 반응은 CEM Discover 또는 Explorer 포커스된 마이크로파 장치를 사용하여 반응을 수행하였다. 유기용매를 마그네슘 설페이트 또는 소듐 설페이트를 사용하여 건조하였다. SiliCycle SiliaFlash[®] P60 (230-400 메쉬) 또는 Flash Si II와 함께 미리 패키지화된 Biotage Isololute SPE Column과 최소 20 질량 당량의 실리카를 사용하여 속성 칼럼 크로마토그래피(flash column chromatography)를 수행하였다.

[0524] **분석 방법**

[0525] 형광지시약 UV₂₅₄ 플레이트와 함께 Kieselgel 60으로 박층 크로마토그래피 (TLC) 분석을 수행하였고 자외선을 사용하여 가시화하거나 또는 표준 TLC 딥(dip) 또는 요오드로 염색하였다.

[0526] *역상 분석 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광법:*

[0527] 모든 샘플을 기기장치 및 하기 기술된 조건을 사용하여 HPLC-MS에 의해 전형적으로 분석하였다. 별도 언급이 없는 한 최종 화합물은 방법 B를 사용하여 분석에 적용하였고 중간체는 방법 A를 활용하여 분석하였다.

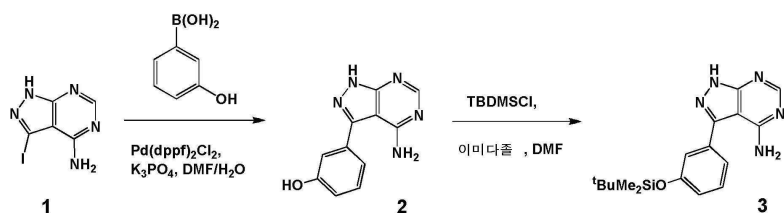
[0528] 방법 A를 3분을 초과하는 구매 5-100% B (A = 물/ 0.1% 포름산, B = 아세토니트릴/ 0.1% 포름산), 주입 부피 3 μL, 유량 = 1.0 mL/분의, 가역상 Atlantis dC18 columns (5 μm, 2.1 x 50 mm)을 사용하는 시스템인, Agilent HP1100 및 Shimadzu 2010에 수행하였다. Waters 2487 이중 파장 UV 검출기 또는 Shimadzu 2010 시스템을 사용하여 215 nm에서 UV 스펙트럼을 기록하였다. Waters ZMD를 사용하여 초당 2 스캔의 샘플링 속도에서 범위 m/z 150 내지 850을 초과하는 또는 Shimadzu 2010 LC-MS 시스템에 의해, 전기분무 이온화를 사용하여 2 Hz의 샘플링

속도에서 범위 m/z 100 내지 1000을 초과하는 질량 스펙트럼을 얻었다.

- [0529] 방법 B를 7분을 초과하는 구배 5-100% B (A = 물/ 0.1% 포름산, B = 아세트오니트릴/ 0.1% 포름산), 주입 부피 3 μL , 유량 = 0.6 mL/분의, 역상 Water Atlantis dC18 columns (3 μm , 2.1 x 100 mm)을 사용하는 시스템인, Agilent HP1100 및 Shimadzu 2010에 수행하였다. Waters 2996 광 다이오드 어레이 또는 Shimadzu 2010 시스템을 사용하여 215 nm에서 UV 스펙트럼을 기록하였다. Waters ZQ를 사용하여 초 당 2 스캔의 샘플링 속도에서 범위 m/z 150 내지 850을 초과하는 또는 Shimadzu 2010 LC-MS 시스템에 의해, 전기분무 이온화를 사용하여 2 Hz의 샘플링 속도에서 범위 m/z 100 내지 1000을 초과하는 질량 스펙트럼을 얻었다.
- [0530] 방법 C를 3.5분을 초과하는 구배 1-100% B (A = 2 mM 암모늄 비카르보네이트 pH 10, B = 아세트오니트릴), 주입 부피 3 μL , 유량 = 1.0 mL/분의, 역상 Phenomenex Gemini dC18 columns (3 μm , 2.0 x 50 mm)을 사용하는 시스템인, Agilent HP1100에 수행하였다. Waters 2487 이중 파장 UV 검출기 또는 Waters 2996 광 다이오드 어레이를 사용하여 215 nm에서 UV 스펙트럼을 기록하였다. Waters ZMD 또는 Waters ZQ를 사용하여 초당 2 스캔의 샘플링 속도에서 범위 m/z 150 내지 850을 초과하는 범위의 질량 스펙트럼을 얻었다.
- [0531] 방법 D를 0.1% v/v 포름산을 함유하고 4분을 초과하는 H_2O -MeCN 구배로 용출하는, 40°C 및 유량 = 2.5-4.5 mL min^{-1} 의, Agilent Extend C18 columns (1.8 μm , 4.6 x 30 mm)을 사용하는 시스템인, Agilent HP1200에서 수행하였다. 구배 정보: 0-3.00 분, 95% H_2O -5% MeCN에서 5% H_2O -95% MeCN까지 기울어짐; 3.00-3.01 분, 5% H_2O -95% MeCN에서 유지, 4.5 mL min^{-1} 까지 증가된 유동률; 3.01-3.50 분, 5% H_2O -95% MeCN에서 유지; 3.50-3.60 분, 95% H_2O -5% MeCN로 회복됨; 3.50 mL min^{-1} 까지 감소된 유동률; 3.60-3.90 분, 95% H_2O -5% MeCN에서 유지; 3.90-4.00 분, 95% H_2O -5% MeCN에서 유지, 2.5 mL min^{-1} 까지 감소된 유동률. UV 검출은 Agilent G1314B 가변 파장 검출기를 사용하여 254 nm에서 수행하였다. Agilent G1956B를 사용하여 1.6 초/사이클의 샘플링 속도에서 m/z 60 내지 2000의 범위를 초과하는 질량 스펙트럼을 얻었다.
- [0532] 삭제
- [0533] 삭제
- [0534] 다음의 정지상 중 어느 하나를 함유하는 Daicel columns (5 μm x 5 cm x 4.6 mm)을 사용하여 키랄 정지상 분석적 HPLC를 수행하였다: Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralcel OJ-H, 및 Chiralpak AS-H. 다음의 이동상 중 어느 하나, 70:30 헵탄:IPA (v/v), 85:15 헵탄:에탄올 (v/v), 50:50 메탄올:에탄올 (v/v), 및 아세트오니트릴과 6 내지 20분을 초과하여 등용매 조건 하에서 용출하는 1 mL/min의 유속을 사용하였고; 254 nm에서 UV 검출을 행하였다. 이러한 이동상 각각은 상기 언급한, 칼럼 팩킹(packaging)과 호환되고, 16개의 다른 용매 및 정지상 순열을 제공한다. 트리에틸아민 (0.1%), 포름산 (0.1%)과 같은 모디퍼(modifier)가 해상도를 개선하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0535] 삭제
- [0536] 준-예비(semi-preparative) 키랄 정지상 LC-UV를, Daicel Chiralpak AD semi-prep column (10 mm, 20 x 250 mm) 및 1.0 mL의 부피를 주입할 70:20 헵탄:IPA 및 0.1% 트리에틸아민을 사용하여 20 분을 초과해 등용매 방법으로 용출하는 18 mL/min 유동률을 사용하는 Gilson 예비 모듈식 시스템에 수행하였다. Gilson 119 UV 검출기를 사용하여 215 nm에서 UV 스펙트럼을 기록하고 수집을 위해 분획을 분석하였다.
- [0537] 데이터는 OpenLynx 및 OpenLynx Browser 소프트웨어를 사용하여 또는 Shimadzu PsiPort 소프트웨어를 통해 통합하고 보고하였다.
- [0538] ^1H NMR 분광학: 내부 기준으로서 중수소화된(deuterated) 용매의 잔류의 양성자화된(protonated) 공명을 사용하는 Bruker DPX 250 MHz, Bruker Avance III 400 MHz 또는 Bruker DRX 500 MHz 분광기 중 어느 하나에서 스펙트럼을 획득하였다.

[0539] 비 상업적 중간체의 제조

[0540] 3-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (3)



[0541]

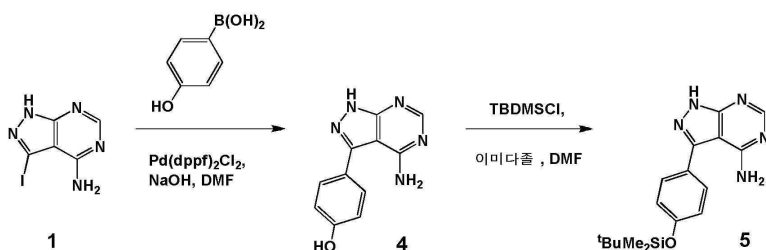
[0542] 탈가스된 DMF/물 (3:2, 140 mL) 내에서 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1) (8.22 g, 31.5 mmol), 3-페놀 보론산 (13.0 g, 94.5 mmol) 및 포타슘 포스페이트 (10.0 g, 47.3 mmol)가 교반된 서스펜션에 [dppf] 팔라듐 (II) 디클로라이드 (13.0 g, 15.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소와 함께 플러쉬 (flush)하고, 120 °C에서 2시간 동안 가열하고, 그 후 실온으로 냉각되도록 하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL) 및 수용성 염산 (2 M, 500 mL)으로 희석하였고 그 결과 얻어진 서스펜션을 여과하였다. 여과물은 수용성 염산 (2 M, 2 x 500 mL)으로 추출하였다. 결합된 수용성 추출물은 소듐 카르보네이트의 포화 수용액으로 pH 10 까지 염기성화하였다. 형성된 침전물을 여과하였고 여과물을 EtOAc (3 x 1 L)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조하고 여과하였으며, 회색 고체가 제공되도록 진공 속에서 용매가 제거되었다. 회색 고체의 3-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀 (2) (6.04 g, 84%)이 제공되도록 워크업(workup) 절차에서 생성된 모든 고체 물질을 결합하였고 DCM으로 분쇄하였다: m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0543]

건조 DMF (100 mL) 내의 화합물 (2) (4.69 g, 20.66 mmol) 및 이미다졸 (2.10 g, 30.99 mmol)의 교반된 용액에 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에, 이미다졸의 추가 분취량 (2.10 g, 30.99 mmol) 및 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (120 mL)로 희석하였고 DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 물 (2 x 200 mL)로 세척하고, 건조하고, 여과하였고 진공상태에서 증발에 의해 약 100 mL의 부피가 감소하였다. 황백색 고체의 표제 화합물 (3) (6.05 g, 85%)을 제공하기 위해 그 결과 얻어진 슬러리(slurry)를 여과하였고 고체는 헵탄 (50 mL)으로 세척하였다: m/z 343 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0544]

3-(4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (5)



[0545]

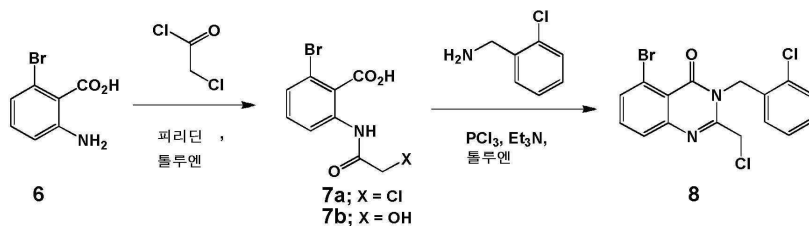
[0546] DMF (90 mL) 내의 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1) (10.0 g, 38.4 mmol), [dppf] 팔라듐 (II) 디클로라이드 (1.37 g, 1.92 mmol) 및 4-페놀 보론산 (15.8 g, 115.2 mmol)이 교반된 서스펜션에 수용성 소듐 하이드록사이드 (1 M, 76.0 mL, 76.8 mmol)를 첨가하였다. 반응을 질소로 플러쉬하였고 18시간 동안 120 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하였고 물 (200 mL)로 희석하였다. 갈색 고체의 4-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)페놀 (4) (5.25 g, 60%)를 제공하기 위해, 침전물의 색이 흐려질 때까지 그 결과 얻어진 침전물을 여과에 의해 수집하였고 물 (200 mL)로 희석한 후 DCM으로 추출하였다: m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0547]

건조 DMF (70 mL) 내의 화합물(4) (5.25 g, 23.1 mmol) 및 이미다졸 (3.85 g, 57.8 mmol)의 교반된 용액에 TBDMSCl (4.19 g, 27.7 mmol)을 첨가하였다. 16시간 후에, 이미다졸 (1.93 g, 28.9 mmol) 및 TBDMSCl (2.10 g, 13.9 mmol)의 추가 분취량을 첨가하였고 혼합물은 4시간 동안 교반되었다. 갈색 고체의 표제 화합물 (5) (7.31 g, 93%)를 제공하기 위해 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고 여과에 의해 그 결과 침전물을 수집하였으며,

물 (200 mL) 및 헵탄 (300 mL)으로 세척하였다: m/z 344 ($M+H$)⁺ (ES)⁺.

[0548] 5-브로모-3-(2-클로로벤질)-2-(클로로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온 (8)

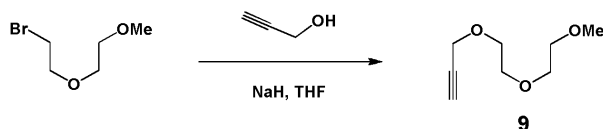


[0549]

[0550] 냉각조(ice-bath)에서 0℃까지 냉각된 톨루엔 (75 mL) 내의 2-아미노-6-브로모-벤조산 (6) (3.06 g, 14.2 mmol)가 교반된 용액에 피리딘 (0.60 mL, 7.10 mmol)을 첨가한 다음 톨루엔 (75 mL) 내의 클로로아세트 클로라이드 (2.26 mL, 28.4 mmol) 용액을 1시간 넘게 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데워지도록 하였고, 3시간 동안 115℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각되도록 하였다. 진공상태에서 증발에 의해 용매 부피를 반으로 줄였다. 하룻밤 동안 그대로 두면, 생성물이 침전되고 흰색 고체의 2-브로모-6-(2-클로로아세트아미도)벤조산 (7a) (1.44 g)를 제공하기 위해 여과에 의해 생성물을 수집하였다: m/z 290/292 ($M+H$)⁺ (ES)⁺. 2-브로모-6-(2-하이드록시아세트아미도) 벤조산 (7b) (1.02 g, 결합된 산출량, 59%)를 제공하기 위해 진공상태에서 여과물을 농축하고 잔여물을 에탄올/헵탄으로 분쇄하였다: m/z 274/276 ($M+H$)⁺ (ES)⁺. 7a 및 7b는 다음 단계에서 추가적인 정제 없이 사용될 수 있다.

[0551] 톨루엔 (250 mL) 내의 화합물 (7a) (7.50 g, 27.4 mmol), 2-클로로벤질아민 (5.00 mL, 41.05 mmol) 및 트리ethyl아민 (5.70 mL, 41.1 mmol)의 교반된 화합물에 1시간 넘게 한 방울씩 톨루엔 (250 mL) 내의 포스포러스 트리 클로라이드 (2.60 mL, 30.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 110℃까지 가열하였고, 그에 따른 뜨거운 용액을 옮겨 진공에서 농축하였다. 노란색 고체의 표제 화합물 (8) (6.41 g, 59%)을 제공하기 위해 잔여물을 프로판-2-올 (50 mL)로 분쇄하였다: m/z 397/399 ($M+H$)⁺ (ES)⁺.

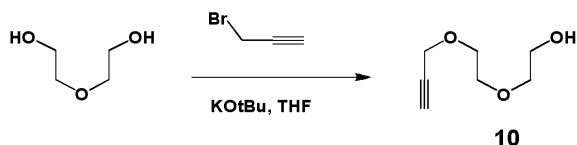
[0552] 3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인 (9)



[0553]

[0554] 냉각조 내에서 5℃로 냉각된 THF (100 mL) 내의 소듐 하이드라이드 (3.12 g, 78.0 mmol)가 교반된 서스펜션에 THF (20 mL) 내의 프로파르길 알콜 (4.60 g, 78.0 mmol) 용액을 한 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 5℃에서 교반한 다음 실온으로 냉각되도록 하였고d treated dropwise with 1-브로모-2-(2-메톡시에톡시)에탄 (7.00 mL, 52.0 mmol)을 한 방울씩 처리하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물 (100 mL)로 희석하였고 디에틸 에테르 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조하였고, 여과하였으며 진공상태에서 증발시켰다. 무색의 오일인 표제 화합물 (9) (250 mg, 9%)를 제공하기 위해, 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였고, 헵탄 내에서 30% EtOAc으로 용출하였다: ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ: 4.18 (2H, d), 3.66-3.69 (2H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.84 (1H, t).

[0555] 2-(2-(프로프-2-인일옥시)에톡시)에탄올 (10)

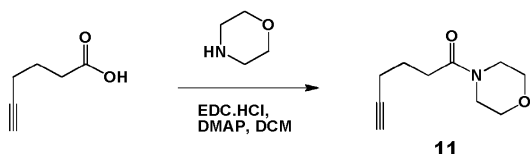


[0556]

[0557] 냉각조 내에서 0℃로 냉각된 THF (300 mL) 내의 포타슘 터트-부톡사이드 (1.06 g, 9.42 mmol)가 교반된 서스펜션에 THF (10 mL) 내의 2,2'-옥시디에탄올 (4.60 g, 78.0 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 0℃에

서 교반한 다음 실온으로 데워지도록 하였고 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 내의 80% 용액 68 mL, 11.30 mmol)를 한 방울씩 처리하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였고 염수 및 물 (5:1, 50 mL)로 희석하였으며 EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조하고, 여과하였으며 진공상태에서 증발시켰다. 노란색 오일인 표제 화합물 (10) (410 mg, 30%)을 제공하기 위해, 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 헵탄 내의 25 내지 60% EtOAc로 용출하였다: ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (1H, s), 2.45 (1H, t), 3.58-3.66 (2H, m), 3.67-3.79 (6H, m), 4.22 (2H, d).

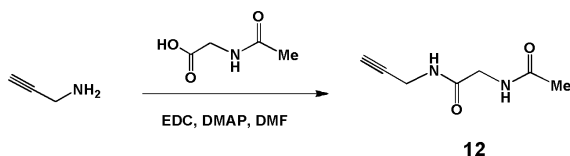
[0558] 1-모르폴리노헥스-5-인-1-온 (11)



[0559]

[0560] DCM (10 mL) 내의 헥사-5-인산 (500 mg, 4.46 mmol), DMAP (27 mg, 0.23 mmol) 및 EDC 하이드로클로라이드 (940 mg, 4.90 mmol) 용액에 모르폴린 (391 μL , 4.46 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음 DCM (50 mL)으로 희석하였다. 노란색 오일인 표제 화합물 (11) (808 mg, 100%)을 제공하기 위해, 그 결과 얻어진 용액을 물 (3 x 10 mL), 염수 (10 mL) 및 수용성 염산 (2 M, 2 x 20 mL)으로 세척한 다음 건조하고, 여과하였으며 진공상태에서 증발시켰다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.65-3.71 (4H, m), 3.63 (2H, d), 3.45-3.54 (2H, m), 2.46 (2H, t), 2.26-2.33 (2H, m), 1.98 (1H, t), 1.88 (2H, quin).

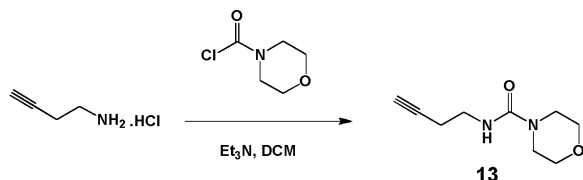
[0561] 2-아세트아미도-N-프로프-2-인일)아세트아미드 (12)



[0562]

[0563] DCM (10 mL) 내의 N-아세틸글리신 (200 mg, 1.71 mmol), DMAP (11 mg, 0.09 mmol) 및 EDC 하이드로클로라이드 (360 mg, 1.88 mmol) 용액에 프로파르길아민 (109 μL , 1.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음 진공상태에서 증발시켰다. 흰색 고체인 표제 화합물 (12) (218 mg, 83%)를 제공하기 위해, 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였고, DCM 내의 0 내지 5% 메탄올로 용출시켰다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (3H, s), 2.25 (1H, t), 3.95 (2H, d), 4.07 (2H, dd), 6.34 (1H, br s), 6.49 (1H, b s).

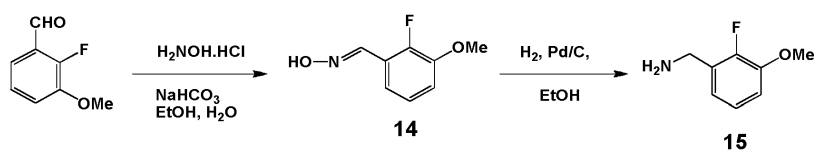
[0564] N-(부트-3-인일)모르폴린-4-카르복사미드 (13)



[0565]

[0566] DCM (60 mL) 내의 부트-3-인-1-아민 하이드로클로라이드 (200 mg, 1.89 mmol) 및 트리에틸아민 (425 μL , 3.78 mmol) 서스펜션에 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (218 μL , 1.89 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음 수용성 염산 (2 M, 2 x 20 mL)으로 세척하고, 수용성 소듐 비카르보네이트 (2 x 20 mL)를 포화시켰으며, 건조하고, 여과하였으며 진공상태에서 증발시켰다. 흰색 고체인 표제 화합물 (13) (164 mg, 48%)를 제공하기 위해, 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였고, 헵탄 내의 0 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시켰다. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (2H, td), 2.82 (1H, t), 3.09-3.18 (2H, m), 3.20-3.27 (4H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 6.74 (1H, t).

[0567] (2-플루오로-3-메톡시페닐)메탄아민 (15)

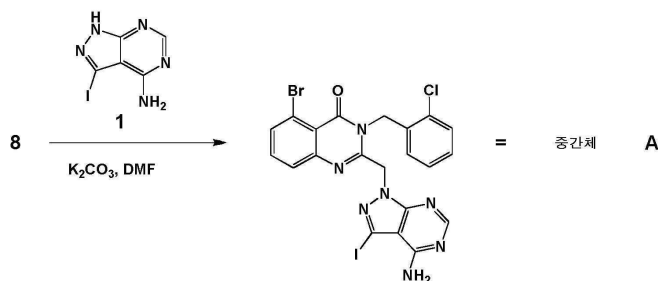


[0568]

[0569] 물 (50 mL) 내의 소듐 하이드로젠 카르보네이트 (2.73 g, 32.5 mmol)가 교반된 용액에 30분 넘게 포션 (portion) 내에 하이드록시아민 하이드로클로라이드 (2.30 g, 33.2 mmol)를 첨가하였다. 그에 따른 용액을 에탄올 (45 mL) 내의 강하게 교반된 2-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드 (5.00 g, 32.5 mmol) 서스펜션에 첨가하였고 반응 혼합물은 16시간 동안 실온에서 교반되었다. 흰색 결정 고체인 2-플루오로-3-메톡시벤즈알데하이드 옥심 (14) (4.69 g, 85%)를 제공하기 위해, 그에 따른 침전물을 여과에 의해 제거하였고 물 (3 x 100 mL)로 세척한 다음 공기 중에 건조되도록 하였다: m/z 170 ($M+H$)⁺ (ES)⁺.

[0570] 질소 하에 에탄올 (70 mL) 내의 옥심 (14) (1.50 g, 8.86 mmol)이 교반된 용액에 탄소의 10% 팔라듐 (100 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 대기 하에 위치시켰고 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite™에 통과시켜 여과한 다음 에탄올을 제거하기 위해 진공상태에서 증발시켰다. 그에 따른 원잔여물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 수용성 염산 (2 M, 50 mL)으로 분할하였다. 수용성 층을 분리하였고 포화된 소듐 하이드로젠 카르보네이트 용액으로 중성화한 다음 에틸 아세테이트 (70 mL)로 잇달아 2-프로판올 및 클로로포름 (1:1, 2 x 70 mL)의 혼합물을 재추출하였다. 흰색 고체인 2회 분의 표제 화합물 (15)를 제공하기 위해 프로판올/클로로포름 추출물을 건조하고, 여과하였으며 진공상태에서 별도로 증발시켰다 (1회 분: 346 mg, 25%; 2회 분: 370 mg, 27%): m/z 156 ($M+H$)⁺ (ES)⁺ (방법 C).

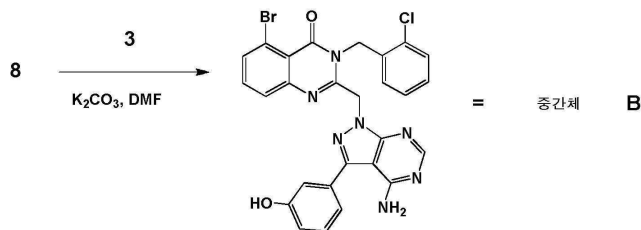
[0571] 2-((4-아미노-3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 A



[0572]

[0573] DMF (300 mL) 내의 5-브로모-3-(2-클로로벤질)-2-(클로로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온 (8) (13.6 g, 30.7 mmol) 및 3-아이오도-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (1) (8.09 g, 30.7 mmol)가 교반된 혼합물에 포타슘 카르보네이트 (6.36 g, 46.0 mmol)를 첨가하였고 반응을 24시간 동안 어두운 곳에 실온으로 유지시켰다. 혼합물을 물 (4.0 L)에 붓고 그에 따른 서스펜션을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 무색 고체인 표제 화합물, 중간체 A (18.0 g, 94%)를 제공하기 위해, 침전물을 여과에 의해 분리하였고 진공상태에서 건조하였다: m/z 622/624 [$M+H$]⁺ (ES)⁺.

[0574] 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 B



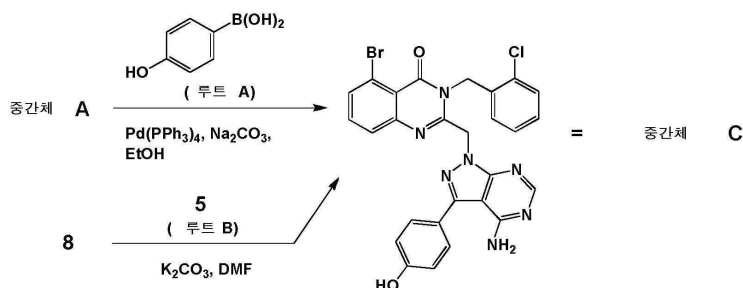
[0575]

[0576]

DMF (2.5 mL) 내의 화합물 (8) (100 mg, 0.25 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (42 mg, 0.30 mmol)의 교반된 혼합물에 DMF (2.5mL) 내의 화합물 (3) (94 mg, 0.28 mmol) 용액을 첨가하였고 반응 혼합물을 18시간 실온에서 교반하였다. 포타슘카르보네이트 (3 x 35 mg, 0.75 mmol)를 30시간 넘게 3개의 포션으로 첨가하였다. 황백색의 고체인 표제 화합물 (중간체 B) (94 mg, 64%)를 제공하기 위해, 용매를 진공상태에서 제거하고 원물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였으며, DCM 내의 4.5% 메탄올로 용출하였다: m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 B).

[0577]

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 C



[0578]

[0579]

루트 A:

[0580]

EtOH (300 mL) 내의 중간체 A (10.0 g, 15.3 mmol), Na₂CO₃·10H₂O (9.60 g, 33.6 mmol), 4-하이드록시페닐보론산 (4.21 g, 30.5 mmol), 및 Pd(Ph₃)₄ (1.32 g, 1.14 mmol)가 완전히 갈린 혼합물을 질소로 제거한 다음 3일간 85°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 침전물을 여과에 의해 분리하였으며 EtOH (100 mL)로 세척하였다. 황백색 고체인 표제 화합물, 중간체 C (4.86 g, 51 %)를 제공하기 위해, 고체를 물 (100 mL) 내에 재부유시켰고 30분간 추가로 교반한 다음 여과에 의해 분리하고, EtOH (50 mL)로 세척하였으며 진공상태에서 건조하였다: m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0581]

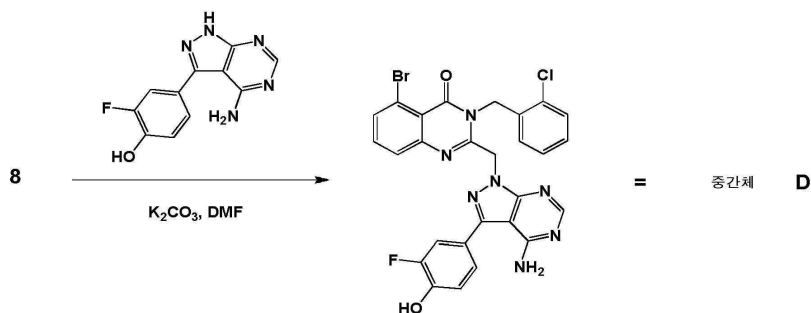
루트 B:

[0582]

DMF (2.5 mL) 내의 화합물 (8) (100 mg, 0.25 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (42 mg, 0.30 mmol)가 교반된 혼합물에 DMF (2.5 mL) 내의 화합물 (5) (94 mg, 0.28 mmol) 용액을 첨가하였고 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 크림색 고체인 표제 화합물, 중간체 C (82 mg, 55%)를 제공하기 위해, 진공상태에서 용매를 제거하였고 원물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였으며, DCM 내의 4.5% 메탄올로 용출하였다: m/z 588/590 (M+H)⁺ (ES⁺) (Method B).

[0583]

2-((4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 D



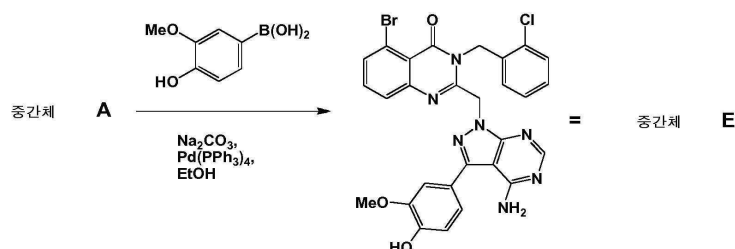
[0584]

[0585]

DMF (2.0 mL) 내의 화합물 (8) (200 mg, 0.502 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (83 mg, 0.60 mmol)가 교반된 혼합물에 DMF (2.0 mL) 내의 4-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페놀 (하기, 표 1 참조) (148 mg, 0.602 mmol) 용액을 첨가하였고 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 황백색 고체인 표제 화합물, 중간체 D (81 mg, 27%)를 제공하기 위해, 진공상태에서 용매를 제거하였고 원물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였으며, DCM 내의 5% 메탄올로 용출하였다: m/z 606/608 ($M+H$)⁺ (ES)⁺ (방법 B).

[0586]

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 E



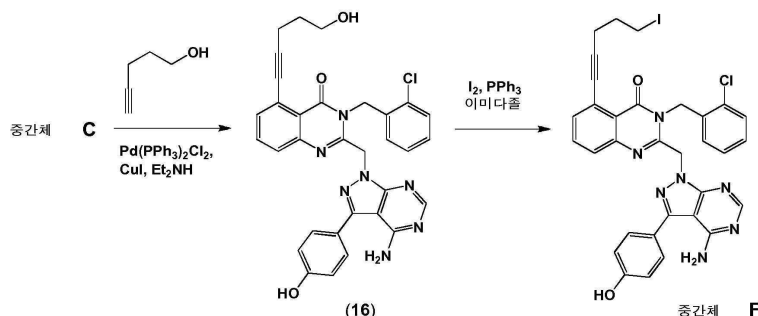
[0587]

[0588]

EtOH (12 mL) 내의 중간체 A (400 mg, 0.630 mmol), 2-메톡시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페놀 (189 mg, 0.755 mmol), Na₂CO₃·10H₂O (396 mg, 1.39 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (55 mg, 0.047mmol) 혼합물을 질소로 제거한 다음 24시간 85℃에서 교반하였다. 열은 갈색 고체인 표제 화합물, 중간체 E (225 mg, 56%)를 제공하기 위해, 혼합물을 냉각하였고 진공상태에서 증발시켰으며 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g, CH₂Cl₂ 내의 MeOH, 0-10 %, 구배 용출)에 의해 정제하였다: m/z 618/620 ($M+H$)⁺ (ES)⁺.

[0589]

2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-아이오도펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온: 중간체 F



[0590]

[0591]

디에틸아민 (3.2 mL, 31 mmol) 내의 중간체 C (503 mg, 0.854 mmol), 구리 (I) 요오드 (17 mg, 0.089 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (64 mg, 0.089 mmol) 혼합물에 펜트-4-인-1-올 (157 μ L, 1.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 탈가스하였고 2.5시간 동안 60℃에서 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 갈색의 고체인 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤

질)-5-(5-하이드록시펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온 (16) (488 mg, 92% pure, 89%)을 제공하기 위해, 그 결과로 얻어진 혼합물을 진공상태에서 증발시켰고 잔여물을 EtOAc (5.0 mL)로 분쇄하였으며 진공에서 건조하였다: m/z 590/592 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D).

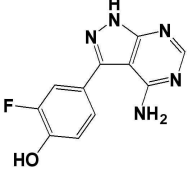
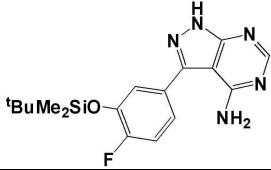
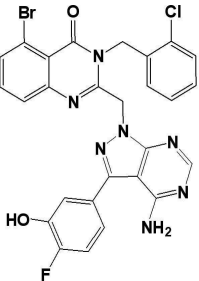
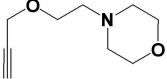
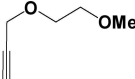
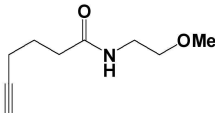
[0592] DCM (8.0 mL) 내의 알콜 (16) (162 mg, 순도 92% , 0.252 mmol)이 교반된 서스펜션에 요오드 (121 mg, 0.477 mmol), 트리페닐포스핀 (115 mg, 0.438 mmol) 및 이미다졸 (35 mg, 0.51 mmol)을 첨가하였고 혼합물을 2시간 동안 실온으로 유지하였다. 노란색 고체인 중간체 F (109 mg, 73% pure, 45.0 %)를 제공하기 위해, 진공상태에서 반응 혼합물을 증발시켰고 잔여물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g, DCM 내의 MeOH, 0-10%, 구배 용출)에 의해 정제하였고, 이 후 변형에서 추가적인 정제 없이 사용하였다: m/z 702/704 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D)

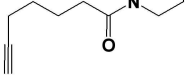
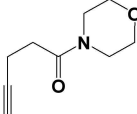
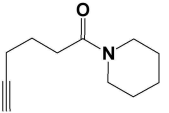
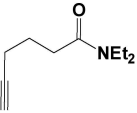
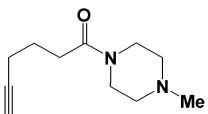
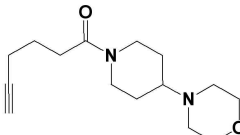
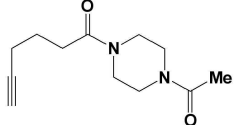
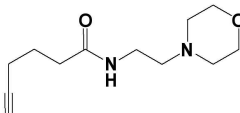
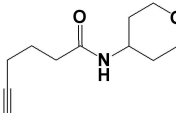
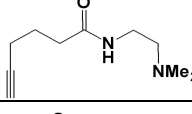
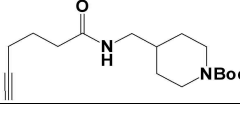
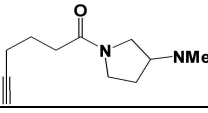
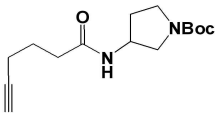
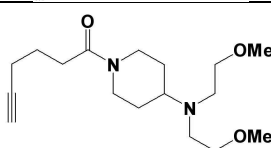
[0593] 이어지는 반응 전략에서 나타나는, 추가적인 중간체 및 비-상업적 빌딩 블록은 유사한 유도체에 대한 상기 기술된 절차를 사용하거나 또는 언급된 인용문헌에 기술된 방법에 의해 제조하였다 (표 1).

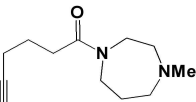
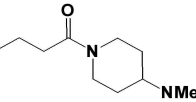
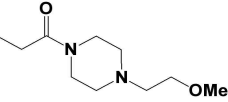
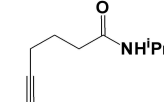
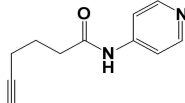
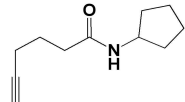
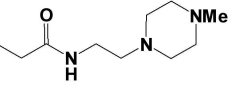
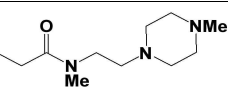
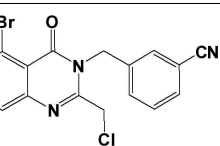
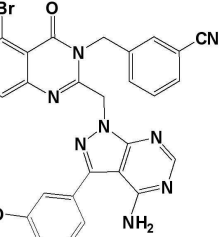
표 1

시판되지 않는 화합물

[0594]

구조	화합물 이름	문헌 인용 또는 유사 공정
	4-(4-아미노-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일)-2-플루오로페놀	3-플루오로-4-페놀 보론산으로부터 출발하여 (1)→(4)에 대한 공정을 이용하여 제조
	3-(3-(<i>tert</i> -부틸디메틸실릴옥시)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민	4-플루오로-3-페놀 보론산으로부터 출발하여 (1)→(2)→(3)에 대한 방법을 이용하여 제조
	2-((4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온	3-(3-(<i>tert</i> -부틸디메틸실릴옥시)-4-플루오로페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민으로부터 출발하여 (중간체 D)에 대한 방법을 이용하여 제조
	4-(2-(프로프-2-인-1-일옥시)에틸)모폴리노	Gautier <i>et al.</i> , <i>Annales Pharmaceutiques Francaises</i> , 1971, 29, 39-50
	3-(2-메톡시에톡시)프로프-1-인	2-브로모에틸 메틸 에테르로부터 출발하여 화합물 (9)에 대한 공정을 이용하여 제조
	N-(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드	2-메톡시에탄아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조

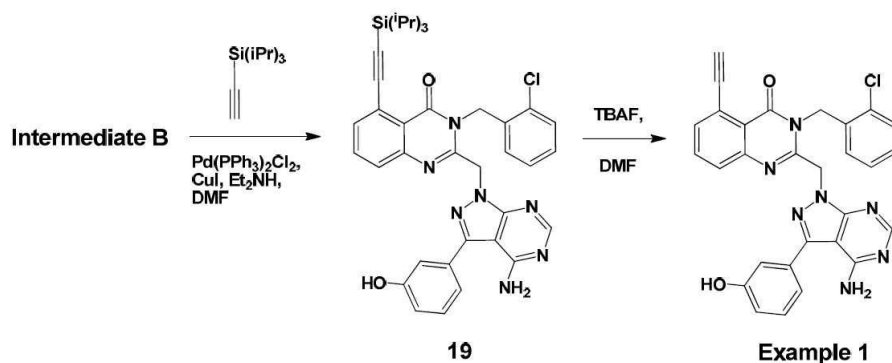
	1-모폴리노헵트-6-인-1-온	헵트-6-인산으로부터 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-모폴리노펜트-4-인-1-온	펜트-4-인산으로부터 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(피페리딘-1-일)헥스-5-인-1-온	피페리딘을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	N,N-디에틸헥스-5-인아미드	디에틸아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-메틸피페라진-1-일)헥스-5-엔-1-온	4-메틸피페라진을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-모폴리노피페리딘-1-일)헥스-5-인-1-온	4-모폴리노피페리딘을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-아세틸피페라진-1-일)헥스-5-인-1-온	4-아세틸피페라진을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	N-(2-모폴리노에틸)헥스-5-인아미드	2-모폴리노에탄아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)헥스-5-인아미드	테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	N-(2-(디메틸아미노)에틸)헥스-5-인아미드	N',N'-디메틸에탄-1,2-디아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	tert-부틸 4-(헥스-5-인아미도메틸)피페리딘-1-카복실레이트	tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	(R)-1-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)헥스-5-인-1-온	(R)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	tert-부틸 3-(헥스-5-인아미도)피롤리딘-1-카복실레이트	tert-부틸 3-아미노피롤리딘-1-카복실레이트를 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-(비스(2-메톡시에틸)아미노)피페리딘-1-일)헥스-5-인-1-온	비스(2-메톡시에틸)아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조

	1-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)헥스-5-인-1-온	1-메틸-1,4-디아제판을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)헥스-5-인-1-온	4-디메틸아미노피페리딘을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	1-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)헥스-5-인-1-온	1-(2-메톡시에틸)피페라진을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	<i>N</i> -이소프로필헥스-5-인아미드	프로판-2-아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	<i>N</i> -(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드	피리딘-4-아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	<i>N</i> -사이클로펜틸헥스-5-인아미드	사이클로펜탄아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	<i>N</i> -(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드	2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	<i>N</i> -메틸- <i>N</i> -(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드	<i>N</i> -메틸-2-(4-메틸피페라진-1-일)에탄아민을 치환하여 화합물 (11)에 대한 공정을 이용하여 제조
	3-((5-브로모-2-(클로로메틸)-4-옥소퀴나졸린-3(4 <i>H</i>)-일)메틸)벤조니트릴, 화합물 (17)	2번째 단계에서 3-시아노벤질아민 하이드로클로라이드를 치환하여 화합물 (8)을 생성하기 위하여 이용된 방법을 이용하여 제조
	3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1 <i>H</i> 피라졸로[3,4- <i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-4-옥소퀴나졸린-3(4 <i>H</i>)-일)메틸)벤조니트릴; 화합물 (18)	화합물 (17)을 치환하여, 중간체 B를 제조하기 위하여 사용된 방법에 따라 제조

[0595]

화합물 실시예

실시예 1: 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3*H*)-온.



[0596]

[0597]

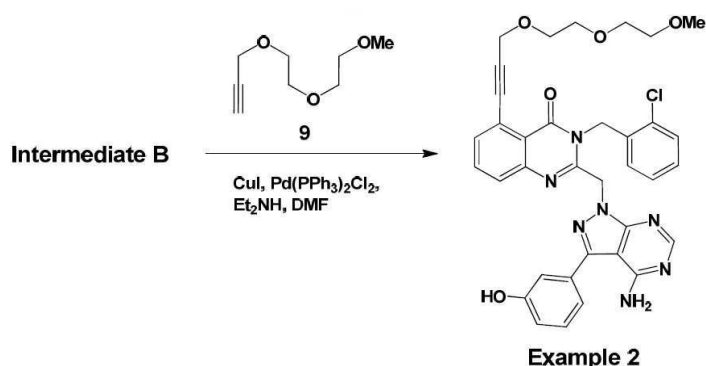
탈가스된(degassed) DMF(2.0mL) 중의, 중간체 B(91mg, 0.15mmol), (트리이소프로필실릴)아세틸렌(87 μ L, 0.39mmol), 구리 (I) 요오다이드(1.8mg, 0.01mmol) 및 디에틸아민(242 μ L, 2.31mmol)의 혼합물에 *h*/스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드(6.5mg, 0.01mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소로 퍼지하고 밀봉한 후, 20분간 마이크로파를 조사(120 $^{\circ}$ C, 200W, CEM: Discover microwave)하여 가열하였다. 혼합물을 실온으로 식힌 후, EtOAc(3.0mL)로 희석하고 물(1mL)로 세척하였다. 수성상을 다시 EtOAc(1.0mL)로 추출하고 결합된 유기 추출물을 물(1.0mL)로 세척하였다. 수성상을 다시 EtOAc(1.0mL)로 추출하고 결합된 유기 추출물을 수성 암모늄 클로라이드의 포화 용액(2 \times 2.0mL)로 세척한 후, 건조, 여과 및 진공에서 증발시켰다. 원료 물질을 메탄올(1.0mL)과 함께 분쇄하고 그 결과 생긴 고체를 속성 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography)에 의해, DCM 중의 0 내지 50%의 메탄올로 용리시켜 정제하여, 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-((트리이소프로필실릴)에틸닐)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (**19**) (107 mg, 100%)을 흰 고체로 얻었다: m/z 690/692 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}).

[0598]

DMF(0.5mL) 중 화합물 (19)의 교반된 용액(107mg, 0.15mmol)에 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중 190 μ L의 1.0M 용액, 0.19mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 물(3.0mL)로 희석하고 30분간 0 $^{\circ}$ C로 식혔다. 결과로 생긴 고체를 통해 회수하고, DCM 중 4.5%의 메탄올로 용리시키면서 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물, 실시예 1을 흰색 고체(70mg, 85%)로 얻었다: m/z 534/536 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}); R^t 3.73 min; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.42 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.79 (1H, t), 6.84 (1H, dd), 6.89-6.96 (2H, m), 7.04 (1H, t), 7.14 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.70 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.80-7.87 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.67 (1H, s).

[0599]

실시예 2: 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3*H*)-온.



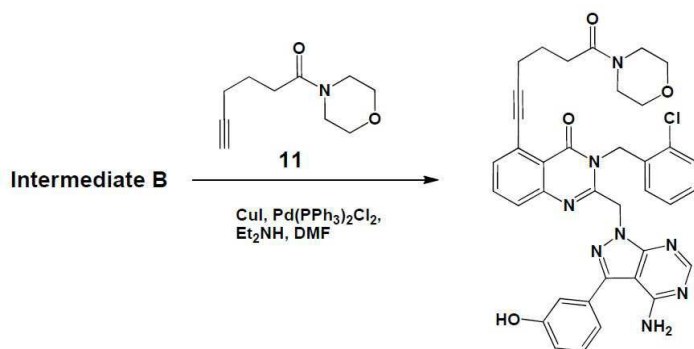
[0600]

[0601]

탈가스된(degassed) DMF(1.0mL) 중의, 중간체 B(50mg, 84.9 μ mol), 아세틸렌 (9)(20mg, 0.13mmol), 구리 요오다이드(1.0mg, 5.09 μ mol) 및 디에틸아민(133 μ L, 1.27mmol)의 혼합물에 *h*/스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드(3.6mg, 5.09 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소로 퍼지하고 밀봉한 후, 20분간 마이크로파를 조사(120 $^{\circ}$ C, 200W, CEM: Discover microwave)하여 가열하였다. 혼합물을 실온으로 식힌 후, 물(10mL)로 희석하고 EtOAc(2 \times 20mL)로 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 건조, 여과 및 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 속성 컬럼

크로마토그래피에 의해, DCM 중의 0-8%의 MeOH로 용리 및 정제하여 표제 화합물, 실시예 2를 오렌지색 고체 (21mg, 36%)로 얻었다: m/z 667 ($M+H$)⁺ (ES^+); R^t 3.68 min; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.19 (3H, s), 3.37 (2H, dd), 3.46 (2H, dd), 3.48-3.52 (2H, m), 3.59-3.64 (2H, m), 4.38 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.76-6.81 (1H, m), 6.84 (1H, dd), 6.89-6.95 (2H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.84 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.66 (1H, s).

[0602] 실시예 3: 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.

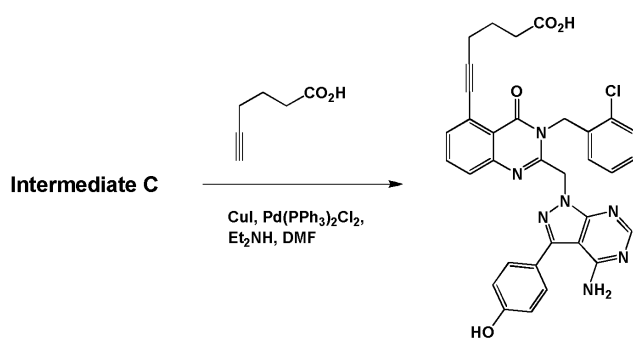


Example 3

[0603]

[0604] 탈가스된(degassed) DMF(2.0mL) 중의, 중간체 B(50mg, 85 μ mol), 화합물 (11) (38mg, 212 μ mol), 구리 요오다이드(1.0mg, 5.1 μ mol) 및 디에틸아민(133 μ L, 1.27mmol)의 혼합물에 *N*-스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드(4.0mg, 5.1 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소로 퍼지하고 밀봉한 후, 20분간 마이크로파를 조사(120 $^{\circ}$ C, 200W, CEM: Discover microwave)하여 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 그 잔류물을 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해, DCM 중의 0-50%의 메탄올로 용리 및 정제하여 표제 화합물, 실시예 3(31mg, 53%)을 흰색 고체로 얻었다: m/z 689/691 ($M+H$)⁺ (ES^+), R^t 3.63 min; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.66-1.76 (2H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 3.19-3.26 (2H, m), 3.28-3.36 (4H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.26-7.33 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.77-7.83 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.68 (1H, s).

[0605] 실시예 4: 6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헥스-5-인산.



Example 4

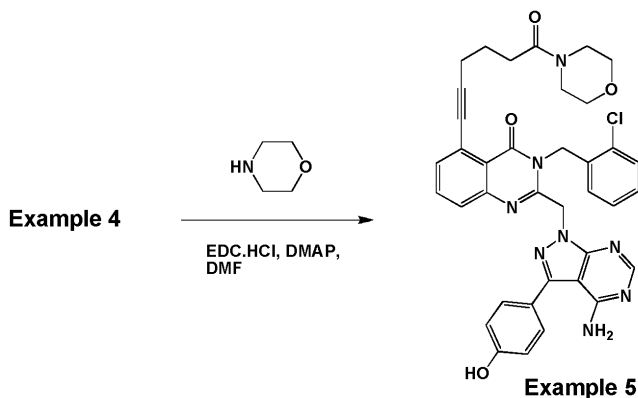
[0606]

[0607] 탈가스된(degassed) DMF(1.5mL) 중의, 중간체 C(150mg, 0.25mmol), 헥스-5-인산 (69 μ L, 0.63mmol), 구리 요오다이드(3.0mg, 0.02mmol) 및 디에틸아민(400 μ L, 3.75mmol)의 혼합물에 *N*-스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 디클로라이드(11.0mg, 0.02mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소로 퍼지하고 밀봉한 후, 20분간 마이크로파를 조사(120 $^{\circ}$ C, 200W, CEM: Discover microwave)하여 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 식힌 후, 물(2.0mL) 및 EtOAc(2.0mL)로 희석하고 1M의 수성 염산에 의해 pH 7로 중화시켰다. 서스펜션을 농축하고 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해, DCM 중의 0-50%의 메탄올로 용리 및 정제하여 표제 화합물, 실시예 4(22mg, 14%)를 노란색 고체로 얻었다: m/z 620/622 ($M+H$)⁺ (ES^+); R^t 3.47 min; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.68-1.78 (2H, m), 2.29-

2.41 (2H, m), 2.42-2.47 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.19 (1H, d), 6.79 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.78 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.73 (1H, s), 12.04 (1H, s).

[0608]

실시예 5: 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.



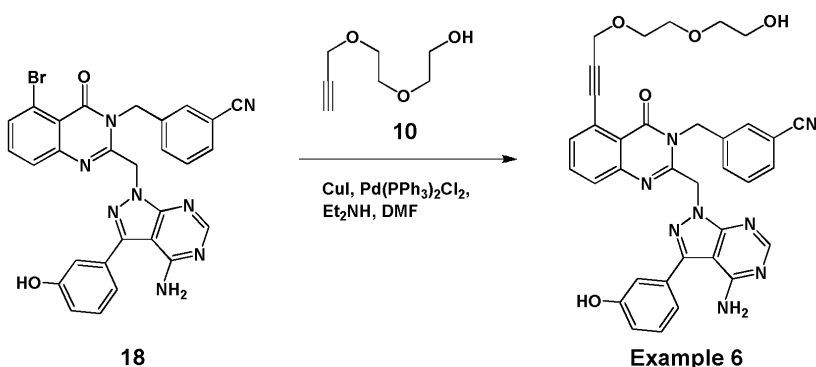
[0609]

[0610]

DMF(0.5mL) 중의 실시예 4(16.0mg, 26 μ mol), 4-디메틸아미노피리딘(0.6mg, 5.2 μ mol), 및 EDC 하이드로클로라이드(5.3mg, 28 μ mol)에 모폴린(2.3 μ L, 26 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 물(5.0mL)로 희석하였다. 결과로 생긴 고체를 여과하여 회수하고 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해, DCM 중 0-7%의 메탄올로 용리시켜 정제하여 표제 화합물, 실시예 5(7.0mg, 57%)를 노란색 고체로 얻었다: m/z 689/691 ($M+H$)⁺ (ES)⁺; R_t 3.54 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.71 (2H, quin), 2.43-2.49 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 3.20-3.26 (2H, m), 3.28-3.33 (4H, m), 3.44 (2H, t), 5.28 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.10 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.75 (1H, s).

[0611]

실시예 6: 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)프로프-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴.



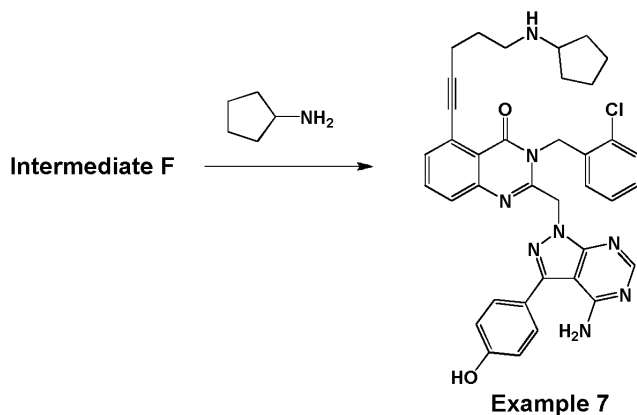
[0612]

[0613]

탈가스된 DMF(1.0mL) 중에 아릴 브로마이드 (18)(상기 표 1 참조)(50mg, 86 μ mol), 아세틸렌 (10)(31mg, 216 μ mol), 구리 요오다이드(1.0mg, 5.1 μ mol) 및 디에틸아민(135 μ L, 1.29mmol)의 혼합물에 *N*-스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(3.6mg, 5.2 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소로 퍼지하고 밀봉한 후, 20분간 마이크로파를 조사(120°C, 200W, CEM: Discover microwave)하여 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 그 잔류물을 속성 컬럼 크로마토그래피에 의해, DCM 중의 5.5% 메탄올로 유출시켜 정제한 결과 표제 화합물, 실시예 6(21mg, 38%)를 흰색 고체로 얻었다: m/z 643 ($M+H$)⁺ (ES)⁺, R_t (min) 3.22; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.37-3.40 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.49-3.55 (2H, m), 3.62-3.67 (2H, m), 4.40 (2H, s), 4.59 (1H, t), 5.37 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.18 (1H, t), 7.22 (1H, s), 7.29 (1H, t),

7.51 (1H, d), 7.63-7.68 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.27 (1H, br s), 9.68 (1H, s).

[0614] 실시예 7: 2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-(사이클로펜틸아미노)펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.



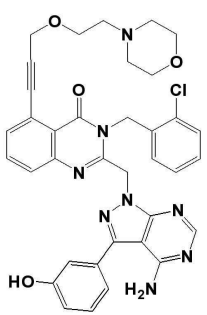
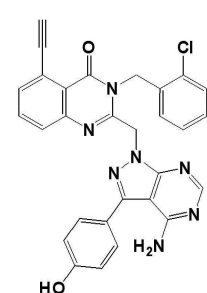
[0615]

[0616] DCM(10mL) 중의 중간체 F(100mg, 73% 순도, 0.142mmol)의 서스펜션에, 사이클로펜탄아민(0.100mL, 1.01mmol)을 실온에서 첨가하였다. 신속하게 용해된 서스펜션 및 그 결과로 생긴 용액을 실온에서 3일간 교반한 후, 진공에서 증발시켰다. 그 잔류물을 속성 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 12g, EtOAc 중의 MeOH, 0-100%, 구배 용출)에 의해 정제하고 그리하여 얻어진 원료 생성물을 MeCN와 함께 분쇄하여 실시예 7을 노란색 고체(16mg, 17%)로 얻었다: R^t 1.39 min; m/z 659/661 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.22 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.50-1.64 (6H, overlapping m), 2.46 (2H, t), 2.60 (2H, t), 2.89 (1H, quin), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, td), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, m), 7.11 (1H, dd), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.78 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, br s).

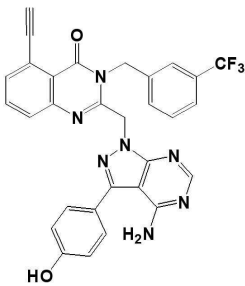
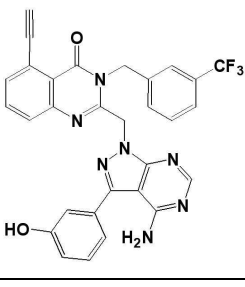
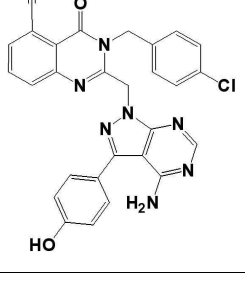
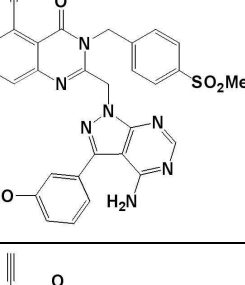
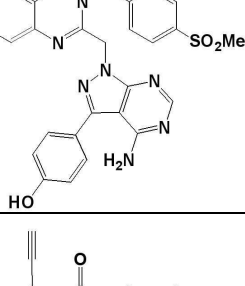
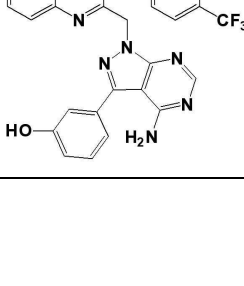
[0617] 하기 열거된(표 2) 추가적인 실시예는 상기 개시된 것들과 동일한 합성 방법을 이용하여 제조하였다.

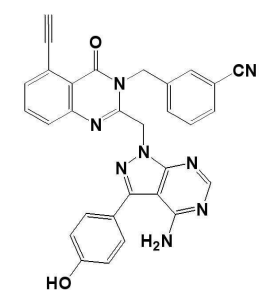
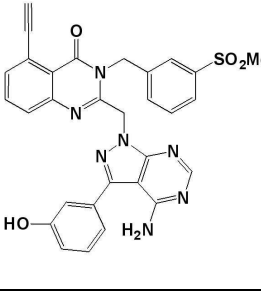
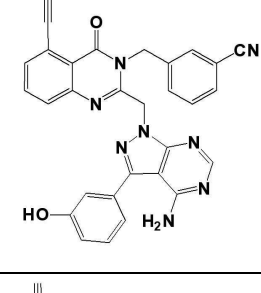
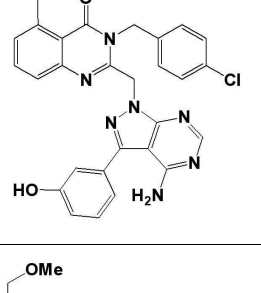
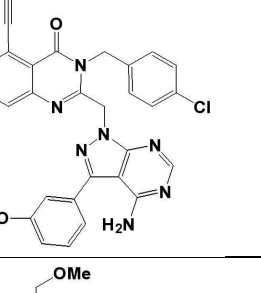
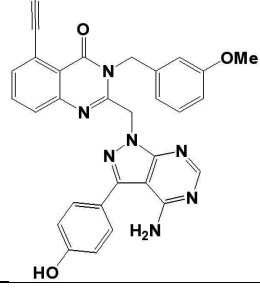
표 2

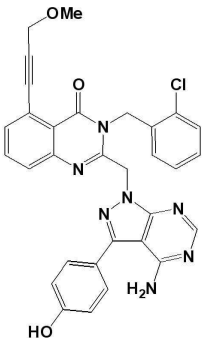
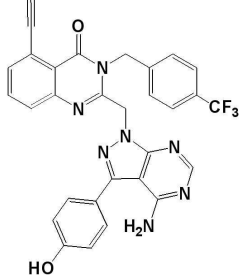
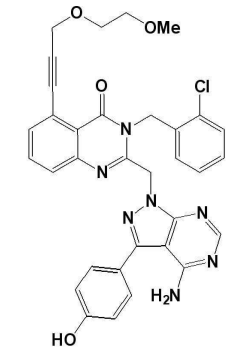
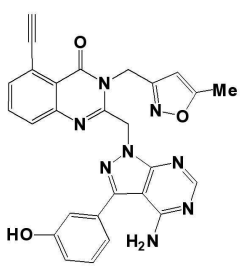
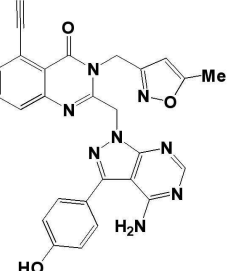
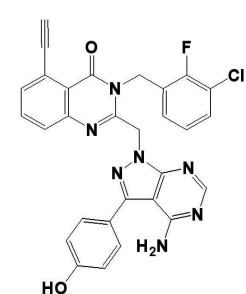
[0618]

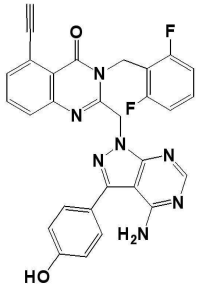
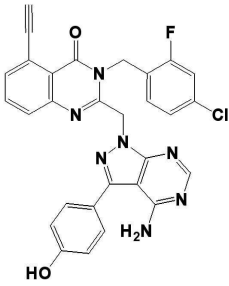
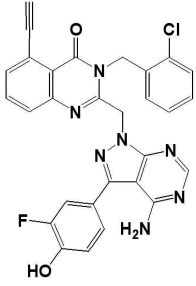
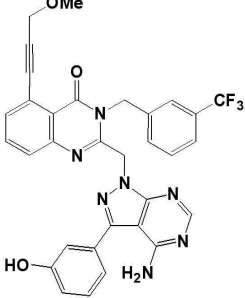
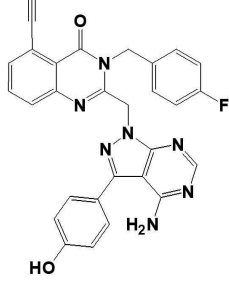
실시예 번호.	구조	이름 및 분석 데이터
8		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-모폴리노에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 2.89 min; m/z 677 (M+H) ⁺ (ES ⁺); H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.31 (4H, br s), 2.43 (2H, br s), 3.45 (4H, t), 3.63 (2H, t), 4.37 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.70-7.77 (1H, m), 7.80-7.89 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.67 (1H, s).
9		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에틸닐퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 3.64 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.41 (1H, s), 5.28 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.80-7.87 (1H, m), 8.15 (1H, s), 9.76 (1H, s).

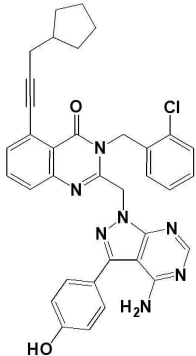
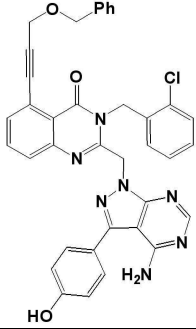
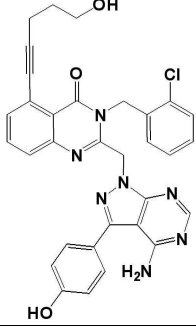
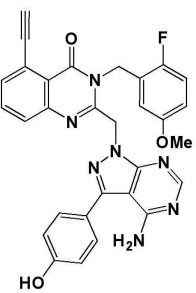
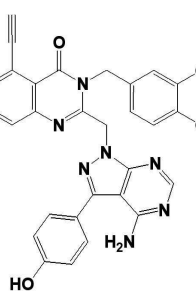
10		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.73 min; m/z 534/536 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.45 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.70 (1H, d), 6.81-6.87 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m), 7.07 (1H, t), 7.11-7.19 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.66-7.70 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.66 (1H, s).
11		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.65 min; m/z 534/536 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.82 (1H, s), 6.87 (2H, d), 7.06 (1H, t), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.58-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.75-7.82 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
12		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.63 min; m/z 518 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.42 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.35 (1H, t), 6.74 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.10 (1H, q), 7.21-7.36 (1H, m), 7.62-7.73 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.67 (1H, s).
13		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.54 min; m/z 518 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.42 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.35 (1H, t), 6.72 (1H, t), 6.84-6.93 (3H, m), 7.09 (1H, q), 7.33 (2H, d), 7.64-7.74 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.76 (1H, s).
14		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.37 min; m/z 530 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.60 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.40 (1H, s), 6.84-6.91 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.00 (1H, t), 7.31-7.38 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.75 (1H, t), 8.20 (1H, s), 9.75 (1H, s).
15		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.48 min; m/z 530 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.61 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.36 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.34 (1H, d), 6.40 (1H, s), 6.68 (1H, dd), 6.82-6.86 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.22 (1H, s), 9.67 (1H, s).

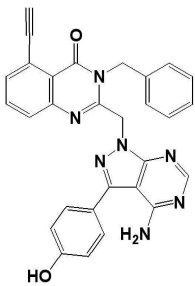
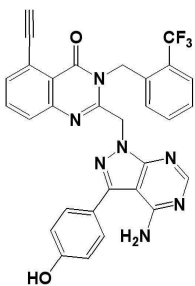
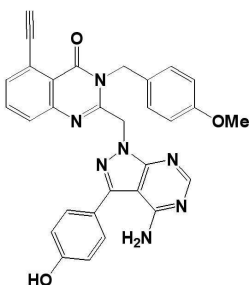
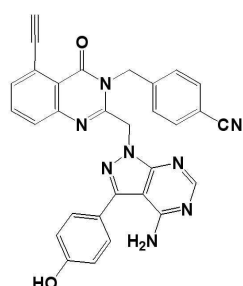
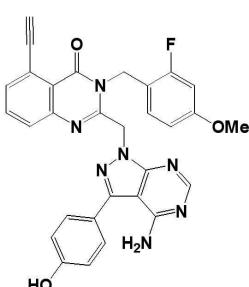
16		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.67 min; m/z 568 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.43 (1H, s), 5.44 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 7.18-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.67-7.71 (1H, m), 7.75-7.84 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.75 (1H, s).
17		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.76 min; m/z 568 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.45 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.20 (1H, s), 9.67 (1H, s).
18		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.56 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.73 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.75-7.84 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.78 (1H, br s).
19		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.27 min; m/z 578 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2.99 (3H, s), 4.43 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.84 (1H, d), 6.89-6.99 (4H, m), 7.29 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.64-7.72 (2H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.66 (1H, s).
20		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.46 min; m/z 578 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2.99 (3H, s), 4.42 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.81-6.92 (4H, m), 7.30 (2H, d), 7.52 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.78-7.85 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.77 (1H, br s).
21		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.67 min; m/z 568 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.86-6.90 (3H, m), 6.91 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.68 (2H, dd), 7.78-7.85 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.65 (1H, s).

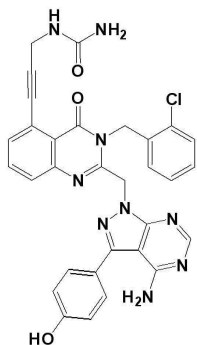
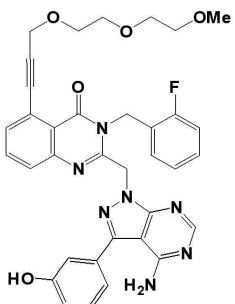
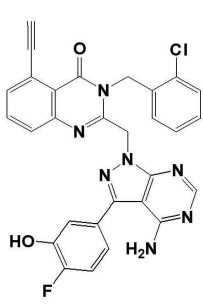
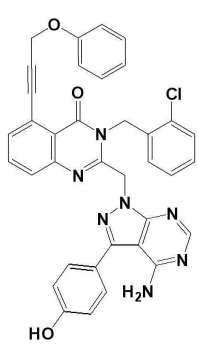
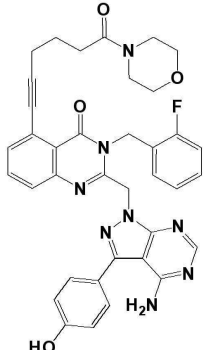
22		3-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴. R^t 3.30 min; m/z 525 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.43 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.87 (2H, d), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.19 (1H, s), 7.32 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.64-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.76 (1H, br s).
23		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(3-(메틸설포닐)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.2 min; m/z 578 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.16 (3H, s), 4.43 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.88 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.25 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.62-7.67 (2H, m), 7.69 (1H, d), 7.77-7.85 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.68 (1H, s).
24		3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴. R^t 3.57 min; m/z 525 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.43 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.84 (1H, dd), 6.89-6.94 (2H, m), 6.97 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77-7.83 (1H, m), 8.24 (1H, s), 9.67 (1H, br s).
25		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.81 min; m/z 534/536 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.78 (2H, d), 6.85 (1H, dd), 6.90-6.97 (2H, m), 7.08 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.65-7.70 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.65 (1H, br s).
26		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.78 min; m/z 578/580 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.34 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.76 (2H, d), 6.85 (1H, dd), 6.90-6.98 (2H, m), 7.07 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.73-7.82 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 9.67 (1H, s).
27		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.50 min; m/z 574 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.60 (3H, s), 4.34 (2H, s), 5.36 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.32 (1H, d), 6.39 (1H, s), 6.67 (1H, dd), 6.88 (2H, d), 6.99 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.76 (1H, t), 8.26 (1H, br s), 9.75 (1H, s).

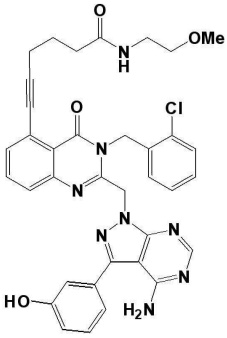
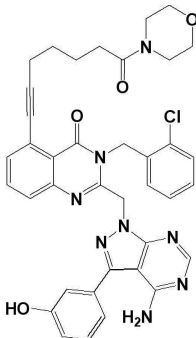
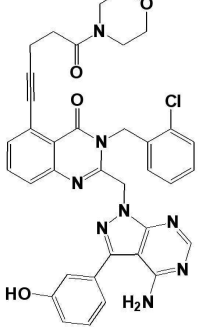
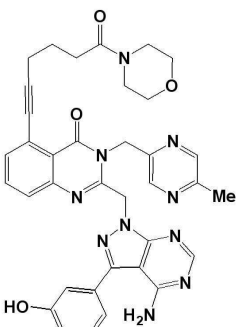
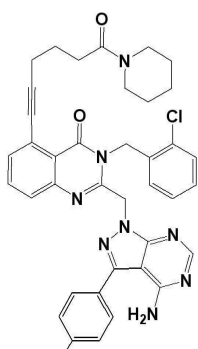
28		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.63 min; m/z 578/580 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.30 (3H, s), 4.30 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.71-7.75 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 9.76 (1H, s).
29		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.70 min; m/z 568 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.42 (1H, s), 5.40 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.79-6.90 (4H, m), 7.29 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.67-7.72 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.22 (1H, s), 9.76 (1H, s).
30		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-(2-메톡시에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.64 min; m/z 623/625 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.18 (3H, s), 3.42 (2H, dd), 3.62 (2H, dd), 4.37 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.16 (1H, d), 6.74-6.80 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.66 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 7.83 (1H, t), 8.16 (1H, br s), 9.75 (1H, s).
31		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이소자졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.33 min; m/z 505 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2.26 (3H, s), 4.46 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.83 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.98-7.07 (2H, m), 7.33 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.61-7.68 (1H, m), 7.74 (1H, t), 8.25 (1H, s), 9.69 (1H, s).
32		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-((5-메틸이소자졸-3-일)메틸)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.25 min; m/z 505 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.45 (1H, s), 5.37 (2H, s), 5.80 (2H, s), 5.92 (1H, s), 6.90 (2H, d), 7.41 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.62-7.68 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 8.22 (1H, s), 9.77 (1H, br s).
33		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.60 min; m/z 552/554 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.42 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.24 (1H, t), 6.61-6.74 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.22 (1H, t), 7.32 (2H, d), 7.66-7.75 (2H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.76 (1H, br s).

34		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2,6-디플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.52 min; m/z 536 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.42 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.86 (2H, s), 6.84-6.92 (4H, m), 7.20-7.31 (1H, m), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.72 (1H, t), 8.21 (1H, s), 9.79 (1H, br s).</p>
35		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.59 min; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 5.77 (2H, s), 6.33-6.39 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.97 (1H, t), 7.11-7.19 (1H, m), 7.35 (2H, d), 7.67-7.73 (2H, m), 7.82 (1H, t), 8.18 (1H, s), 9.77 (1H, br s).</p>
36		<p>2-((4-아미노-3-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.72 min; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.46 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.88 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.35-7.43 (3H, m), 7.51 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.85 (1H, t), 8.21 (1H, s), 13.57 (1H, br s).</p>
37		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-메톡시프로프-1-인일)-3-(3-(트리플루오로메틸)벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.22 min; m/z 612 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3.32 (3H, s), 4.33 (2H, s), 5.45 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.81-6.86 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.64 (2H, t), 7.79 (1H, t), 8.24 (1H, br s), 9.68 (1H, s).</p>
38		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-플루오로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.47 min; m/z 518 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.45 (1H, s), 5.34 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.80-6.90 (6H, m), 7.34 (2H, d), 7.55-7.62 (1H, m), 7.67 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 8.21 (1H, s), 9.79 (1H, s).</p>

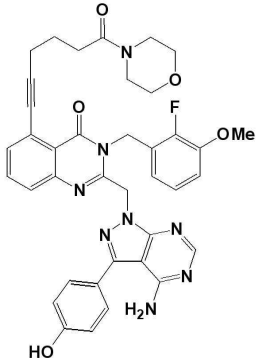
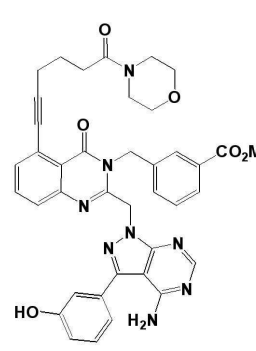
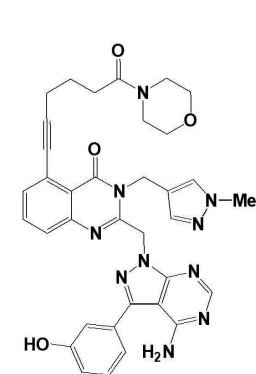
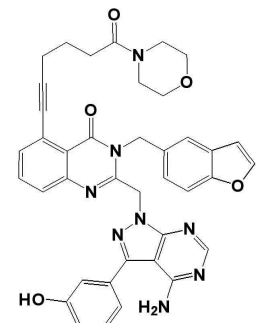
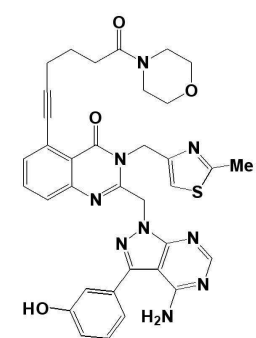
39		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-사이클로헥틸프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.66 min; m/z 616/618 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.21-1.34 (2H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 1.99-2.10 (1H, m), 2.41 (2H, d), 5.27 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.64-7.70 (1H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.16 (1H, br s), 9.77 (1H, s).</p>
40		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(3-(벤질옥시)프로프-1-인일)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.25 min; m/z 654/656 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.41 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.13 (1H, d), 7.25 (5H, s), 7.32 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.81-7.87 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, s).</p>
41		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-하이드록시펜트-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.37 min; m/z 592/594 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.65 (2H, quin), 2.44 (2H, t), 3.48 (2H, q), 4.48 (1H, t), 5.28 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.64-7.69 (1H, m), 7.79 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.77 (1H, s).</p>
42		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에틸닐-3-(2-플루오로-5-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.47 min; m/z 548 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 3.38 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 5.78 (1H, dd), 6.59-6.64 (1H, m), 6.83 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.31 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.77 (1H, s).</p>
43		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3,4-디클로로벤질)-5-에틸닐퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.73 min; m/z 568/570 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 4.45 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.61 (1H, dd), 6.87 (2H, d), 6.90-6.95 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.30 (2H, d), 7.65-7.72 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 8.23 (1H, s), 9.78 (1H, br s).</p>

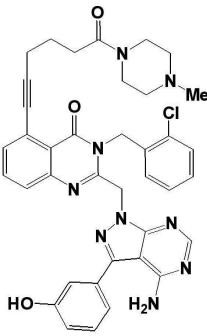
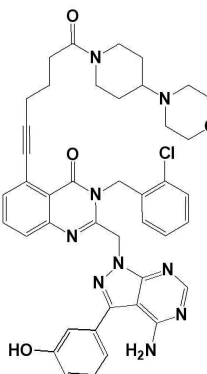
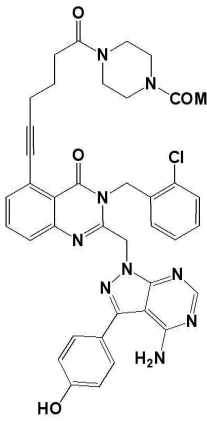
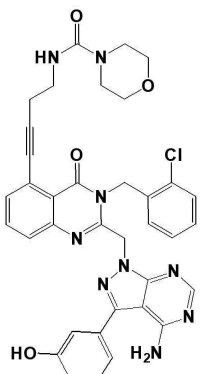
44		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-벤질-5-에티닐퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.39 min; m/z 500 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.45 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.70 (2H, s), 6.83 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.06-7.14 (3H, m), 7.34 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.64-7.68 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.77 (1H, s).
45		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-트리플루오로메틸벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.74 min; m/z 568 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.42 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.37 (1H, d), 6.88 (2H, d), 7.11 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.34 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.71-7.75 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.09 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
46		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(4-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.39 min; m/z 530 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.65 (3H, s), 4.46 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.68 (2H, d), 6.81 (2H, d), 6.88 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.48-7.55 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.78 (1H, s).
47		4-((2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조니트릴. R^t 3.37 min; m/z 525 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 4.44 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.79 (2H, d), 6.87 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.64-7.75 (2H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.21 (1H, s), 9.80 (1H, br s).
48		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-에티닐-3-(2-플루오로-4-메톡시벤질)퀴나졸린-4(3H)-온. R^t 3.50 min; m/z 548 ($M+H$) ⁺ (ES^+); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ : 3.62 (3H, s), 4.44 (1H, s), 5.25 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.49-6.56 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.60-7.70 (2H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 8.19 (1H, s), 9.80 (1H, br s).

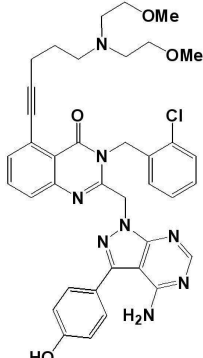
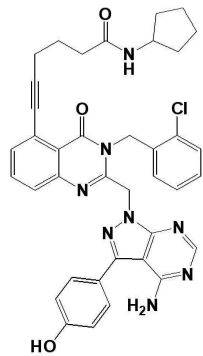
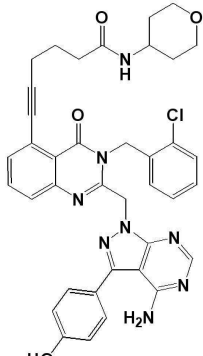
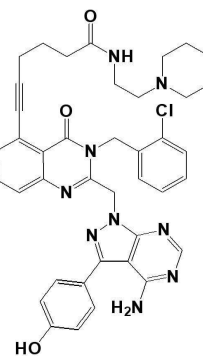
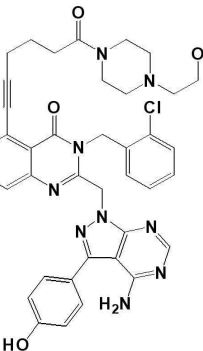
49		<p>1-(3-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로</p> <p>벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인일)우레아.</p> <p>R^t 3.02 min; m/z 606/608 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.02 (2H, d), 5.28 (2H, s), 5.58 (2H, s), 5.74 (2H, br s), 6.13 (1H, d), 6.27-6.33 (1H, m), 6.72-6.79 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.31 (2H, d), 7.59-7.64 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.82 (1H, t), 8.16 (1H, br s), 9.77 (1H, s).</p>
50		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.58 min; m/z 650 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 3.19 (3H, s), 3.37-3.39 (2H, m), 3.46 (2H, dd), 3.51 (2H, dd), 3.63 (2H, dd), 4.39 (2H, s), 5.35 (2H, s), 5.78 (2H, s), 6.29-6.36 (1H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 6.86-6.95 (3H, m), 7.05-7.12 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 8.20 (1H, s), 9.68 (1H, s).</p>
51		<p>2-((4-아미노-3-(4-플루오로-3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-에틸닐퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.79 min; m/z 552/554 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 4.46 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.89 (1H, d), 7.13-7.35 (4H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, d), 7.78-7.85 (1H, m), 8.21 (1H, s), 13.59 (1H, s).</p>
52		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(3-페녹시프로프-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.25 min; m/z 640/642 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 5.00 (2H, s), 5.30 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 6.92 (1H, t), 7.00-7.06 (3H, m), 7.12 (1H, d), 7.21-7.27 (2H, m), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.71-7.78 (1H, m), 7.83 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.78 (1H, br s).</p>
53		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온</p> <p>R^t 3.60 min; m/z 673 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.68-1.76 (2H, m), 2.45-2.48 (2H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 3.27 (2H, d), 3.30-3.33 (4H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 5.34 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.30 (1H, t), 6.70 (1H, t), 6.82-6.91 (3H, m), 7.07 (1H, q), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.74-7.81 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.76 (1H, s).</p>

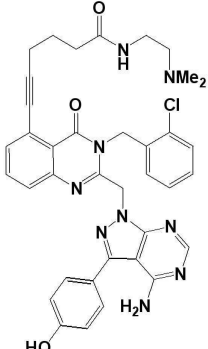
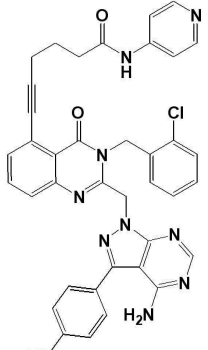
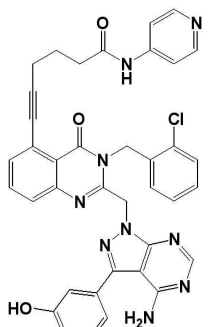
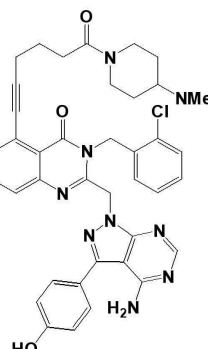
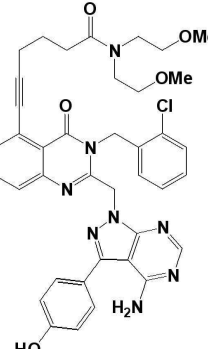
54		<p>6-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N</i>-(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 3.59 min; m/z 677/679 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1.71 (2H, quin), 2.21 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.13 (2H, q), 3.18 (3H, s), 3.23-3.27 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.26-7.33 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.76-7.86 (2H, m), 8.18 (1H, br s), 9.69 (1H, s).</p>
55		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(7-모폴리노-7-옥소헵트-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 3.75 min; m/z 703/705 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1.49-1.56 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 2.29 (2H, t), 2.42 (2H, t), 3.37-3.43 (4 H, m), 3.45-3.53 (4 H, m), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, br s), 6.13 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.81-6.87 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.21 (1H, br s), 9.68 (1H, s).</p>
56		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(5-모폴리노-5-옥소헵트-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 3.54 min; m/z 675/677 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 2.56-2.67 (4 H, m), 3.37-3.41 (4 H, m), 3.43-3.50 (4 H, m), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.12 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.57 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.18 (1H, br s), 9.68 (1H, s).</p>
57		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-((5-메틸피라진-2-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 3.31 min; m/z 671 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1.72 (2H, quin), 2.35 (3H, s), 2.45-2.48 (2H, m), 2.54 (2H, br s), 3.25-3.29 (2H, m), 3.31-3.36 (4 H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 5.46 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91-6.98 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.53-7.57 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 9.71 (1H, s).</p>
58		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피페리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 4.08 min; m/z 687/689 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ: 1.14-1.23 (2H, m), 1.25-1.34 (2H, m), 1.37-1.46 (2H, m), 1.67 (2H, quin), 2.43-2.47 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 5.27 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.86 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.79 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.76 (1H, s).</p>

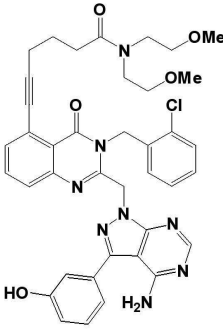
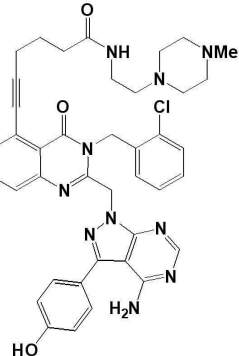
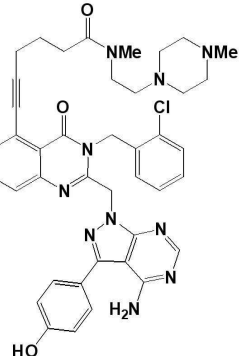
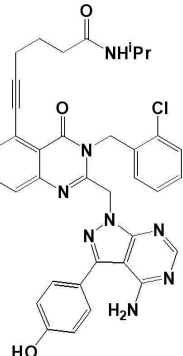
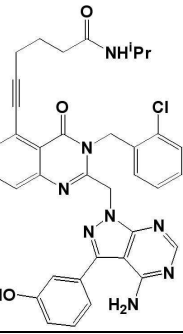
59		6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-디에틸헥스-5-인아미드. R ^t 4.01 min; m/z 675/677 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0.85 (3H, t), 0.89 (3H, t), 1.69 (2H, quin), 2.44-2.48 (2H, m), 2.52-2.53 (2H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (2H, q), 5.27 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.75 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.77 (1H, br s).
60		7-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)헵트-6-인산. R ^t 3.80 min; m/z 634/636 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.47-1.56 (2H, m), 1.60 (2H, quin), 2.20 (2H, t), 2.41 (2H, t), 5.28 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.13 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.83 (1H, dd), 6.90-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.64-7.69 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.17 (1H, s).
61		2-아세트아미도-N-(3-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)프로프-2-인-1-일)아세트아미드. R ^t 3.25 min; m/z 663/665 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.82 (3H, s), 3.65 (2H, d), 4.11 (2H, d), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.12 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.81-6.86 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.26-7.32 (1H, m), 7.62 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.83 (1H, t), 8.11 (1H, t), 8.17 (1H, s), 8.37 (1H, t), 9.69 (1H, br s).
62		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 3.74 min; m/z 753/755 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.73 (2H, quin), 2.47-2.49 (2H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 3.22-3.28 (2H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 3.33-3.34 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.58 (3H, s), 5.39 (2H, br s), 5.71 (2H, br s), 6.36 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.86 (2H, d), 6.91 (1H, s), 7.27 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.72-7.82 (1H, m), 8.21 (1H, br s), 9.77 (1H, s).
63		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조[b]티오펜-2-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 3.68 min; m/z 711 (M+H) ⁺ (ES ⁺); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1.78 (2H, quin), 2.54-2.56 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 3.43-3.59 (8H, m), 5.62 (2H, s), 5.83 (2H, s), 6.82 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.27-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.61-7.66 (1H, m), 7.67-7.73 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.24 (1H, br s), 9.76 (1H, s).

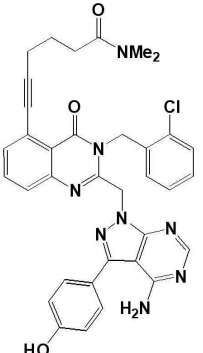
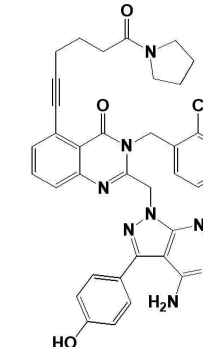
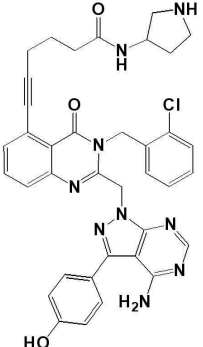
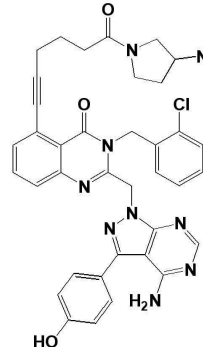
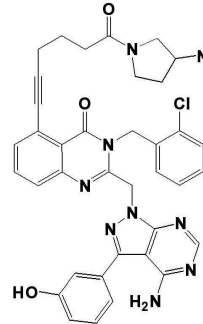
64		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-플루오로-3-메톡시벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 3.47 min; m/z 703 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.71 (2H, quin), 2.44-2.49 (2H, m), 2.54 (2H, t), 3.20-3.35 (6H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.73 (3H, s), 5.33 (2H, br s), 5.69-5.76 (2H, m), 5.80 (1H, t), 6.61 (1H, t), 6.82 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.71-7.81 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 9.78 (1H, s).</p>
65		<p>메틸 3-((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)-4-옥소퀴나졸린-3(4H)-일)메틸)벤조에이트.</p> <p>R^t 4.44 min; m/z 713 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.73 (2H, quin), 2.44-2.59 (4H, m), 3.25 (4H, s), 3.30-3.34 (2H, m), 3.40-3.43 (2H, m), 3.69 (3H, s), 5.39 (2H, br s), 5.73 (2H, br s), 6.79-6.86 (3H, m), 6.90 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.19 (1H, s), 7.26 (1H, t), 7.57-7.66 (3H, m), 7.75-7.82 (1H, m), 8.22 (1H, br s), 9.67 (1H, s).</p>
66		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.47 min; m/z 659 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.80 (2H, quin), 2.54-2.57 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.00-7.07 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.70 (1H, s).</p>
67		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(벤조푸란-5-일메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.46 min; m/z 695 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.75 (2H, quin), 2.51-2.55 (2H, m), 2.58 (2H, t), 3.29 (4H, dd), 3.40-3.58 (4H, m), 5.49 (2H, br s), 5.73 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 6.80-6.87 (2H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.68-7.74 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.68 (1H, br s).</p>
68		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-((2-메틸티아졸-4-일)메틸)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.42 min; m/z 676 (M+H)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.75 (2H, quin), 2.46 (3H, s), 2.57-2.62 (4H, m), 3.37-3.60 (8H, m), 5.36 (2H, s), 5.87 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.53-7.57 (1H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 9.69 (1H, s).</p>

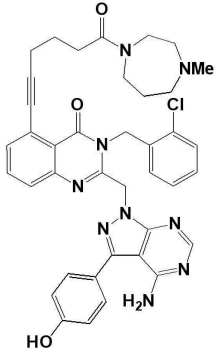
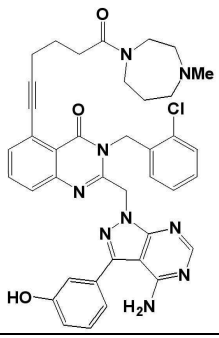
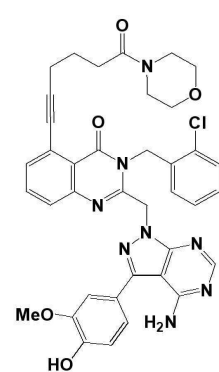
69		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.38 min; m/z 702/704 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.71 (2H, quin), 1.91-2.34 (7H, m), 2.44-2.48 (2H, m), 2.48-2.49 (2H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.32-3.34 (2H, m), 5.30 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.80 (1H, t), 6.84 (1H, dd), 6.90-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.18 (1H, s), 9.68 (1H, s).</p>
70		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-모폴리노피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.43 min; m/z 772/774 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.13 (2H, br s), 1.52 (1H, br s), 1.63-1.76 (3H, m), 2.04-2.80 (11H, m), 3.56 (4H, br s), 3.79 (1H, d), 4.33 (1H, d), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, br s), 6.16 (1H, d), 6.79 (1H, t), 6.82-6.87 (1H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.21 (1H, br s), 9.69 (1H, s).</p>
71		<p>5-(6-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인-1-일)-2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 4.32 min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 1.72 (2H, t), 1.99 (3H, d), 2.53-2.54 (2H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.16-3.33 (8H, m), 5.28 (2H, d), 5.73 (2H, br s), 6.09-6.21 (1H, m), 6.77 (1H, dt), 6.87 (2H, d), 6.96-7.05 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.77-7.85 (1H, m), 8.18 (1H, br s), 9.78 (1H, s).</p>
72		<p>N-(4-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)부트-3-인-1-일)모폴리노-4-카복사미드.</p> <p>R^t 4.92 min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES^+);</p> <p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 2.52-2.56 (2H, m), 3.09-3.19 (4H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 5.30 (2H, s), 5.76 (2H, br s), 6.16 (1H, d), 6.60 (1H, t), 6.79 (1H, t), 6.84 (1H, dd), 6.90-6.95 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.82 (1H, t), 8.18 (1H, s), 9.69 (1H, s).</p>

73		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-(5-(비스(2-메톡시에틸)아미노)펜트-1-인일)-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 1.42 min; m/z 707/709 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.59 (2H, quin), 2.42 (2H, t), 2.53-2.59 (6H, 중첩 m), 3.15 (6H, s), 3.30 (4H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, m), 7.12 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.56 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.79 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.78 (1H, s).</p>
74		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-사이클로펜틸헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.99 min; m/z 687/689 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.25 (2H, m), 1.44 (2H, m), 1.53 (2H, m), 1.69-1.76 (4H, 중첩 m), 2.17 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.93 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.12 (1H, dd), 7.32 (2H, d), 7.62 (1H, dd), 7.67-7.70 (2H, 중첩 m), 7.81 (1H, t), 8.16 (1H, s), 9.78 (1H, br s).</p>
75		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.76 min; m/z 703/705 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.22-1.32 (2H, 중첩 m), 1.58-1.62 (2H, 중첩 m), 1.73 (2H, quin), 2.19 (2H, t), 2.40 (2H, t), 3.24-3.28 (2H, 중첩 m), 3.66-3.77 (3H, 중첩 m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.69 (1H, dd), 7.67-7.70 (2H, 중첩 m), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.74 (1H, s).</p>
76		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-모폴리노에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.45 min; m/z 732/734 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.72 (2H, m), 2.18-2.24 (4H, 중첩 m), 2.29 (4H, m), 2.42 (2H, t), 3.08 (2H, q), 3.49 (4H, t), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.76 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, dd), 7.65-7.69 (2H, 중첩 m), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.77 (1H, s).</p>
77		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(2-메톡시에틸)피페라진-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온.</p> <p>R^t 1.33 min; m/z 746/748 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.78 (2H, quin), 2.31 (4H, m), 2.45-2.50 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.36 (4H, m), 3.43 (2H, t), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.27 (2H, br s), 6.48 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 중첩 m), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.54-7.57 (2H, 중첩 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, s).</p>

78		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N</i>-(2-(디메틸아미노)에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.37 min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.70 (2H, quin), 2.07 (6H, s), 2.16-2.21 (4H, 중첩 m), 2.39 (2H, t), 3.05 (2H, q), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.01 (1H, t), 7.11 (1H, m), 7.31 (2H, d), 7.60-7.69 (3H, 중첩 m), 7.79 (1H, t), 8.15 (1H, s), 9.79 (1H, s).</p>
79		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N</i>-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.40 min; m/z 696/698 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.83 (2H, m), 2.50-2.53 (4H, 중첩 m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.77 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.00 (1H, t), 7.10 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.51 (2H, br s), 7.60 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 8.15 (1H, s), 8.37 (2H, br s), 9.75 (1H, s), 10.22 (1H, s).</p>
80		<p>6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N</i>-(피리딘-4-일)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.42 min; m/z 696/698 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.84 (2H, quintet), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.79 (2H, dt), 6.85 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, 중첩 m), 7.03 (1H, td), 7.12 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.51 (2H, dd), 7.62 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.78 (1H dd), 8.18 (1H, br s), 8.37 (2 H dd), 9.66 (1H, br s), 10.22 (1H, br s).</p>
81		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 1.34 min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.01-1.09 (2H, 중첩 m), 1.14-1.24 (3H, 중첩 m), 1.61-1.66 (2H, 중첩 m), 1.78 (2H, quin), 2.15 (6H, s), 2.17-2.25 (2H, 중첩 m), 2.48-2.55 (4H, 중첩 m), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.27 (2H, br s), 6.48 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 중첩 m), 7.12 (1H, m), 7.24 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.54-7.57 (2H, 중첩 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).</p>
82		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N,N</i>-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.89 min; m/z 735/737 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.70 (2H, quin), 2.45 (2H, t), 2.55 (2H, t), 3.11 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.24-3.35 (8H, 중첩 m), 5.28 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.20 (1H, d), 6.79 (1H, t), 6.88 (2H, d), 7.03 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.80 (1H, t), 8.19 (1H, s), 9.75 (1H, s).</p>

83		<p>6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.92 min; m/z 735/737 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.70 (2H, quin), 2.46 (2H, t), 2.55 (2H, t), 3.12 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.26 (2H, 중첩 m), 3.31 (4H, m, HOD 피크에 의해 일부 모호), 3.35 (2H, q), 5.30 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.18 (1H, dd), 6.80 (1H, dt), 6.85 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, 중첩 m), 7.05 (1H, td), 7.13 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.18 (1H, br s), 9.65 (1H, br s).</p>
84		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.34 min; m/z 745/747 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D);</p> <p>¹H VT NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.79 (2H, quin), 2.12 (3H, s), 2.22-2.35 (10H, 중첩 m), 2.44-2.50 (4H, 중첩 m), 3.12 (2H, q), 5.42 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.28 (2H, s), 6.49 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 중첩 m), 7.13 (1H, m), 7.18 (1H, br s), 7.24 (1H, d), 7.37 (2H, d), 7.55-7.58 (2H, 중첩 m), 7.74 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).</p>
85		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-메틸-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.40 min; m/z 759/761 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D);</p> <p>¹H VT NMR (400 MHz, 100°C, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.79 (2H, quin), 2.12 (3H, s), 2.25 (4H, bs), 2.33-2.36 (6H, 중첩 m), 2.79 (3H, s), 3.29 (2H, t), 5.41 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d), 6.89-6.96 (3H, 중첩 m), 7.02 (1H, m), 7.11 (1H, t), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s).</p>
86		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-이소프로필헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.87 min; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 0.94-0.95 (6H, d), 1.72 (2H, m), 2.16 (2H, t), 2.39 (2H, t), 3.78 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, t), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.55 (1H, d) 7.61 (1H, dd), 7.67 (1H, dd), 7.80 (1H, t), 8.15 (1H, s),</p>
87		<p>6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N-이소프로필헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.91 min; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 0.96 (6H, d), 1.72 (2H, quin), 2.17 (2H, t), 2.40 (2H, t), 3.79 (1H, septuplet), 5.31 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.80 (1H, dt), 6.83 (1H ddd), 6.92-6.94 (2H, m), 7.04 (1H, td), 7.14 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.81 (1H dd), 8.18 (1H, br s), 9.66 (1H, br s).</p>

88		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N,N</i>-디메틸헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.80 min; m/z 647/649 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.75 (2H, quin), 2.47-2.50 (4H, 중첩 m), 2.75 (6H, br s), 5.36 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.33-6.37 (3H, 중첩 m), 6.86-6.92 (3H, 중첩 m), 7.08 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.57-7.62 (2H, 중첩 m), 7.77 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.53 (1H, s).</p>
89		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-옥소-6-(피롤리딘-1-일)헥스-1-인-1-일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 1.86 min; m/z 673/675 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.70-1.79 (6H, 중첩 m), 2.43-2.50 (4H, m, DMSO 피크에 의해 일부 모호), 3.23-3.4 (4H, m, HOD 피크에 의해 일부 모호), 5.37 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.38 (1H, m), 6.55 (2H, br s), 6.90-6.92 (3H, 중첩 m), 7.09 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.59 (2H, t), 7.76 (1H, t), 8.20 (1H, s).</p>
90		<p>6-(2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-<i>N</i>-(피롤리딘-3-일)헥스-5-인아미드.</p> <p>R^t 1.28 min; m/z 688/690 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.41 (1H, m), 1.72 (2H, quin), 1.83 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.16-2.20 (2H, 중첩 m), 2.38-2.50 (4H, 중첩 m), 2.69-2.88 (2H, 중첩 m), 4.02 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.17 (1H, d), 6.78 (1H, m), 6.87 (2H, d), 7.02 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.32 (2H, d), 7.61 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 7.76-7.81 (2H, 중첩 m), 8.15 (1H, s).</p>
91		<p>2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 1.41 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.72 (2H, quin), 2.11 (6H, d), 2.37-2.47 (4H, 중첩 m), 2.86-2.96 (2H, 중첩 m), 3.11-3.17 (2H, 중첩 m), 3.41-3.58 (3H, 중첩 m), 5.30 (2H, s), 5.71 (2H, s), 6.24 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.88 (2H, d), 7.04 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.52 (2H, 중첩 m), 7.78 (1H, m), 8.16 (1H, s), 9.69 (1H, s).</p>
92		<p>2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1<i>H</i>-피라졸로[3,4-<i>d</i>]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3<i>H</i>)-온.</p> <p>R^t 1.34 min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES^+) (방법 D);</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.55 (2H, br m), 1.72 (2H, m), 1.82 (1H, br m), 1.93 (1H, br m), 2.13 (6H, br s), 2.19 (1H, br s), 2.93 (2H, q), 3.15 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.55 (1H, m), 5.31 (2H, d), 5.75 (2H, s), 6.19 (1H, dd), 6.81 (1H, br t), 6.85 (1H, m), 6.92-6.95 (2H, 중첩 m), 7.05 (1H, td), 7.13 (1H, dd), 7.31 (1H, t), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dt), 8.18 (1H, s), 9.66 (1H, br s).</p>

93		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 1.35 min; m/z 716/718 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (방법 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.66 (2H, br s), 1.80 (2H, quin), 2.21 (3H, s), 2.42-2.53 (8H, 중첩 m), 3.41 (4H, br s), 5.41 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.26 (2H, br s), 6.47 (1H, d), 6.90-6.97 (3H, 중첩 m), 7.11 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 7.37 (2H, d), 7.55-7.57 (2H, 중첩 m), 7.73 (1H, t), 8.17 (1H, s), 9.37 (1H, br s).
94		2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 1.36 min; m/z 716/718 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (방법 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.57 (1H, m), 1.61-1.75 (3H, 중첩 m), 2.15 (3H, d), 2.27-2.45 (5H, 중첩 m), 3.26 (2H, m), 3.37 (2H, m), 5.29 (2H, s), 5.75 (2H, s), 6.15 (1H, d), 6.79 (1H, dt), 6.83 (1H ddd), 6.92-6.93 (2H, 중첩 m), 7.04 (1H, td), 7.12 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H dd), 8.18 (1H, br s), 9.69 (1H, br s).
95		2-((4-아미노-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-5-(6-모폴리노-6-옥소헥스-1-인일)퀴나졸린-4(3H)-온. R ^t 1.78 min; m/z 719/721 (M+H) ⁺ (ES ⁺) (방법 D); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.71 (2H, quin), 2.46-2.55 (4H, 중첩 m, DMSO 시그널에 의해 일부 모호), 3.23 (2H, m), 3.33 (4H, m, HOD 시그널에 의해 일부 모호), 3.45 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.18 (1H, dd), 6.81 (1H, td), 6.86-6.92 (2H, 중첩 m), 6.97 (1H, d), 7.05 (1H, td), 7.14 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.81 (1H, dd), 8.17 (1H, br s), 9.35 (1H, br s)..

[0619] 키랄, 정지상 HPLC에 의한 화합물 실시예의 입체화학적 분석

[0620] 잠재적인 PI3K 저해제로 이미 보고되어 온 많은 퀴나졸린계 화합물의 공통의 구조적 특징은 바이사이클릭 시스템의 N-3에 직접 연결된 방향족 핵이 존재한다는 것이다(예를 들어, WO2001/081346 및 WO2008/127226 참조). 아릴 치환기의 정확한 성질에 따라, 이러한 모티프는 압축된 입체구조를 갖는 비-아릴을 생성할 수 있으며, 여기에서 C-아릴 단일 결합에 대한 N-3 주위의 회전 자유도가 급격하게 줄어든다. *ortho*-치환된 벤젠고리에 결합하는 화합물의 경우, 결합 회전이 간섭되어 별개의 형태이성질체를 생성할 수 있다는 유력한 증거가 있다. 예를 들어, PIK294(WO 2008/127226의 실시예 'S3')의 키랄 정지상 HPLC 분석결과는 화합물이 쉽게 분리가능하고, 비-중첩하는 입체이성질체, 즉 거울상 이성질체의 아트로프 이성질체의 1:1 혼합물로 존재한다는 것을 보여준다(도 1).

[0621] 이러한 배치는 키랄 정지상 정제 크로마토그래피를 이용하여 PIK294 샘플을 그의 별개 아트로프 이성질체로 분리함으로써 확인되었다(도 2). 예상한 바와 같이, 이들 거울상 이성질체 화합물이 동일한 양성자 NMR 스펙트럼(테이타는 미세시)를 나타냈으며, 외기 및 상승된 온도 모두에서 수 일에 걸쳐 전환 신호를 감지할 수 없었는데, 이는 별개의 회전 이성질체가 생리적 조건 하에서 무기한 반감기를 갖는다는 것을 의미한다. 또한, 2개의 추가적인 N-3 아릴 퀴나졸린: 머캅토티린 유도체 20(WO 2001/081346의 실시예 D-026) 및 2번째 피라졸로피리미딘인 유사체 21에 대해서 안정한 아트로프 이성질체의 존재를 증명하였는데, 이는 이 화학종(chemotype)의 포괄적인 구조적 특징임을 보여준다(도 3).

[0622] 이와 반대로, 상기 개시된 예시 구조로부터 선발된, 20개가 넘는 화합물들(실시예 1, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 31, 32, 33, 34, 및 38)을 키랄 정지상 HPLC를 이용하여 스크린한 결과 아트로프 이성질체에 대한 증거를 관찰하지 못하였다. 입체 이성질체의 입체화학적 함의는 최근, '이것

이 무시된다면, 약물학적 연구 및 개발의 비용을 심히 증가시킬 잠재성을 가진 숨어있는 위험'으로 설명되고 있다(Claydon, J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6398-6401).

[0623] 아트로프 이성질체로 인해 생기는 약 개발에 따르는 추가적인 복잡성 및 영향은 입체이성질체생성 중심의 존재와 같은, 분자 이성질체의 기타 제공원으로부터 발생하는 것들과 유사하다. 이러한 특성은 20 및 21(도 3)과 같은 분자 모두를 키랄, 및 용해되지 않는 경우 라세미체 혼합물로 만든다. 이러한 특성은 이들 분자에 대한 후속적인 개발 비용을 매우 증가시킬 것이므로, 본원에서 개시된 화합물에 아트로프 이성질체가 존재하지 않는 것은 매우 바람직하고 이점으로 작용한다.

[0624] 효소 저해 분석

[0625] PI3 키나아제는 ATP 및 Mg²⁺ 이온의 존재 하에서 포스파티딜이노시톨 4,5-비포스페이트(PIP2)의 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리포스페이트(PIP3)로의 인산화를 촉매한다. PIP3 생성물은, 시분해 형광 공명 에너지 전달(TR-FRET)(HTRF@PI3K 효소 분석, Millipore)에 의하여, 유로퓸 표지된 항-GST 모노클로날 항체, GST-태깅된 플렉스트린 상동(Pleckstrin homology; PH) 도메인, 비오틴화된 PIP3 및 스트렙타비딘-알로파이코시아닌(allophycocyanin; APC)으로 구성된 에너지 전이 복합체(energy transfer complex)로부터 비오틴-PIP3를 대체함으로써 검출될 수 있다. 유로퓸 자체는 이의 특징적인 620nm에서 방출함에도, 복합체에서의 유로퓸의 여기(330nm)로 인해 APC로의 에너지 전이 및 665nm에서의 형광 방출이 일어난다. PI3K 활성화에 의해 생성된 PIP3 생성물은 복합체로부터 비오틴-PIP3를 대체시키고 에너지 전이의 손실(신호의 감소)을 가져온다.

[0626] 테스트될 화합물을 원하는 최종 농도로 PIP2 기질 및 재조합 PI3 키나아제 α, δ 또는 γ 효소(Millipore)의 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, ATP(20 μM)을 효소/화합물/PIP2 기질 혼합물에 첨가하고 그 결과로 생긴 혼합물을 실온에서 30분간 인큐베이션하였다. 형광 미이크로플레이트 리더(Varioskan@Flash, ThermoFisher Scientific)에서 검출하기 이전에, 비오틴화 PIP3를 함유하는 스톱핑 용액(stopping solution) 및 GST 태깅된 GRP1 플렉스트린 상동(PH) 도메인 및 형광체(fluorophore)를 함유하는 검출 믹스를 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 15-18 시간 동안 인큐베이션하였다.

[0627] 결과를 다음 식에 따라 계산하였다: APC 신호(665nm에서 방출)/유로퓸 신호(620nm에서 방출)×10⁴. DMSO 처리된 대조군에 대한 각각의 반응의 저해 퍼센트를 계산한 후, 농도-반응 곡선으로부터 50% 저해 농도(IC₅₀ 값)을 계산하였다(표 3 및 표 4).

[0628] PI3K δ 세포 기반 분석

[0629] 자극에 대한 PI3K δ 활성화를 평가하기 위한 수단으로 인산화 상태의 단백질 Akt, PI3K δ의 다운스트림 생성물, 신호전달을 사용하기로 결정하였다.

[0630] 인간 단핵구 세포(U937 세포)를 포볼 미리스테이트 아세테이트(PMA; 100ng/mL)과 함께 48 내지 72시간 동안 배양하여 대식세포 유형으로 분화시켰다. 이후, 테스트 화합물 아니면 비히클(vehicle)로 2시간 동안 미리 배양한 후, H₂O₂(10mM; 5-7분)에 노출시켜 신속히 자극하고 배지를 4% 포름알데히드 용액으로 대체하여 반응을 중단시켰다. 내인성 퍼옥사이드 활성 및 포름알데히드를 20분간 켄칭 버퍼(quenching buffer)(0.1% 소듐 아자이드, 0.1% Triton X-100를 함유한 PBS 중의 1% H₂O₂)와 함께 인큐베이션하여 불활성화시켰다. 세포를 버퍼(0.1% Triton X-100 함유 PBS)로 세척하고 1시간 동안 블로킹 용액(PBS 중의 1% BSA)와 함께 인큐베이션한 후, 버퍼로 재세척하고 항-pAkt 항체 또는 항-pan-Akt 항체(양자 모두 Cell Signaling Technology사 제품)와 함께 하룻밤 동안 인큐베이션하였다. 버퍼(0.1% Triton X-100를 함유하는 PBS)로 세척한 후, 세포를 HRP-컨쥬게이션된 2차 항체(Dako)와 함께 인큐베이션하고 그 결과로 생긴 신호를 TMB 기질을 사용하는 비색분석방법(colorimetry)에 의해 판정하였다(OD: 655nm의 레퍼런스 파장을 갖는 450nm).

[0631] 이 반응은 100 μL의 1N H₂SO₄ 용액을 첨가하여 중단시켰다. 이후, 세포를 버퍼(0.1% Triton X-100를 함유하는 PBS)로 세척하고 100 μL의 5% 크리스탈 바이올렛 용액을 30분간 적용하였다. 595nm에서의 흡광을 측정(Varioskan@ Flash, Thermo-Fisher Scientific)하기 전에, 버퍼(0.1% Triton X-100를 함유하는 PBS)로 세척한 후, 100 μL의 1% SDS를 각 웰에 첨가하고 그 플레이트를 1시간 동안 가볍게 흔들어주었다. OD₄₅₀₋₆₅₅를 OD₅₉₅ 측정값으로 나누어, 측정된 OD₄₅₀₋₆₅₅ 측정값을 세포 수에 대하여 수정하였다. pAkt 신호 대 전체 Akt 신호의 비율

PI3K δ 의 활성화 정도를 정량화하기 위하여 사용하였다. 각각의 웰에 대한 퍼센트 저해를, 0% 저해로서의 H_2O_2 -만의 대조군에 대하여 100% 저해로 조정된 $10\mu g/mL$ 표준 대조군(LY294002)과 비교하여 계산하였다. IC_{50} 수치는, 테스트 화합물의 연속 희석액에 의해 생성된 농도-반응 곡선으로부터 계산하였다(표 3 및 표 4).

MTT 분석

PMA-분화된 U937 세포를 화합물과 함께 5% FCS에서 4시간 또는 10% FCS에서 24시간 동안 미리-인큐베이션하였다. 상층액을 $200\mu L$ 의 새 배지로 교체하고 $10\mu L$ 의 MTT 모액(stock solution)(5mg/ml)을 각 웰에 첨가하였다. 1시간 동안 인큐베이션한 후, 배지를 제거하였으며 각 웰에 $200\mu L$ 의 DMSO를 첨가한 후, 550nm에서의 흡광을 측정하기 전에 1시간 동안 가볍게 흔들어주었다. 세포 생존의 손실 퍼센트를 비히클(0.5% DMSO)-처리군과 비교하여 각 웰에 대하여 계산하였다(표 3).

표 3

시험관 내 스크리닝 데이터: 예시된 화합물에 대한 키나아제 이소자임 및 세포 활성 범위

테스트 물	화합	PI3 키나아제 저해			세포 활성	세포 생존	
		언급된 이소자임에서의 IC ₅₀ 값 ^a			IC ₅₀ 값 (H ₂ O ₂ 유도된 pAkt ^b)	D-U937 세포에서의 MTT 분석 ^c	
실시예	δ	γ	α	D-U937 세포	4시간 후	24시간 후	
1	++	+	+	++	-	-	
2	++	+	-	++	-	-	
3	++	++	++	++	-	-	
4	++	++	++	++	-	-	
5	++	++	++	++	-	-	
6	++	+	+	++	-	-	
7	++	+	+	++	-	-	
8	++	+	+	++	-	-	
9	++	+	+	++	-	-	
10	++	+	+	++	-	-	
11	++	+	+	++	-	-	
12	++	+	+	++	+	-	
13	++	+	+	++	-	-	
14	++	+	+	++	-	-	
15	++	+	-	++	-	-	
16	++	+	+	++	-	-	
17	++	-	+	++	-	-	
18	++	+	+	++	-	-	
19	++	+	+	++	-	-	
20	++	+	+	++	-	-	
21	++	+	+	++	-	-	
22	++	+	+	++	-	-	
23	++	+	+	++	-	-	
24	++	+	+	++	-	-	
25	++	+	+	++	-	-	
26	++	+	+	++	-	-	
27	++	+	+	++	-	-	
28	++	+	+	++	-	-	
29	++	+	+	++	-	-	
30	++	+	+	++	-	-	
31	++	+	+	++	-	-	

32	++	+	+	++	-	-
33	++	+	+	++	-	-
34	++	+	+	++	-	-
35	++	+	+	++	-	-
36	++	-	+	++	-	-
37	++	-	+	++	-	-
38	++	+	+	++	-	-
39	++	+	++	++	-	-
40	++	+	+	++	-	-
41	++	+	+	++	-	-
42	++	+	+	++	-	-
43	++	+	+	++	-	-
44	++	+	-	++	-	-
45	++	+	+	++	-	-
46	++	+	+	++	-	-
47	++	+	+	++	-	-
48	++	+	+	++	-	-
49	++	+	+	++	-	-
50	++	+	+	++	-	-
51	++	+	+	++	-	-
52	++	++	+	++	-	-
53	++	++	++	++	-	-
54	++	++	++	++	-	-
55	++	++	+	++	-	-
56	++	++	++	++	-	-
57	++	++	+	++	-	-
58	++	++	+	++	-	-
59	++	++	+	++	-	-
60	++	++	+	++	-	-
61	++	++	+	++	-	-
62	++	++	+	++	-	-
63	++	++	+	++	-	-
64	++	++	+	++	-	-
65	++	++	+	++	-	-
66	++	++	+	++	-	+
67	++	++	+	++	-	-
68	++	++	+	++	-	-
69	++	++	+	++	+	-
70	++	++	+	++	-	-
71	++	++	+	++	-	-
72	++	++	+	++	-	-
73	++	++	+	++	-	-
74	++	ND	ND	ND	-	-
75	++	++	+	++	-	-
76	++	++	+	++	-	-
77	++	++	+	++	-	-
78	++	++	+	++	-	-
79	++	+	+	++	-	-
80	++	ND	ND	+	-	-
81	++	+	+	++	-	-
82	++	++	+	++	-	-

83	++	ND	ND	++	-	-
84	++	ND	ND	++	-	-
85	++	ND	ND	++	-	-
86	++	++	++	++	-	-
87	++	ND	ND	++	-	-
88	++	++	+	++	-	-
89	++	++	-	++	-	-
90	++	++	+	++	-	-
91	++	++	+	++	-	-
92	++	ND	ND	+	-	-
93	++	++	+	++	-	-
94	+	ND	ND	+	-	-
95	++	++	+	++	-	-

[0635] a) ++ $IC_{50} < 50nM$, + $IC_{50} < 1000nM$, - $> 1000nM$. b) ++ $IC_{50} < 10nM$; + $IC_{50} < 1000nM$; c) - $< 30\%$; + $> 30\%$. ND: 미수행

표 4

[0636] 시험관 내 스크리닝 데이터: 선발된 예시 화합물에 대한 키나아제 이소자임 및 세포 활성 수치

테스트 화합물	PI3 키나아제 저해			세포 활성
	언급된 이소자임에서의 IC_{50} 수치(nM)			IC_{50} 수치 (H_2O_2 유도된 pAkt)(nM)
실시예	δ	γ	α	D-U937 세포
1	7	234	199	1.1
4	12	20	17	1.8
5	20	16	20	0.58
15	4	289	1966	0.57
37	12	1613	474	0.33
86	36	22	27	0.41
89	3	47	1486	0.2

[0637] 마우스에서의 LPS-유도된 호중구 증가(neutrophilia): 작용 효과 및 지속의 판정

[0638] LPS 처리 시작 시점에 비히클 아니면 테스트 물질을 비-절식(non-fasted) 마이스에 기관 내(intra-tracheal) 경로에 의해 투여하였다("프리-도즈"). T=0에서, 마이스를 노출 체임버에 두고 LPS에 노출시켰다. LPS 처리 후 8 시간 후에, 동물들을 마취시키고 기관에 케놀러를 삽입하여 기관 카테터를 통하여 1mL의 PBS를 주입 및 중단시킴으로써 BALF를 추출하였다. BALF 샘플의 전체 및 차이 나는 백혈구 수를 노이바우어 혈구계(Neubaur haemocytometer)를 사용하여 측정하였다. BALF 샘플의 사이토스핀 스미어(cytospin smear)를 실온에서 5분간 200rpm으로 원심분리하여 제조하고 DiffQuik 염색 시스템(Dade Behring)을 이용하여 염색하였다. 유침 현미경(oil immersion microscopy)를 사용하여 세포 수를 세었다.

[0639] 실시예 1의 화합물에 대한 결과는 표 4에 나타나 있다. 위쪽 패널은 LPS 처리 2시간 전 화합물을 투여했을 때, 실시예 1의 투여에 따른 BAL 호중구 수에 대한 영향을 나타낸다. 아래쪽 패널은, 엔도톡신 처리 전 서로 다른 시점에서 화합물을 투여했을 때 실시예 1에 의한 시간에 따른 BAL 호중구의 저해에 대한 시험 결과를 보여준다. 호중구 수에 대한 데이터를 BALF 1mL 당 세포 전체 및 차이 나는 수(비히클에 대한 테스트 물질)로 나타냈다(평균 \pm S.E.M(n=8)).

[0640] 2개의 추가 화합물의 프로파일: 카복시산 유도체, 실시예 4, 및 모폴린 아미드, 실시예 5를 이러한 폐 염증 모델에서 판정하였다. 엔도톡신으로 처리하기 2시간 전에 테스트 화합물로 동물을 처리한 결과, 폐로의 호중구 유입의 측정에 의해 판정된 바와 같이 대등하고 투여 의존적 저해가 일어났다(표 5).

표 5

[0641] 마우스 폐에서 LPS 유도된 호중구 증가의 저해에 대한 실시예 4 및 실시예 5 화합물의 투여량 증가의 영향

테스트 화합물 실시예 번호	BAL에서의 지정된 투여량(mg/mL)에 대한 호중구 저해%		
	(0.05)	(0.2)	(1.0)
4	3.2	47.2	64.6
5	4.8	37.7	58.5

[0642] 그러나, 약 처리 및 후속 LBS 처리 간의 간격을 2시간에서 8시간으로 증가시킴으로써, 동일 투여량으로 투여한 경우, 두 화합물의 지속 작용 기간에 있어서의 차이를 구별하는 것이 가능하다. 이러한 테스트 조건 하에서, 실시예 5 화합물의 항-염증 활성 수준은 약 처리 후 2시간, 8 시간 시점에서 판정한 바와 같이, 그의 초기 수치의 반보다 높았다(표 6). 이와 반대로, 동일 조건 하에서, 실시예 4 화합물의 나머지 항-염증성 효과는 90%로 미미한 수준으로(<5% 저해) 감소하였는데, 이는 그 약리적 작용이 훨씬 덜 유지된다는 것을 보여준다.

표 6

[0643] 투여 후 2시간 및 8시간에 있어서, 마우스 폐에서 유발된 (LPS) 염증 반응을 저해하는 실시예 4 및 실시예 5 화합물의 활성 비교

테스트 화합물 샘플 번호	지정된 시간(hr)에서 0.2mg/mL 투여에 의한 % 저해		2시간에 대한 8시간 후 의 저해 감소 %
	(2)	(8)	
4	47.2	12.9	73
5	37.7	21.2	44

[0644] **흡연 모델**

[0645] 작은 동물에 대한 Tobacco Smoke Inhalation Experiment System(Model SIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan)을 이용하여 11일간 30분/일 동안 A/J 마이스(수컷, 생후 5주)를 담배 연기(4% 담배 연기, 압축 공기로 희석)에 노출시켰다. 담배 연기에 마지막으로 노출한 후, 하루 2번 3일간 테스트 물질(50% DMSO/PBS 중 35 μ L의 용액)을 콧속으로 치료상 주입하였다. 최종 투여 12시간 후, 동물들을 마취시키고, 기관에 케놀러를 삽입하여 기관지 폐포성 유출액(BALF)을 수집하였다. 항-마우스 MOMA2 항체 (대식세포) 또는 항-마우스 7/4 항체 (호중구)를 사용하여 허파파리 대식세포 및 호중구의 수를 FACS 분석(EPICS® ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA)에 의해 판정하였다.

[0646] 실시예 1 화합물의 호중구에 대한 결과는 도 5의 위쪽 패널에, 허파파리 대식세포에 대한 결과는 도 5의 아래쪽 패널에 나타났다. 이 시험에 사용된 담배 연기 모델은 코르티코스테로이드 불응 시스템으로 보고되었으며 「To, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182:897-904; Medicherla, S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008, 324:921-9」 그 데이터는 텍사메타손(0.3-10mg/kg, p.o.)이 불활성임을 나타낸다. 실시예 1에 대해 얻어진 결과는 이 화합물이 단독 처방으로 투여된 경우 항-염증 활성을 보유함을 증명한다. 또한, 실시예 1을 단독 처방에서보다 적은 투여량으로 플루티카손 프로피오네이트와 공동-투여한 경우, 항-염증 활성이 뚜렷하게 향상되었다. 세포 수에 대한 데이터를 평균 \pm SEM으로 나타났다.

[0647] 문맥상 달리 해석되지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구항을 통하여 용어 "포함하다"는 언급된 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 포함하는 의미로 해석되나, 기타 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 배제하지는 않는다.

[0648] 본 원에서 언급된 모든 환자 및 환자 지원은 모두 레퍼런스에 포함되어 있다.

[0649] 본 출원의 명세서 및 청구항 형식 부분은 모든 후속 출원과 관련된 우선권의 기초로 사용될 수 있다. 이러한 후속 출원의 청구항은 본 원에서 설명된 모든 특징 또는 특징의 결합과 관련될 수 있다. 이들은 생성물, 조성물, 방법, 또는 용도 청구항의 형식을 취할 수 있으며 실시예 및 비제한적으로, 청구항의 방식으로 포함될 수 있다.