



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년03월22일

(11) 등록번호 10-1961500

(24) 등록일자 2019년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7025269
 (22) 출원일자(국제) 2012년02월28일
 심사청구일자 2017년02월28일
 (85) 번역문제출일자 2013년09월25일
 (65) 공개번호 10-2014-0014190
 (43) 공개일자 2014년02월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/027009
 (87) 국제공개번호 WO 2012/118850
 국제공개일자 2012년09월07일
 (30) 우선권주장
 61/447,587 2011년02월28일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2004007468 A1
 WO2002087513 A1
 US20090246198 A1

(73) 특허권자
 어레이 바이오파마 인크.
 미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
 제넨테크, 인크.
 미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
 (72) 발명자
 블레이크, 제임스 에프.
 미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트
 천, 후이펀
 미국 콜로라도 94080-4990 사우스 샌프란시스코 1
 디엔에이 웨이
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 26 항

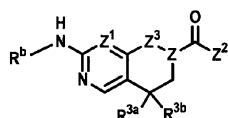
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 세린/트레오닌 키나제 억제제

(57) 요약

하기 화학식 I을 갖는 화합물은 ERK 키나제의 억제제이다.

<화학식 I>



(상기 식에서, Z, Z¹, Z², Z³, R^{3a}, R^{3b} 및 R^b는 본원에 정의된 바와 같음). 또한, 과다증식성 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 개시되어 있다.

(72) 발명자

치카렐리, 마크 조셉

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

드미스, 제이슨

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

가레이, 루스탐

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

가우디노, 존 제이.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

카우스, 로버트 제이.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

콜라코브스키, 가브리엘 알.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

말로우, 알리슨 엘.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

모어, 피터 제이.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

런, 리

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

슈왈츠, 제이콥

미국 캘리포니아 94080-4990 사우스 샌프란시스코
1 디엔에이 웨이

시에템, 크리스토퍼 에스.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

토마스, 알렌 에이.

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

윌래스, 엘리

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

헝글로브스키, 스티븐 마크

미국 콜로라도 80301 볼더 3055 오닐 파크웨이

보이드, 스티븐

미국 콜로라도 80301 볼더 3200 월넛 스트리트

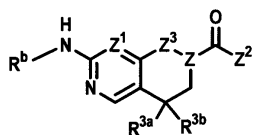
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>

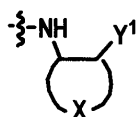


상기 식에서,

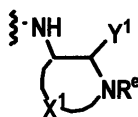
Z는 N이고, Z³은 CH₂이고;

Z¹은 N이고;

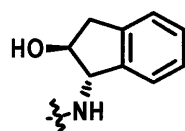
<화학식 II>



<화학식 IIc>



<화학식 III>



Z²는 (a) NR^aCR¹R²Y; (b) 화학식 II (여기서, X는 (CH₂)₁₋₃ 또는 CH₂NR^cCH₂임); (c) CH₂CR¹R²Y; (d) 화학식 III; (e) CH₂NR^jAr (여기서, R^j는 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 히드록시알킬이고, Ar은 임의로 치환된 페닐임); (f) CH₂NR^hRⁱ 또는 (g) 화학식 IIc (여기서, X¹은 (CH₂)₂₋₃임)이고;

R^e는 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, 벤질 또는 C₁₋₃ 시아노알킬이고;

Y는 C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, C₁₋₃ 아르알킬, 페녹시메틸 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, N-C₁₋₃ 알킬-인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y¹은 -Ar 또는 -OAr이며, 여기서 Ar은 임의로 치환된 페닐이고(여기서 페닐은 C₁₋₆ 할로알킬, 할로겐 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환됨);

R^1 및 R^2 는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-10} 알킬, (c) C_{1-6} 할로알킬, (d) C_{3-7} 시클로알킬, (e) 아릴 또는 벤질에 의해 임의로 추가 치환된 C_{1-10} 헤테로알킬, (f) $(CH_2)_{1-3}OC(=O)R^f$ (여기서, R^f 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬임), (g) $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$ (여기서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^g$, $S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, C_{2-4} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬, 또는 피리미디닐임), (h) 시아노- C_{1-3} 알킬, (i) C_{1-3} 알킬술포닐- C_{1-3} 알킬, (j) N- C_{1-3} 알킬-카르바모일, (l) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 6-옥소-1,6-디히드로피리디닐, 피라졸릴, N- C_{1-3} 알킬-피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 및 트리아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택됨), (m) 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴- C_{1-3} 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 피롤리디닐, N- C_{1-3} 알킬-피롤리디닐, N- C_{1-3} 아실-피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클은 C_{1-6} 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), 및 (n) (2-메톡시에톡시)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하거나;

또는 R^1 및 R^3 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클릭 아민을 형성하며, 여기서 1개의 탄소 원자는 NR^g 또는 O에 의해 임의로 대체될 수 있고;

R^{3a} 및 R^{3b} 는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 히드록실이고;

R^a 는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이거나 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 시클릭 아민을 형성하고(여기서 1개의 탄소 원자는 NR^g 또는 O에 의해 임의로 대체될 수 있음);

R^b 는 (a) 수소, (b) C_{1-10} 알킬, (c) C_{1-6} 할로알킬, (d) 임의로 치환된 아릴 또는 아릴- C_{1-6} 알킬, (e) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 이속사졸, 피리디닐, 피리돈, N- C_{1-3} 알킬-피리돈, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸, N-알킬-피라졸릴, N-벤질피라졸릴, 티아졸릴, N- C_{1-6} 알킬 트리아졸릴 및 2-옥소-테트라히드로퀴놀린-6-일로 이루어진 군으로부터 선택됨), (f) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, N- C_{1-6} 알킬 피페리디닐 및 N- C_{1-6} 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택됨), (g) C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), (h) C_{1-6} 헤테로알킬, (i) C_{1-6} 아실 및 (j) C_{1-6} 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^g 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고;

각각의 R^h 및 R^i 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, N-메틸-피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리 (각각은 페닐 고리로 임의로 치환되고, 상기 페닐 고리는 할로젠 또는 C_{1-3} 할로알킬로 임의로 치환됨)를 형성하고;

여기서,

각각의 상기 아릴 및 각각의 상기 헤테로아릴은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 아실아미노, 시아노, 임의로 치환된 아릴옥시 또는 C_{1-3} 시아노알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환되고;

각각의 상기 헤테로시클릴은 C_{1-3} 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

Z 및 Z^1 이 N이고;

Z^2 가 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고;

Z^3 이 CH_2 이고;

R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 가 수소이고;

Ar이 임의로 치환된 페닐이고;

R^2 가 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$, 피롤리딘-2-일, N- C_{1-3} 알킬-피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이고;

R^b 가 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 히드록시에 의해 임의로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^2 가 피라졸릴, N- C_{1-3} 알킬 피라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 트리아졸릴인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^b 가 테트라히드로피라닐, C_{1-6} 히드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, R^1 이 수소이고, R^2 가 피롤리디닐 또는 N- C_{1-3} 알킬-피롤리디닐인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^b 가 테트라히드로피라닐, C_{1-6} 히드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

Z 및 Z^1 이 N이고;

Z^3 이 CH_2 이고;

Z^2 가 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고;

R^1 및 R^a 가 수소이고;

Ar이 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R^2 가 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-6} 알킬, $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$, 피롤리딘-2-일, N- C_{1-3} 알킬피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 가 수소이고;

R^b 가 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 히드록시에 의해 임의로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴인

화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

Z 및 Z^1 이 N이고;

Z^2 가 화학식 II이고;

Z^3 이 CH_2 이고;

R^{3a} 및 R^{3b} 가 수소이고;

R^b 가 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 히드록시에 의해 임의로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴인

화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, X가 $CH_2NR^cCH_2$ 이고, Y^1 이 Ar이고, Ar이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^b 가 테트라히드로피라닐, C_{1-6} 히드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서, X가 $CH_2NR^cCH_2$ 이고, Y^1 이 $-OAr$ 이고, Ar이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^b 가 테트라히드로피라닐, C_{1-6} 히드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물.

청구항 13

제8항에 있어서, X가 $(CH_2)_3$ 이고, Y^1 이 Ar이고, Ar이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 14

제8항에 있어서, X가 $(CH_2)_3$ 이고, Y^1 이 OAr 이고, Ar이 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서,

Z^2 가 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고;

R^1 , R^a , R^{3a} 및 R^{3b} 가 수소이고;

R^2 가 C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{1-6} 히드록시알킬이고;

Ar이 임의로 치환된 페닐이고;

R^b 가 C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 히드록시에 의해 임의로 치환된 C_{4-6} 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴인

화합물.

청구항 16

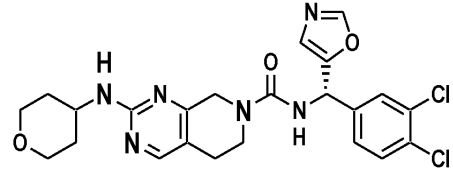
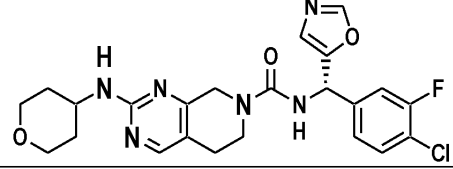
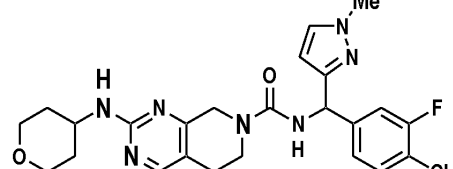
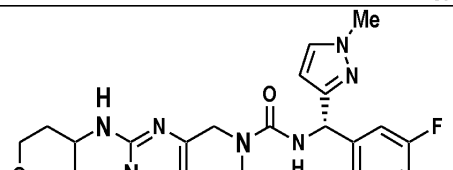
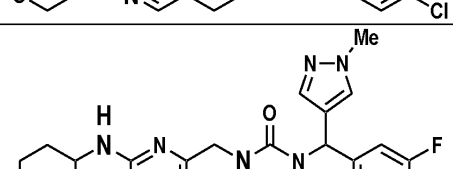
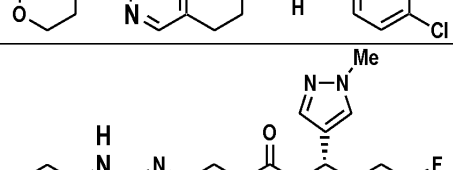
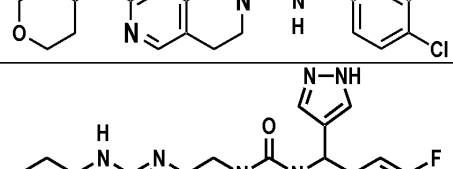
제15항에 있어서, R^b 가 테트라히드로피라닐, C_{1-6} 히드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^{3a} 및 R^{3b} 가 수소인 화합물.

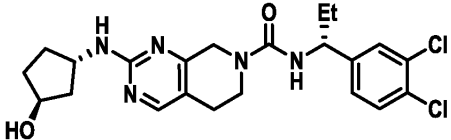
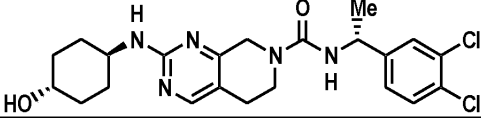
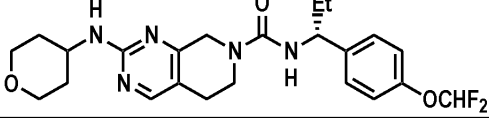
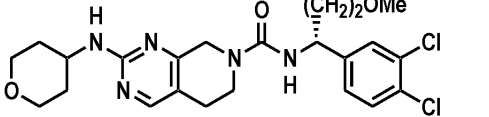
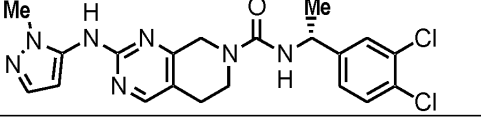
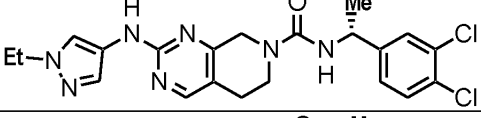
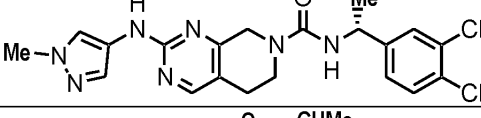
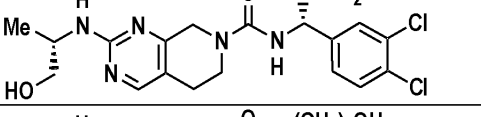
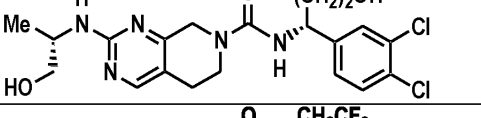
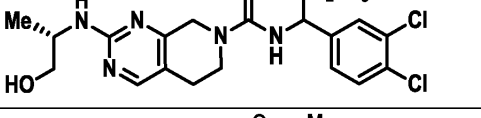
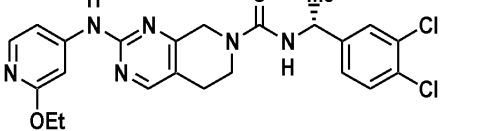
청구항 18

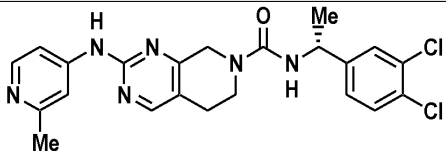
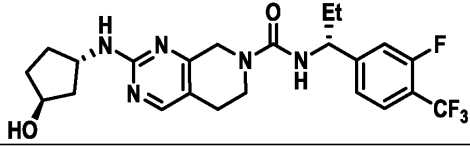
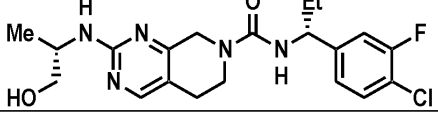
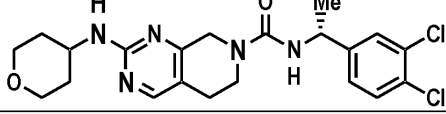
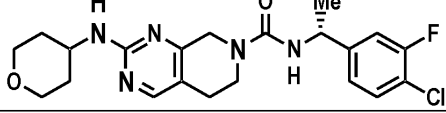
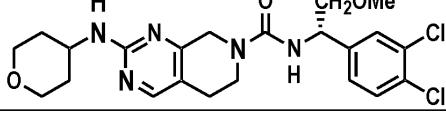
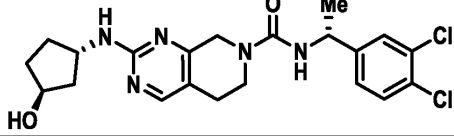
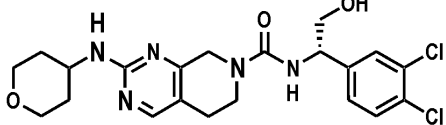
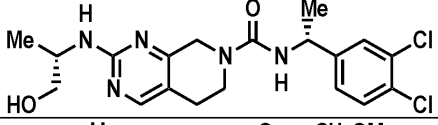
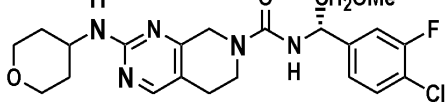
다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	

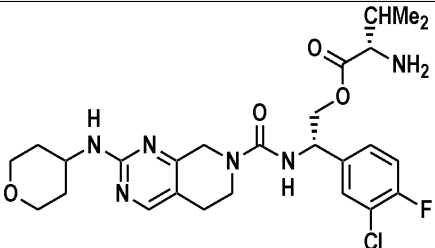
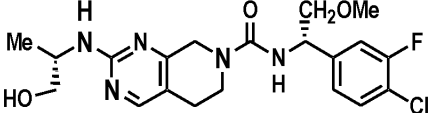
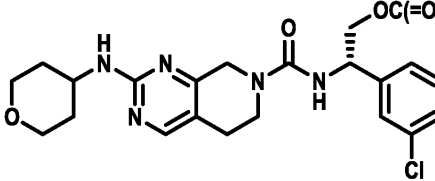
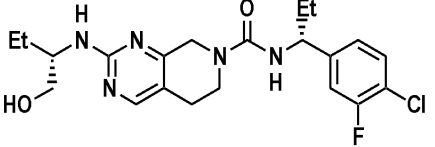
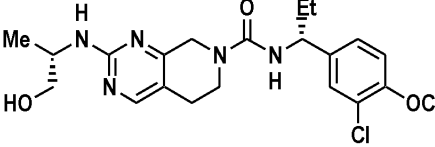
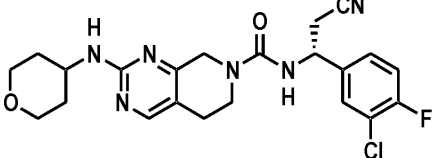
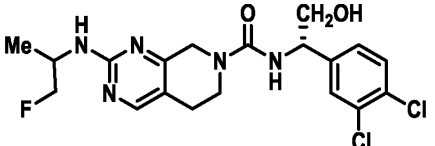
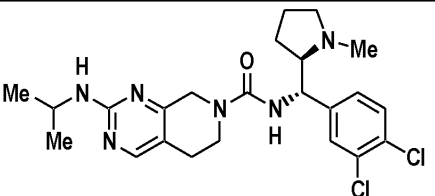
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	

I-36	
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	

I-46	
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

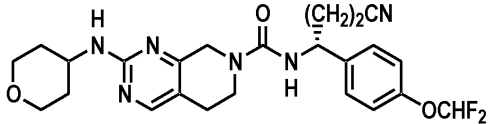
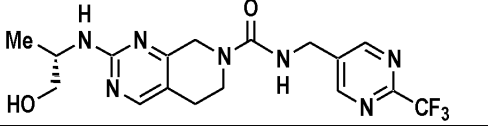
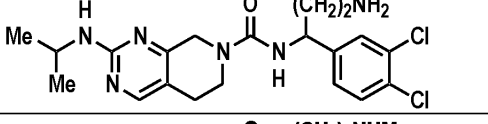
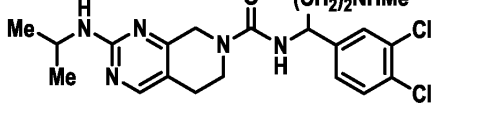
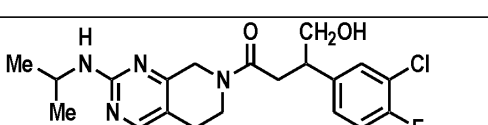
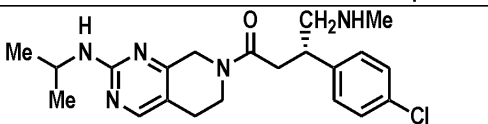
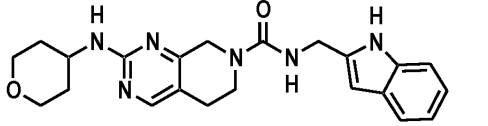
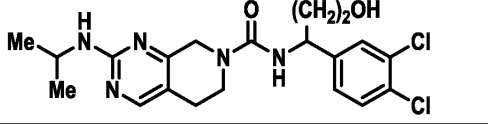
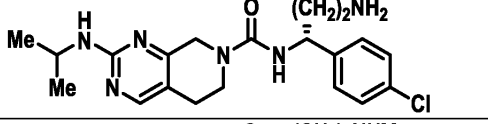
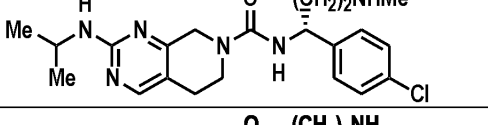
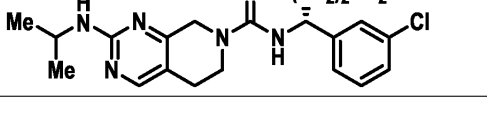
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	

I-70	
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

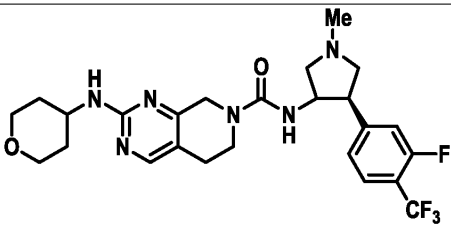
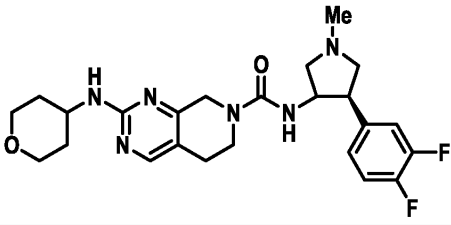
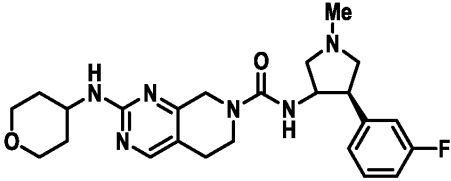
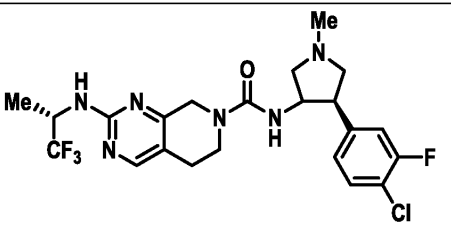
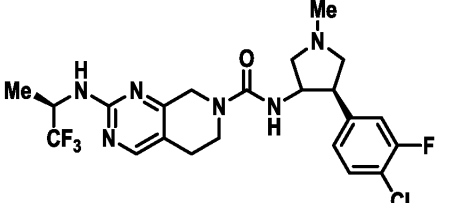
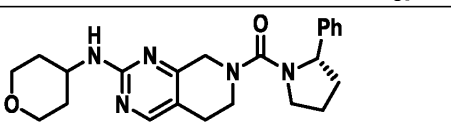
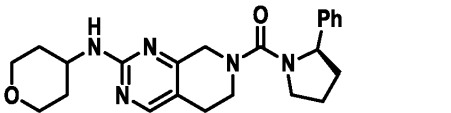
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	

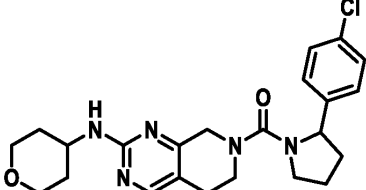
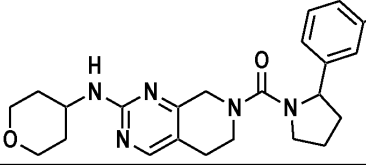
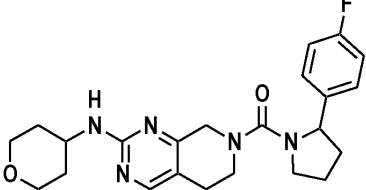
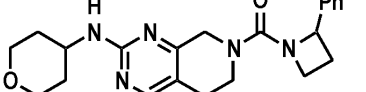
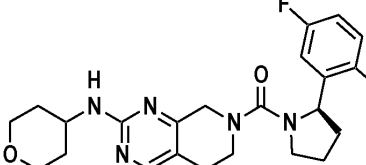
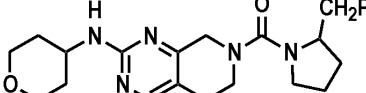
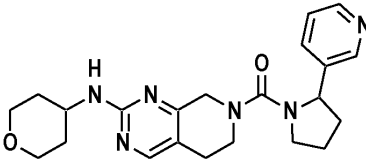
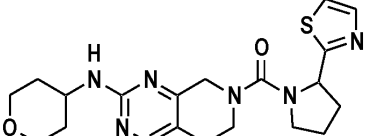
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	

I-108	
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	

I-119	
I-120	
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	

I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

I-132	
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

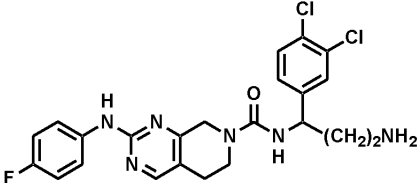
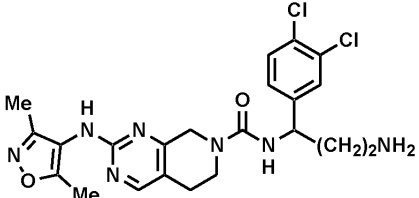
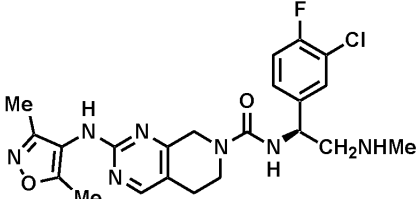
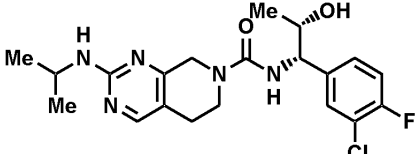
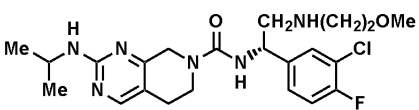
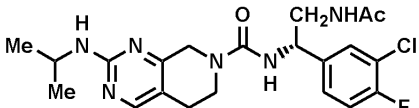
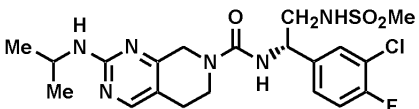
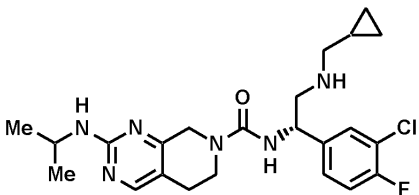
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	

I-148	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

II-1	
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	
II-6	
II-7	

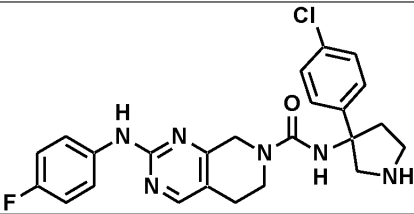
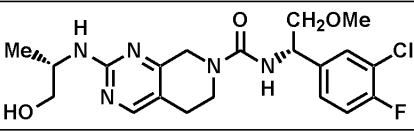
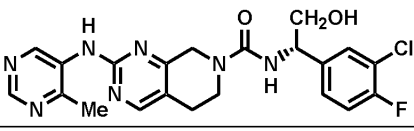
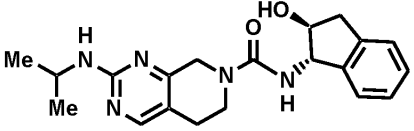
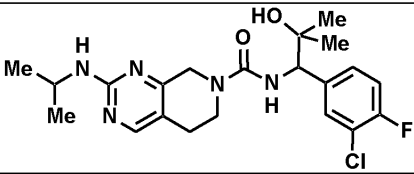
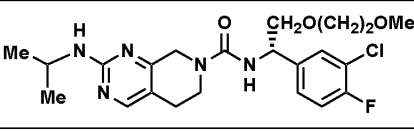
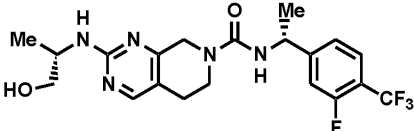
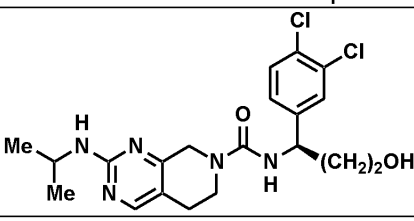
II-8	
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	

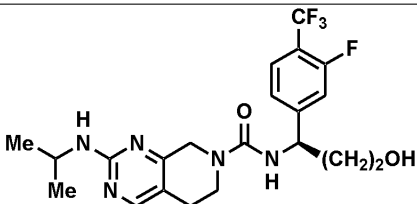
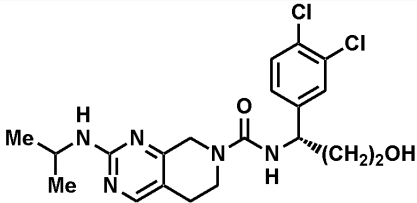
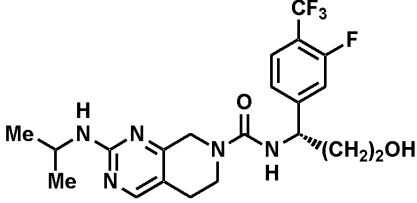
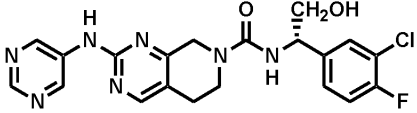
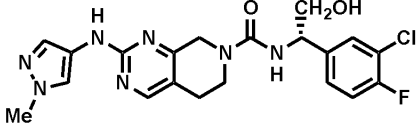
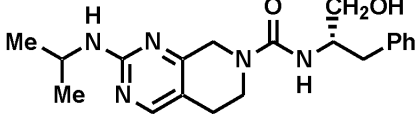
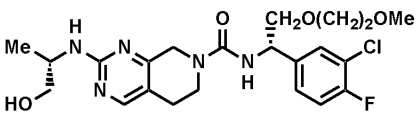
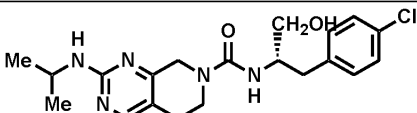
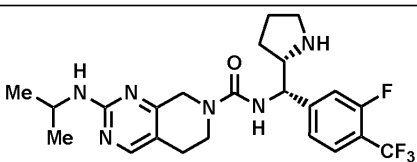
II-17	
II-18	
II-19	
II-20	
II-21	
II-22	
II-23	
II-24	
II-25	
II-26	
II-27	

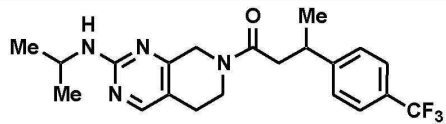
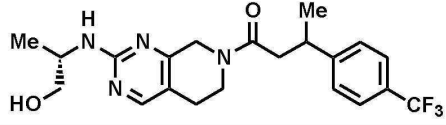
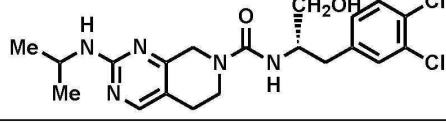
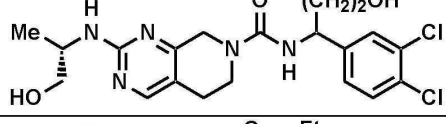
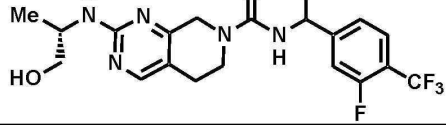
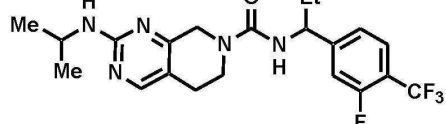
II-37	
II-38	
II-39	
II-40	
II-41	
II-42	
II-43	
II-44	

II-45	
II-46	
II-47	
II-48	
II-49	
II-50	
II-51	
II-52	
II-53	

II-54	
II-55	
II-56	
II-57	
II-58	
II-59	
II-60	
II-61	
II-62	
II-63	

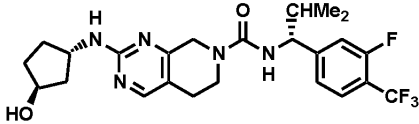
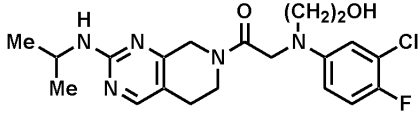
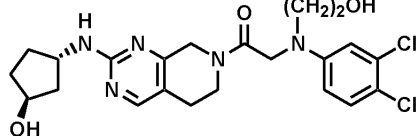
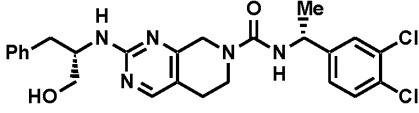
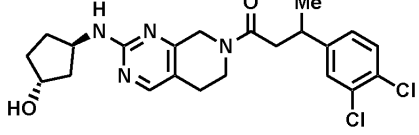
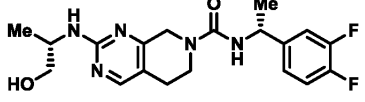
II-64	
II-65	
II-66	
II-67	
II-68	
II-69	
II-70	
II-71	

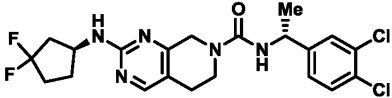
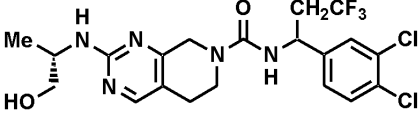
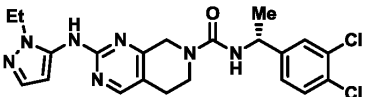
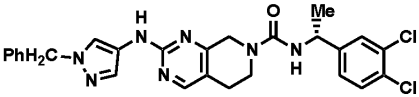
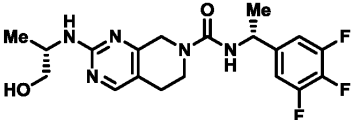
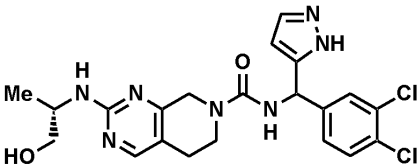
II-72	
II-73	
II-74	
II-75	
II-76	
II-77	
II-78	
II-79	
II-80	

II-81	
II-82	
II-83	
II-84	
II-85	
II-86	

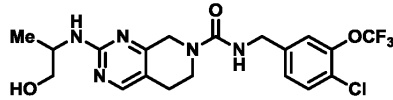
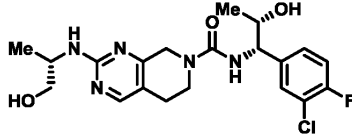
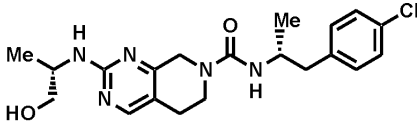
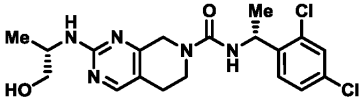
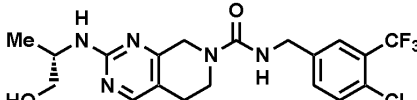
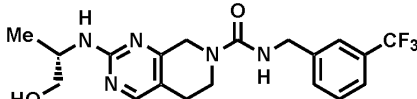
II-89	
II-90	
II-91	
II-92	
II-93	
II-94	
II-95	

II-97	
II-98	
II-99	
II-100	
II-101	
II-102	
II-103	
II-104	
II-106	

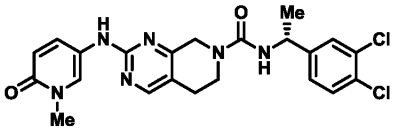
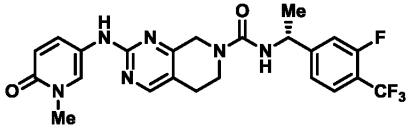
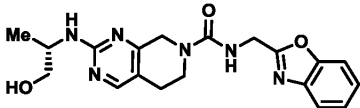
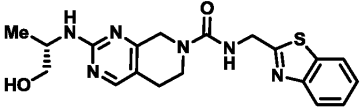
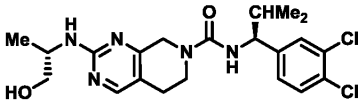
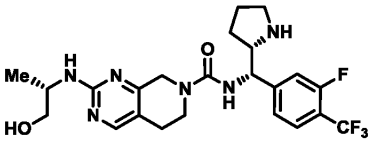
II-107	
II-108	
II-109	
II-111	
II-112	
II-115	

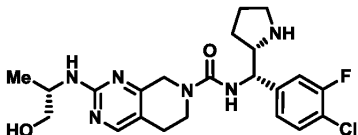
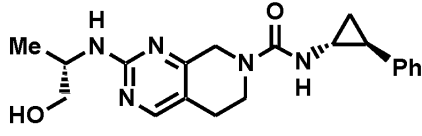
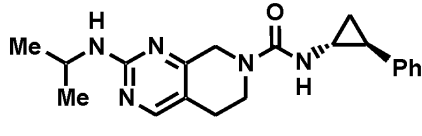
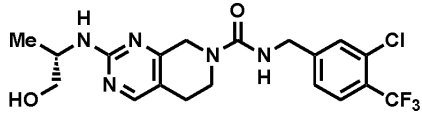
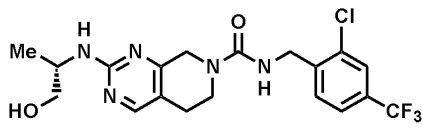
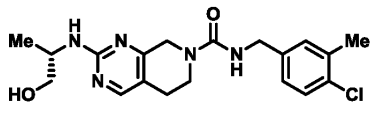
II-116	
II-117	
II-118	
II-119	
II-120	
II-121	

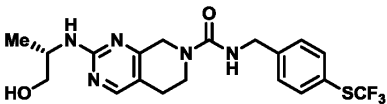
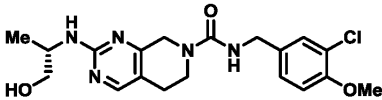
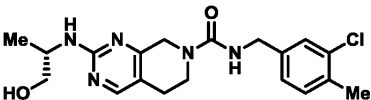
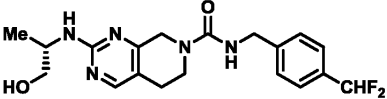
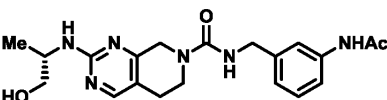
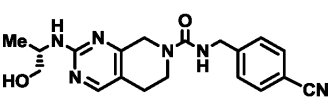
II-123	
II-126	
II-127	
II-129	
II-130	
II-132	

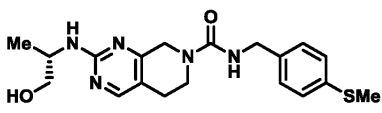
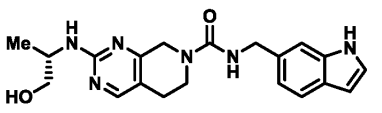
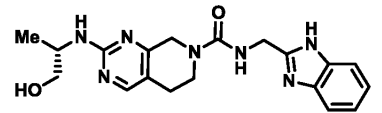
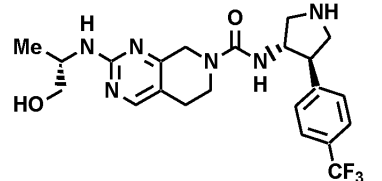
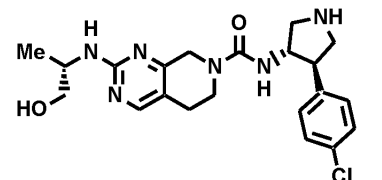
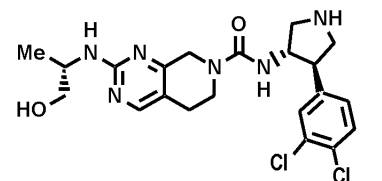
II-133	
II-134	
II-136	
II-137	
II-139	
II-140	

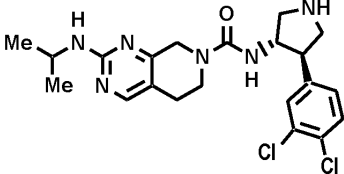
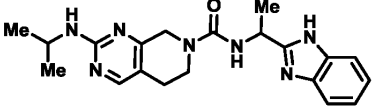
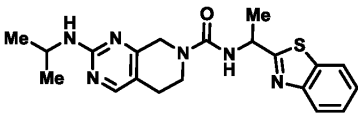
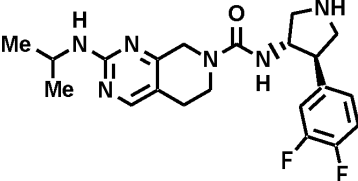
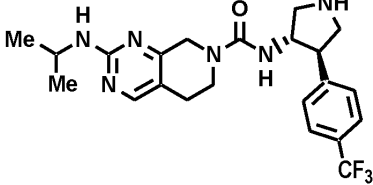
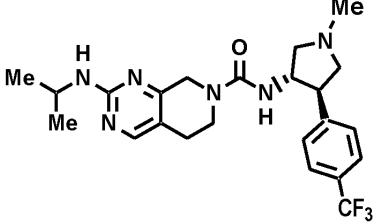
II-141	
II-142	
II-143	
II-144	
II-145	
II-146	

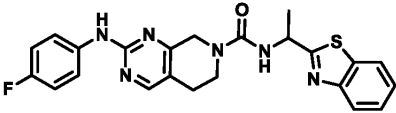
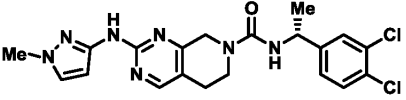
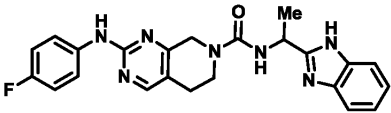
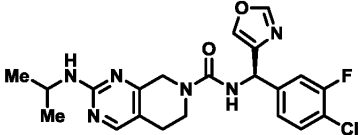
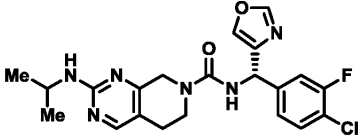
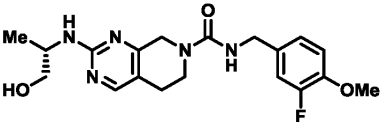
II-149	
II-150	
II-151	
II-152	
II-153	
II-154	

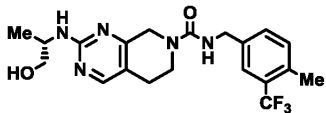
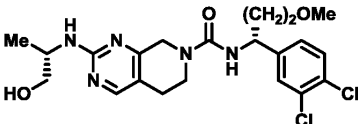
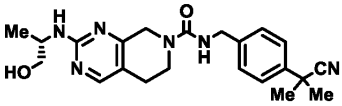
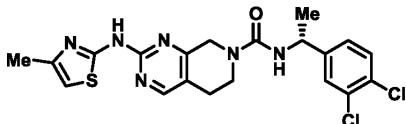
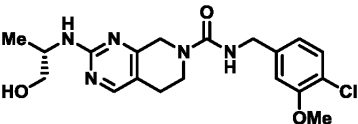
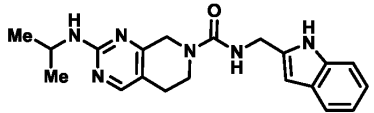
II-155	
II-156	
II-157	
II-159	
II-160	
II-161	

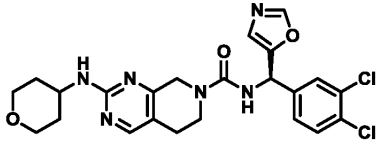
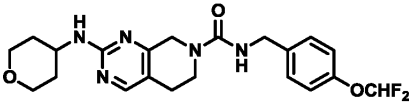
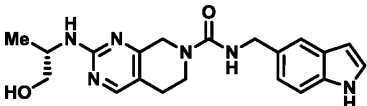
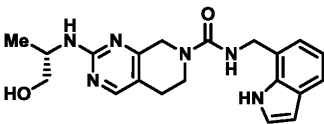
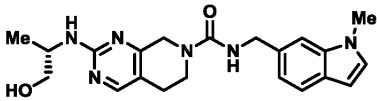
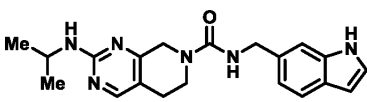
II-162	
II-163	
II-164	
II-165	
II-166	
II-167	

<p>II-168</p>	
<p>II-169</p>	
<p>II-170</p>	
<p>II-171</p>	
<p>II-172</p>	
<p>II-174</p>	

II-175	
II-177	
II-178	
II-180	
II-181	
II-182	

II-184	
II-185	
II-186	
II-187	
II-188	
II-189	

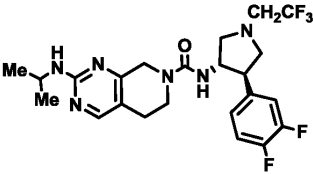
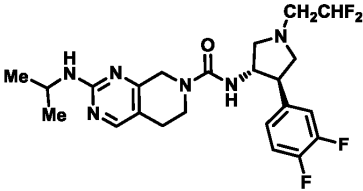
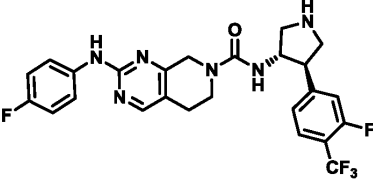
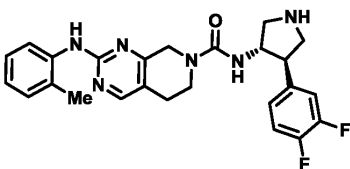
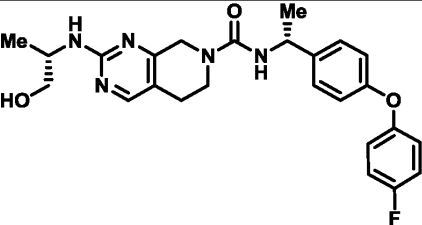
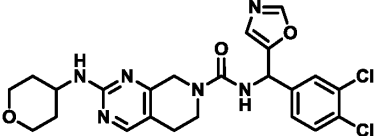
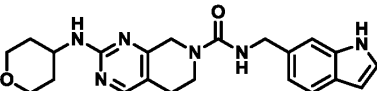
II-190	
II-191	
II-192	
II-193	
II-194	
II-195	

II-196	
II-198	
II-199	
II-200	
II-201	
II-202	

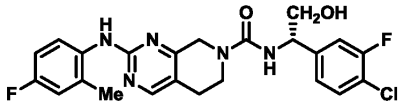
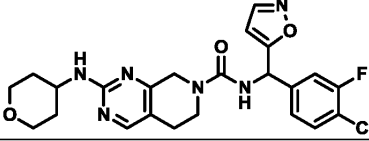
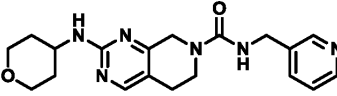
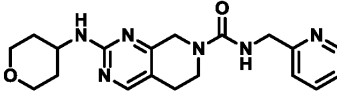
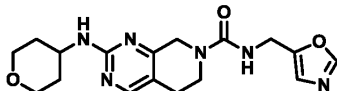
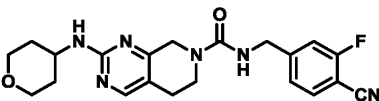
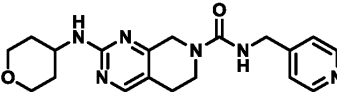
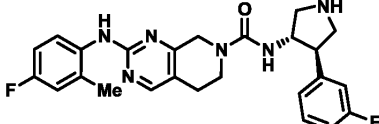
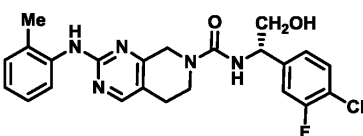
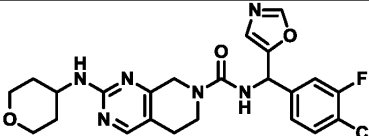
II-203	
II-204	
II-205	
II-206	
II-207	
II-208	

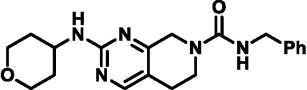
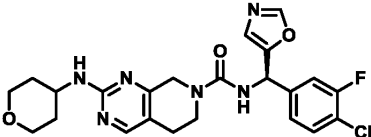
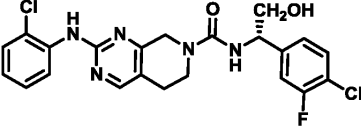
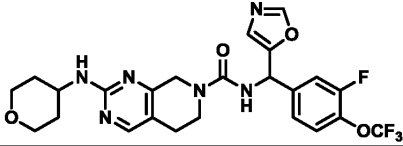
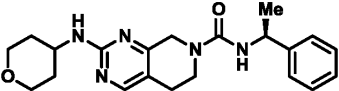
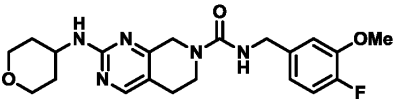
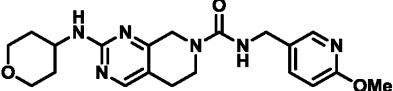
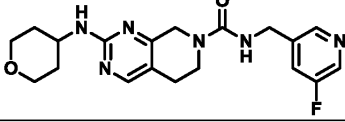
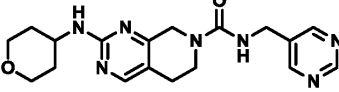
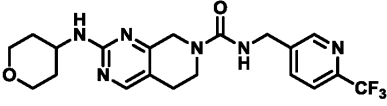
II-209	
II-210	
II-211	
II-212	
II-213	
II-215	

II-216	
--------	--

II-217	
II-218	
II-219	
II-220	
II-221	
II-222	
II-223	

II-224	
II-225	
II-226	
II-227	
II-228	
II-229	
II-230	
II-231	
II-232	

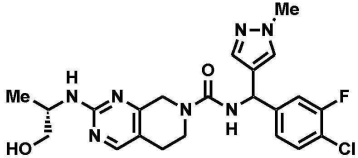
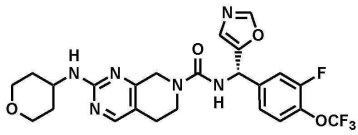
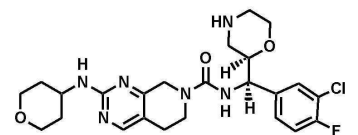
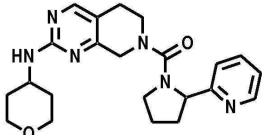
II-233	
II-234	
II-235	
II-236	
II-237	
II-238	
II-239	
II-240	
II-241	
II-242	

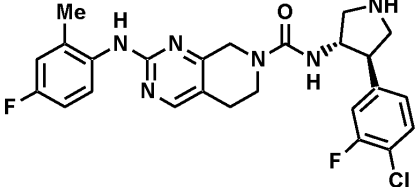
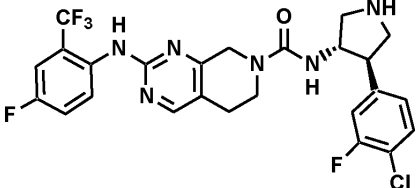
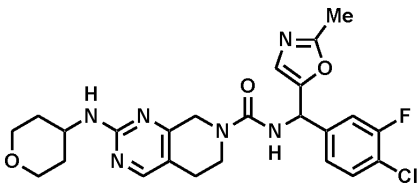
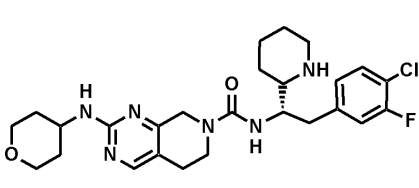
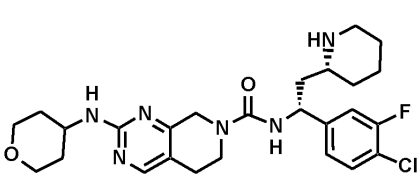
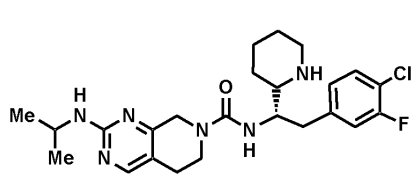
II-243	
II-244	
II-245	
II-246	
II-247	
II-248	
II-249	
II-250	
II-251	
II-252	

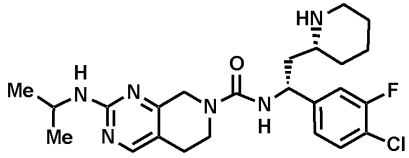
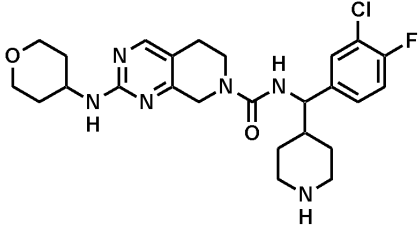
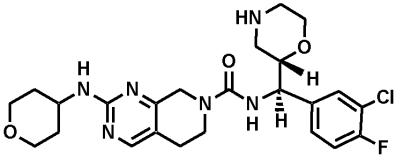
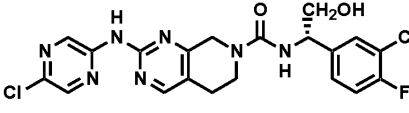
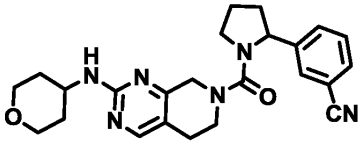
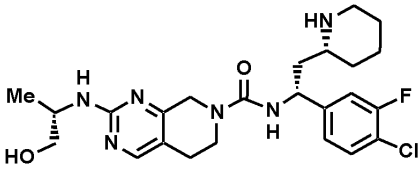
II-253	
II-254	
II-255	
II-256	
II-257	
II-258	
II-259	
II-260	
II-261	
II-262	

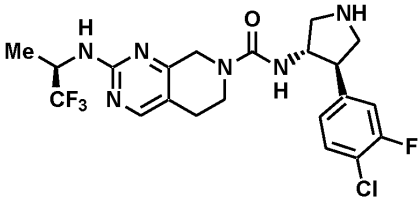
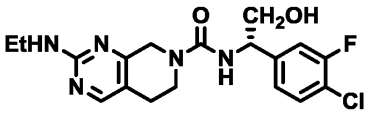
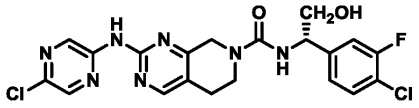
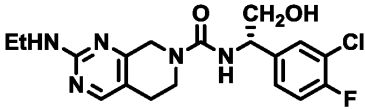
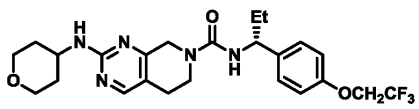
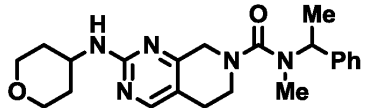
II-263	
II-264	
II-265	
II-266	
II-267	
II-268	
II-269	
II-270	
II-271	
II-272	
II-273	

II-274	
II-275	
II-276	
II-277	
II-278	
II-279	
II-280	
II-281	
II-282	
II-283	

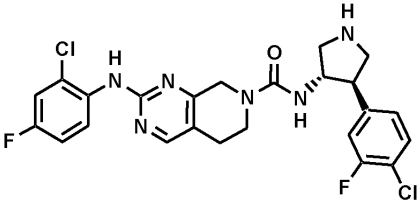
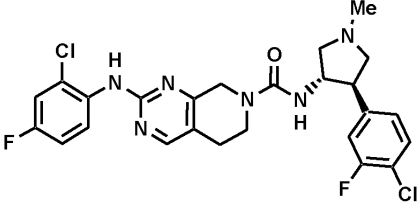
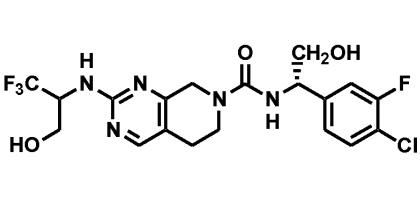
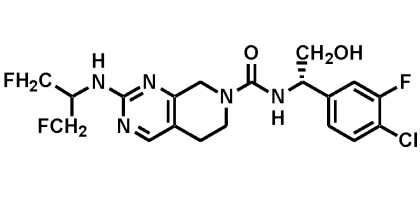
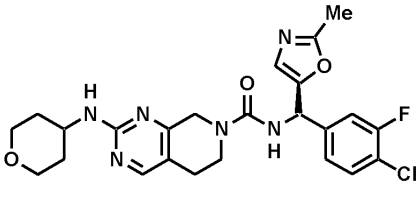
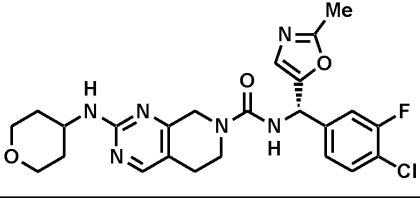
<p>II-284</p>	
<p>II-285</p>	
<p>II-287</p>	
<p>II-288</p>	

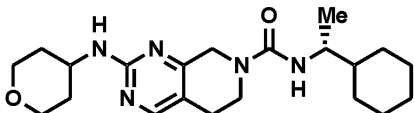
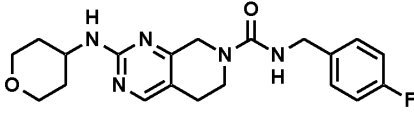
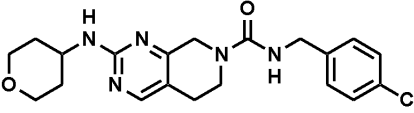
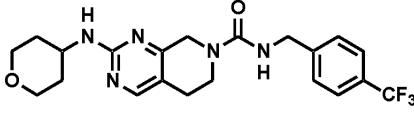
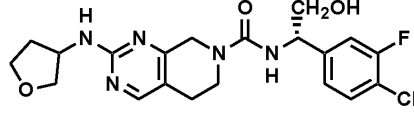
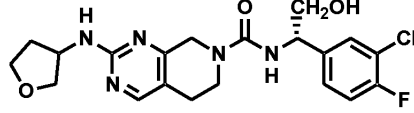
II-289	
II-290	
II-291	
II-292	
II-293	
II-294	

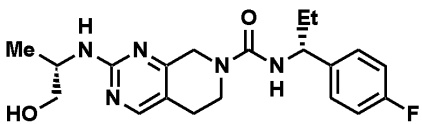
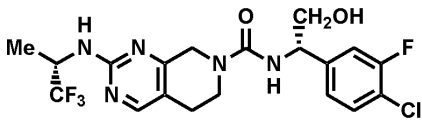
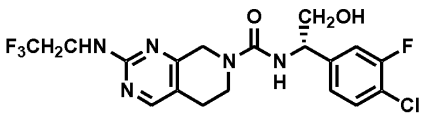
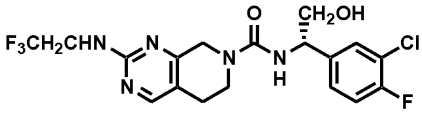
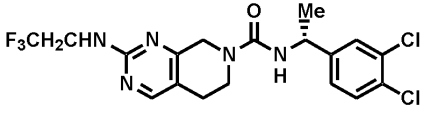
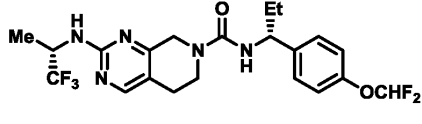
<p>II-295</p>	
<p>II-296</p>	
<p>II-297</p>	
<p>II-298</p>	
<p>II-299</p>	
<p>II-300</p>	

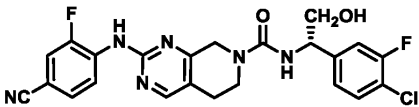
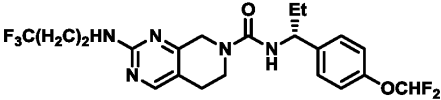
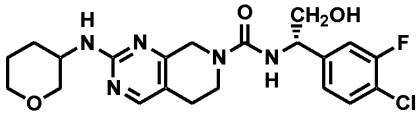
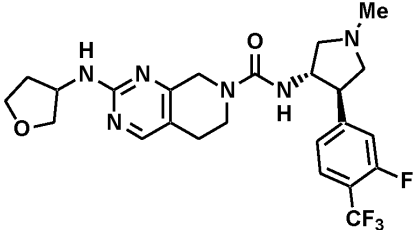
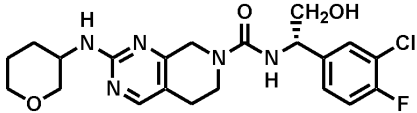
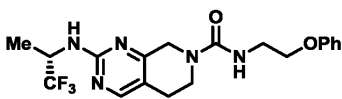
II-301	
II-302	
II-303	
II-304	
II-305	
II-306	

II-307	
II-308	
II-309	
II-310	
II-311	
II-312	

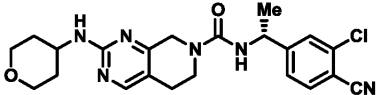
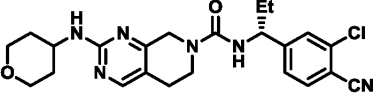
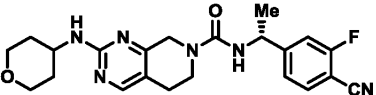
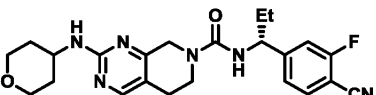
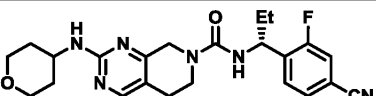
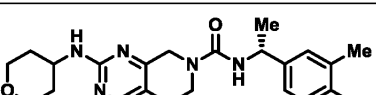
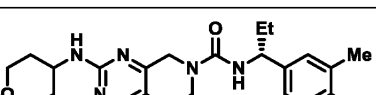
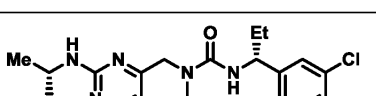
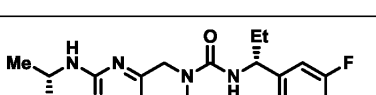
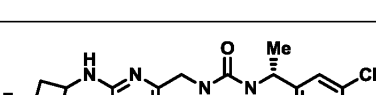
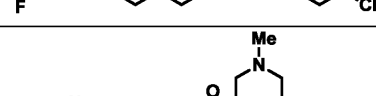
II-313	
II-314	
II-315	
II-316	
II-317	
II-318	

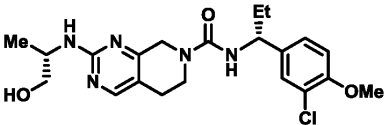
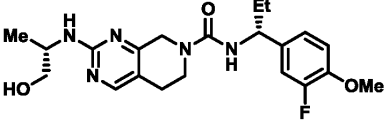
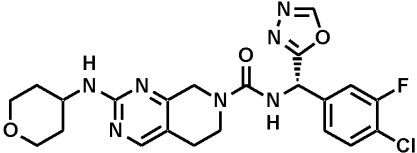
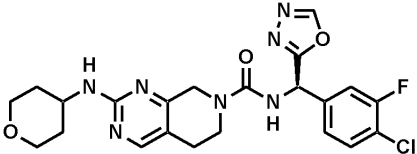
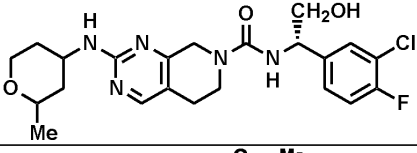
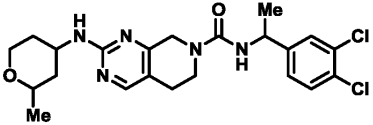
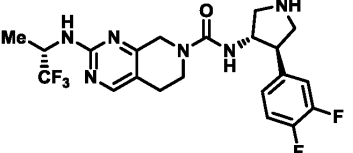
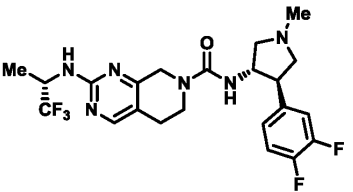
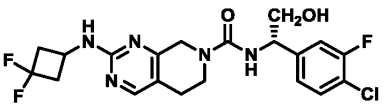
II-319	
II-320	
II-321	
II-322	
II-323	
II-324	

II-325	
II-326	
II-327	
II-328	
II-329	
II-330	

II-331	
II-332	
II-333	
II-334	
II-335	
II-336	

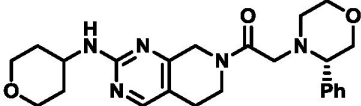
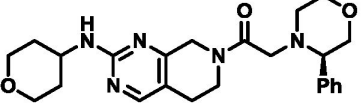
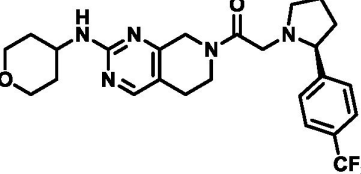
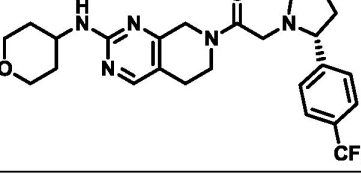
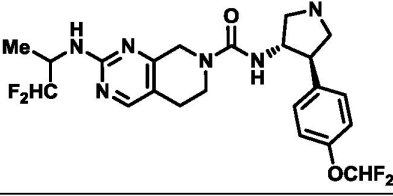
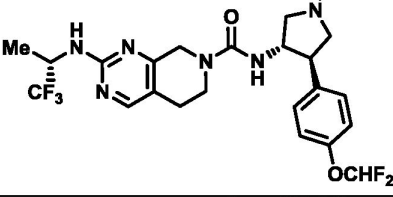
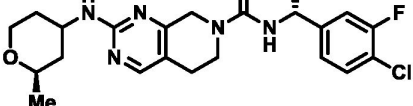
II-337	
II-338	
II-339	
II-340	
II-341	
II-342	
II-343	
II-344	
II-345	

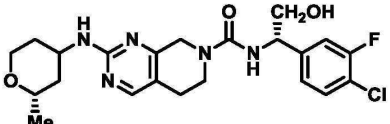
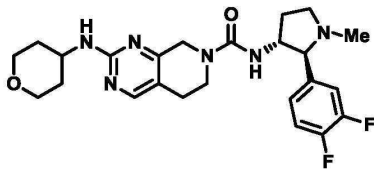
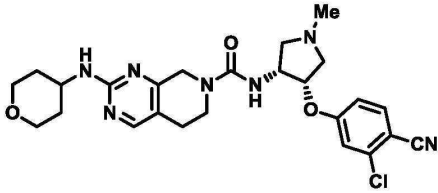
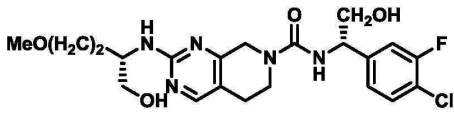
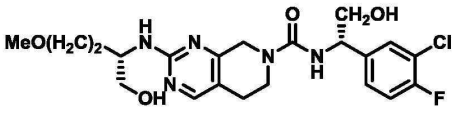
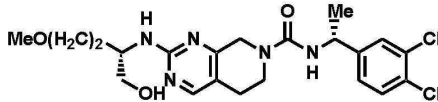
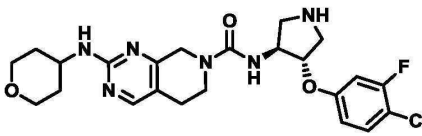
II-346	
II-347	
II-348	
II-349	
II-350	
II-351	
II-352	
II-353	
II-354	
II-355	
II-356	

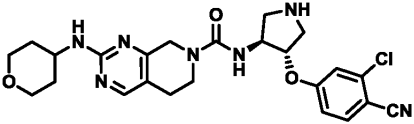
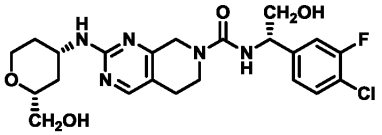
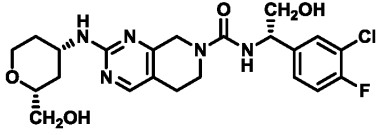
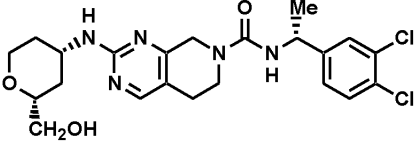
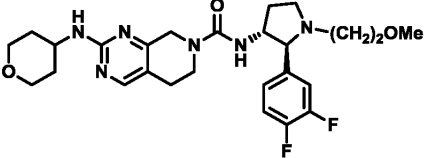
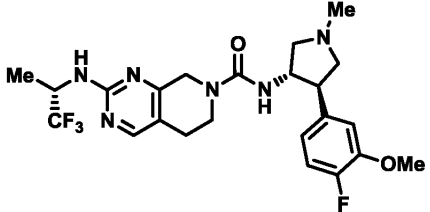
II-357	
II-358	
II-359	
II-360	
II-361	
II-362	
II-363	
II-364	
II-365	

II-366	
II-367	
II-368	
II-369	
II-370	
II-371	
II-372	
II-373	
II-374	
II-375	

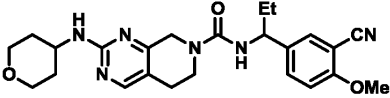
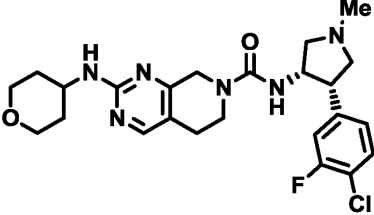
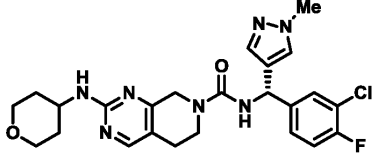
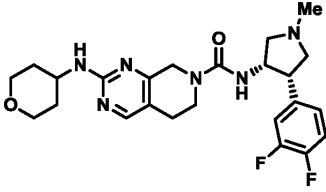
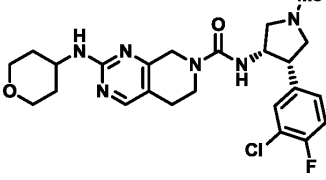
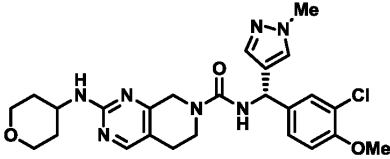
II-376	
II-377	
II-379	
II-380	
II-383	
II-384	
II-385	

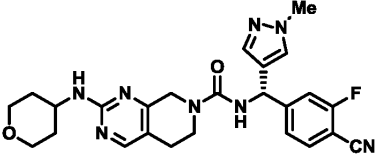
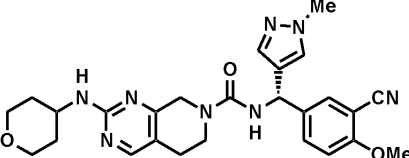
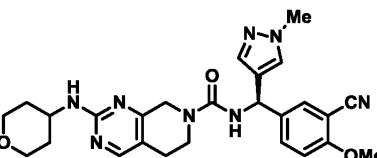
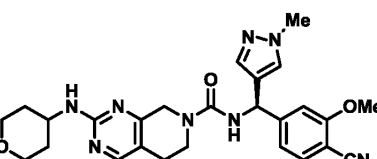
II-387	
II-388	
II-389	
II-390	
II-391	
II-392	
II-393	

II-394	
II-395	
II-396	
II-397	
II-398	
II-399	
II-403	

II-404	
II-405	
II-406	
II-407	
II-408	
II-409	

II-410	
II-412	
II-413	
II-414	
II-415	
II-416	

II-417	
II-422	
II-424	
II-425	
II-426	
II-427	

II-429	
II-430	
II-431	
II-432	

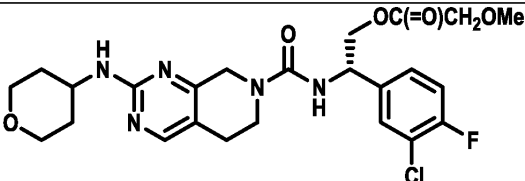
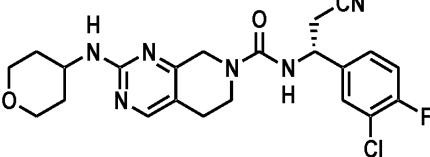
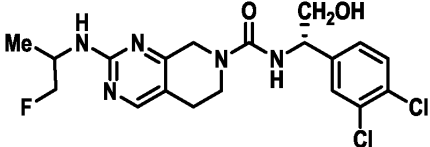
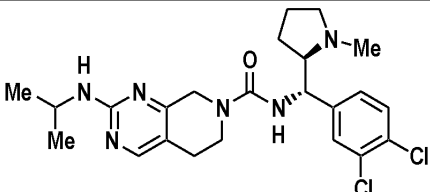
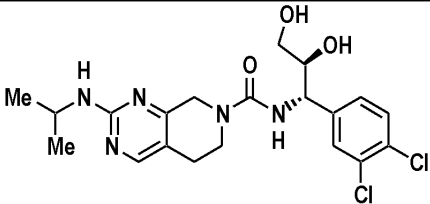
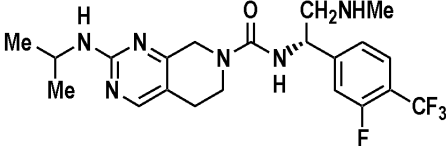
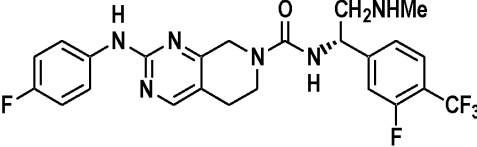
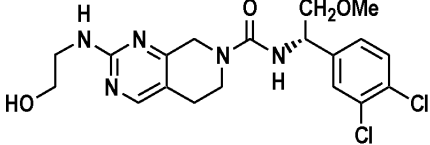
청구항 19

세포를 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 세포에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 시험관내 방법.

청구항 20

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 암을 치료하거나 개선하기 위한 제약 조성물.

I-17	
I-21	
I-23	
I-27	
I-28	
I-33	
I-35	
I-37	
I-50	
I-52	

I-56	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-66	
I-68	
I-73	

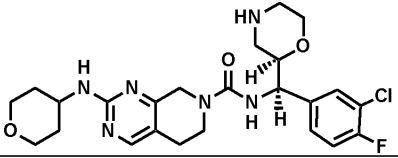
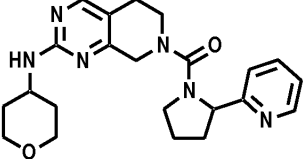
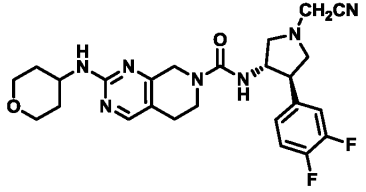
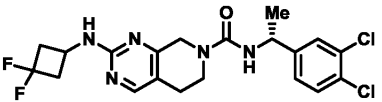
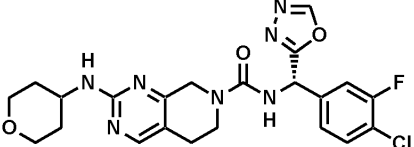
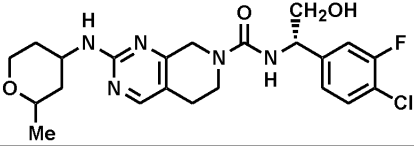
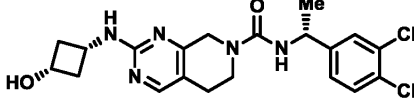
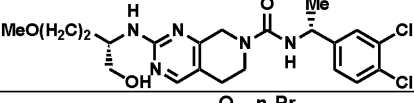
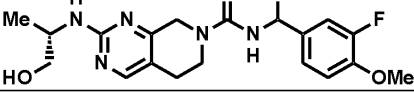
I-75	
I-83	
I-86	
I-87	
I-90	
I-93	
I-104	
I-105	
I-107	
I-109	

I-114	
I-119	
I-120	
I-124	
I-130	
I-134	
I-139	
I-141	
I-144	

II-7	
II-10	
II-17	
II-24	
II-26	
II-34	
II-35	
II-40	
II-41	
II-43	

II-50	
II-51	
II-61	
II-64	
II-72	
II-78	
II-95	
II-99	

II-102	
II-111	
II-116	
II-126	
II-136	
II-151	
II-171	
II-195	
II-200	
II-223	
II-267	

II-287	
II-288	
II-341	
II-355	
II-359	
II-366	
II-371	
II-399	
II-415	

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 암이 선종, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 표피 암종, 여포성 암종, 비뇨생식관의 암, 교모세포종, 호지킨병, 두경부암, 간세포암, 각화극세포종, 신장암, 대세포 암종, 백혈병, 폐 선암종, 폐암, 림프성 장애, 흑색종 및 비-흑색종 피부암, 골수이형성 증후군, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 난소암, 유두상 암종, 췌장암, 전립선암, 직장암, 육종, 소세포 암종, 고환암, 기형암종, 갑상선암 및 미분화 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 암이 흑색종, 췌장암, 갑상선암, 결장직장암, 폐암, 유방암 및 난소암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 암이 급성 골수성 백혈병, 만성 골수단핵구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수

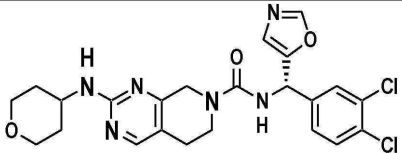
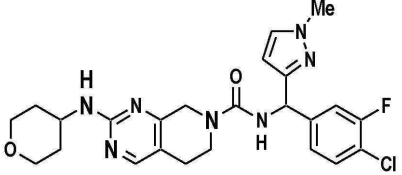
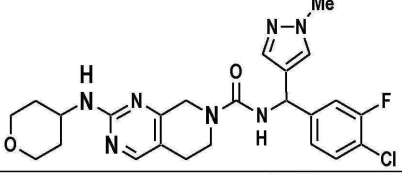
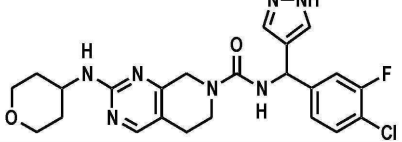
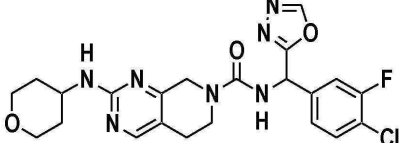


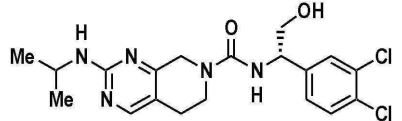
중 및 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 암의 치료 또는 개선을 위해 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제와 공동-투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 25

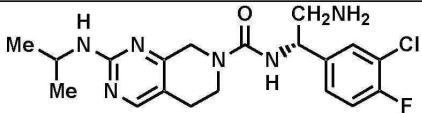
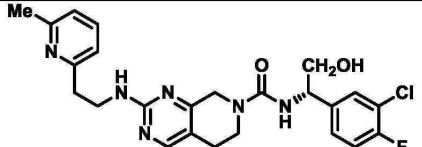
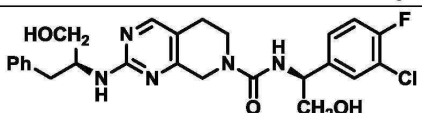
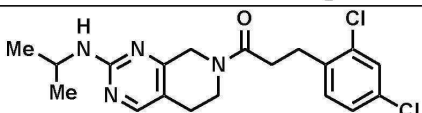
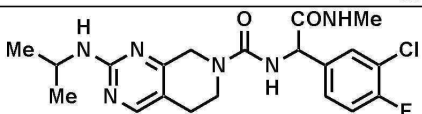
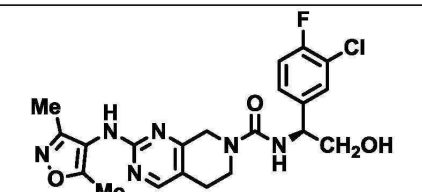
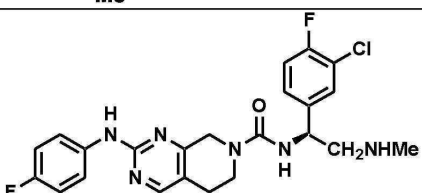
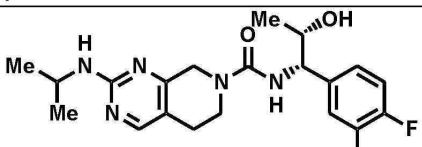
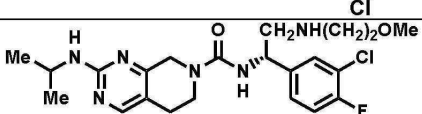
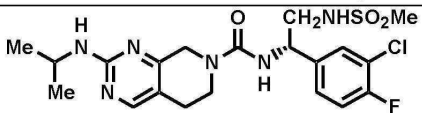
하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는, 암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 암을 치료하거나 개선하기 위한 조성물.

I-1	
I-3	
I-5	
I-7	
I-9	
I-12	
I-15	
I-16	

I-17	
I-21	
I-23	
I-27	
I-28	
I-33	
I-35	
I-37	
I-50	
I-52	

I-75	
I-83	
I-86	
I-87	
I-90	
I-93	
I-104	
I-105	
I-107	
I-109	

I-114	
I-119	
I-120	
I-124	
I-130	
I-134	
I-139	
I-141	
I-144	

II-7	
II-10	
II-17	
II-24	
II-26	
II-34	
II-35	
II-40	
II-41	
II-43	

II-50	
II-51	
II-61	
II-64	
II-72	
II-78	
II-95	
II-99	

II-102	
II-111	
II-116	
II-126	
II-136	
II-151	
II-171	
II-195	
II-200	
II-223	
II-267	

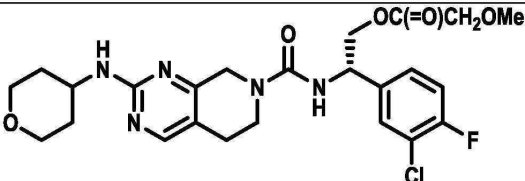


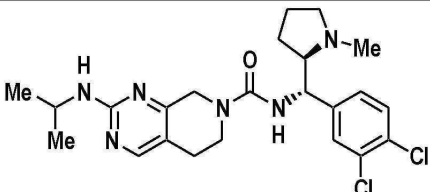
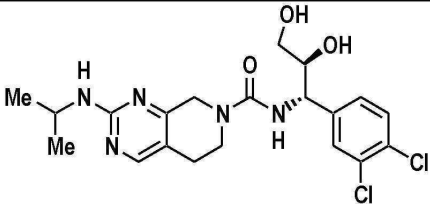

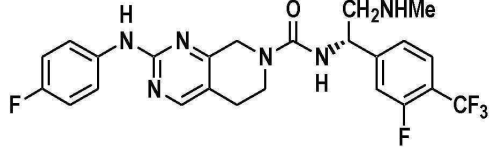
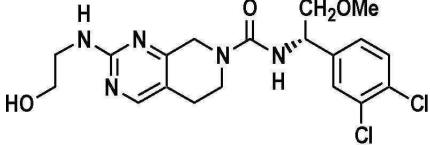
II-287	
II-288	
II-341	
II-355	
II-359	
II-366	
II-371	
II-399	
II-415	

청구항 26

하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 관절염, 요통, 염증성 장 질환 및 류마티즘으로부터 선택되는 염증성 장애의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 상기 염증성 장애를 치료하거나 개선하기 위한 제약 조성물.

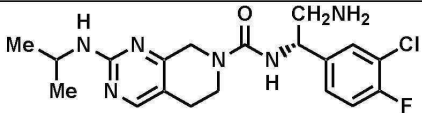
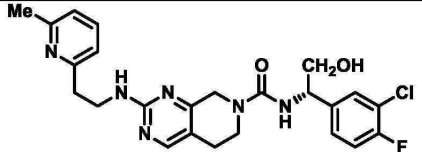
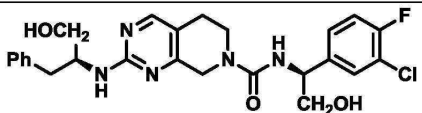
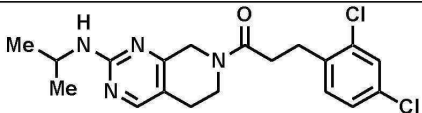
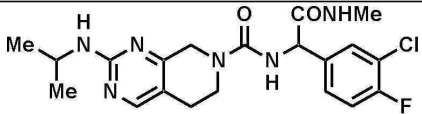
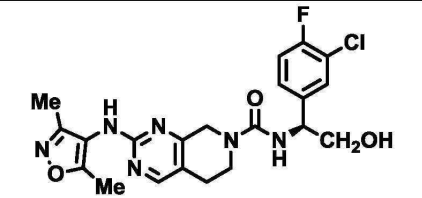
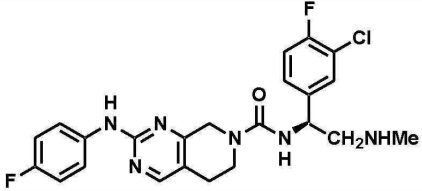
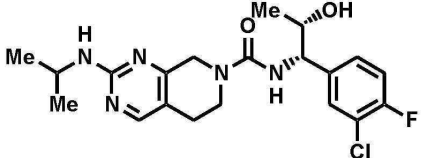
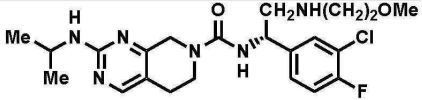
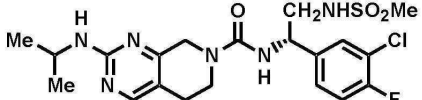
I-1	
I-3	
I-5	
I-7	
I-9	
I-12	
I-15	
I-16	

I-17	
I-21	
I-23	
I-27	
I-28	
I-33	
I-35	
I-37	
I-50	
I-52	

I-56	
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-66	
I-68	
I-73	

I-75	
I-83	
I-86	
I-87	
I-90	
I-93	
I-104	
I-105	
I-107	
I-109	

I-114	
I-119	
I-120	
I-124	
I-130	
I-134	
I-139	
I-141	
I-144	

II-7	
II-10	
II-17	
II-24	
II-26	
II-34	
II-35	
II-40	
II-41	
II-43	

II-50	
II-51	
II-61	
II-64	
II-72	
II-78	
II-95	
II-99	

II-287	
II-288	
II-341	
II-355	
II-359	
II-366	
II-371	
II-399	
II-415	

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

<선행 출원에 대한 상호-참조>

[0001]

[0002] 본 출원은 2011년 2월 28일에 출원된 미국 출원 일련 번호 61/447,587을 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] <발명의 분야>

[0004] 본 발명은 키나제를 억제하며, 통상적으로 암성 조직에서 과다활성이거나 과다발현되는 신호 전달 경로를 억제함으로써 과다증식성 및 신생물성 질환을 치료하는데 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 ERK의 선택적 억제제이다. 본 발명은 또한 암 또는 과다증식성 질환을 본 발명의 범위 내의 화합물로 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 종양 성장, 진행 및 전이에 관련된 과정은 암 세포에서 활성화되는 신호전달 경로에 의해 매개된다. ERK 경로는 리간드-결합된 세포 표면 수용체 티로신 키나제 (RTK), 예컨대 erbB 패밀리를, PDGF, FGF 및 VEGF 수용체 티로신 키나제로부터의 세포의 신호를 지연시킴으로써 포유동물 세포 성장을 조절하는데 중추적 역할을 한다. RTK의 활성화는 Ras의 활성화로 시작하는 인산화 사건의 캐스케이드를 유도한다. Ras의 활성화는 세린-트레오닌 키나제인 Raf의 동원 및 활성화로 이어진다. 이어서, 활성화된 Raf는 MEK1/2를 인산화 및 활성화시키고, 이는 이어서 ERK1/2를 인산화 및 활성화시킨다. 활성화되었을 때, ERK1/2는 세포골격 변화 및 전사 활성화를 포함하는 다수의 세포 사건에 관련된 여러 하류 표적을 인산화시킨다. ERK/MAPK 경로는 세포 증식에 가장 중요한 것 중 하나이고, ERK/MAPK 경로는 많은 종양에서 빈번하게 활성화되는 것으로 여겨진다. ERK1/2의 상류에 있는 Ras 유전자는 결장직장, 흑색종, 유방 및 췌장 종양을 포함하는 여러 암에서 돌연변이된다. 높은 Ras 활성화는 많은 인간 종양에서 상승된 ERK 활성을 동반한다. 또한, Raf 패밀리의 세린-트레오닌 키나제인 BRAF의 돌연변이는 증가된 키나제 활성화와 연관된다. BRAF의 돌연변이는 흑색종 (60%), 갑상선암 (40% 초과) 및 결장직장암에서 확인되었다. 이러한 관찰은 ERK1/2 신호전달 경로가 광범위한 인간 종양에서 항암 요법에 매력적인 경로임을 나타낸다. (문헌 [M. Hohno and J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cycle Res. 2003 5:219]).

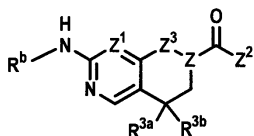
[0006] ERK 경로는 또한 통증 및 염증의 치료에 유망한 치료 표적으로 언급되었다 (문헌 [Ma, Weiya and Remi Quirion. "The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain"Expert Opin. Ther. Targets. 2005 9(4): 699-713, 및 Sommer, Claudia and Frank Birklein. "Resolvins and inflammatory pain" F1000 Medicine Reports 20113:19]).

[0007] 따라서, ERK 활성 (즉, ERK1 및 ERK2 활성)의 소분자 억제제는 광범위한 암, 예를 들어 흑색종, 췌장암, 갑상선암, 결장직장암, 폐암, 유방암 및 난소암을 치료하는데 뿐만 아니라 통증 및 염증, 예컨대 관절염, 요통, 염증성 장 질환 및 류마티즘을 치료하는데 유용할 것이다. 이러한 기여가 본 발명에 의해 제공된다.

발명의 내용

[0008] 암 및 과다증식성 상태에 사용될 수 있는 새롭고 신규한 치료제가 계속 요구되고 있다. Raf/MEK/ERK 경로는 많은 암성 조직에서 빈번하게 과다발현되고/거나 과다활성인 중요한 신호전달 경로이다. 새로운 제약 화합물의 설계 및 개발이 필수적이다. 본 발명의 한 측면에서, 하기 화학식 I에 따른 화합물이 제공된다.

[0009] <화학식 I>



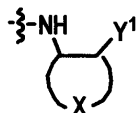
[0010] 상기 식에서,

[0011]

[0012] Z는 N이고, Z³은 CH₂ 또는 C=O이거나; 또는 Z는 CR^g이고, Z³은 O이고;

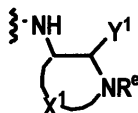
[0013] Z¹은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0014] <화학식 II>



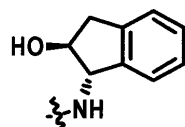
[0015]

[0016] <화학식 IIc>



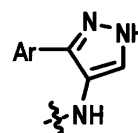
[0017]

[0018] <화학식 III>



[0019]

[0020] <화학식 IV>



[0021]

[0022] Z^2 는 (a) $NR^aCR^1R^2Y$; (b) 화학식 II (여기서, X는 O, $(CH_2)_{1-3}$ 또는 $CH_2NR^cCH_2$ 임); (c) $CH_2CR^1R^2Y$; (d) 화학식 III; (e) $CH_2CH(NR^hR^i)Ar$; (f) CH_2NR^jAr (여기서, R^j 는 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 히드록시알킬이고, Ar은 임의로 치환된 페닐임); (g) 화학식 IV; (h) $CH_2NR^hR^i$ 또는 (i) 화학식 IIc (여기서, X^1 은 $(CH_2)_{2-3}$ 임)이고;

[0023] R^e 는 수소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 아실, 벤질, C_{1-3} 시아노알킬 또는 C_{1-3} 알킬술포닐이고;

[0024] Y는 C_{3-6} 시클로알킬, 아릴, C_{1-3} 아르알킬, 페녹시메틸 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, N- C_{1-3} 알킬-인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] Y^1 은 -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar 또는 -NR^gAr이며, 여기서 Ar은 임의로 치환된 페닐이고;

[0026] R^1 및 R^2 는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-10} 알킬, (c) C_{1-6} 할로알킬, (d) C_{3-7} 시클로알킬, (e) 아릴 또는 벤질에 의해 임의로 추가 치환된 C_{1-10} 헤테로알킬, (f) $(CH_2)_{1-3}OC(=O)R^f$ (여기서, R^f 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 헤테로알킬 또는 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬임), (g) $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$ (여기서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^g$, $S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, C_{2-4} 히드록시알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬, 피리디닐 또는 피리미디닐임), (h) 시아노- C_{1-3} 알킬, (i) C_{1-3} 알킬술포닐- C_{1-3} 알킬, (j) 카르바모일, (k) N- C_{1-3} 알킬-카르바모일, (l) N,N- C_{1-3} 알킬카르바모일, (m) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 6-옥소-1,6-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N- C_{1-3} 알킬-피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 인돌릴, 벤조

사졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택됨), (n) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C₁₋₃ 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 피롤리디닐, N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐, N-C₁₋₃ 아실-피롤리디닐, 아제티디닐, N-C₁₋₃ 알킬-아제티디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 N-C₁₋₃ 알킬-피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로시클릴은 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨), 및 (o) (2-메톡시에톡시)메틸로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하거나; 또는 R¹ 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐, 벤질 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하고;

[0027] R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 히드록실이고;

[0028] R^a는 (a) 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이거나 또는 (b) R¹ 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐, 벤질 및 옥소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하고;

[0029] R^b는 (a) 수소, (b) C₁₋₁₀ 알킬, (c) C₁₋₆ 할로알킬, (d) 임의로 치환된 아릴 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬, (e) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 이속사졸, 피리디닐, 피리돈, N-C₁₋₃ 알킬-피리돈, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸, N-C₁₋₆ 알킬-피라졸릴, N-벤질피라졸릴, 티아졸릴, N-C₁₋₆ 알킬 트리아졸릴 및 2-옥소-테트라히드로퀴놀린-6-일로 이루어진 군으로부터 선택됨), (f) 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, N-C₁₋₆ 알킬 피페리디닐 및 N-C₁₋₆ 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택됨), (g) C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), (h) C₁₋₆ 헤테로알킬, (i) C₁₋₆ 아실 및 (j) C₁₋₆ 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] 각각의 R^g는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

[0031] 각각의 R^h 및 Rⁱ는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-메틸-피페라지닐 또는 모르폴리닐 고리 (각각은 페닐 고리로 임의로 치환되고, 상기 페닐 고리는 할로젠 또는 C₁₋₃ 할로알킬로 임의로 치환됨)를 형성하고;

[0032] 각각의 상기 아릴 및 각각의 상기 헤테로아릴은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 할로알킬티오, C₁₋₆ 아실아미노, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴옥시 또는 C₁₋₃ 시아노알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0033] 각각의 상기 헤테로시클릴은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고;

[0034] 각각의 상기 시클로알킬은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, 시아노 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기에 의해 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 상기 헤테로알킬은 페닐, 벤질 또는 C₁₋₃ 할로알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0036] 본 발명은 또한 상기 기재된 바와 같은 화합물의 호변이성질체, 입체이성질체 및 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

[0037] 본 발명은 또한 과다증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여함으로써 과다증식성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 단독으로 투여되거나 또는 다른 항과다증

식성 또는 화학요법 화합물과 공동-투여될 수 있다.

[0038] 본 발명은 또한 세포를 ERK 키나제 활성을 약화시키거나 제거하는데 효과적인 양의 화학식 I에 따른 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 세포에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0039] 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 본원에 사용된 어구 단수형 대상은 그 대상이 하나 이상임을 지칭하며, 예를 들어 화합물은 하나 이상의 화합물, 또는 적어도 하나의 화합물을 지칭한다. 마찬가지로, 단수형, "하나 이상" 및 "적어도 하나"라는 용어는 본원에서 교환가능하게 사용될 수 있다.

[0041] 어구 "상기 본원에 정의된 바와 같은"은 발명의 개요 또는 가장 광범위한 특허청구범위에 제공된 바와 같은 각각의 기에 대한 가장 광범위한 정의를 지칭한다. 하기 제공된 모든 다른 실시양태에서, 각각의 실시양태에 존재할 수 있고 명백하게 정의되지 않은 치환기는 발명의 개요에 제공된 가장 광범위한 정의를 보유한다.

[0042] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 특허청구범위의 연결구에서든 본체부에서든, 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 개방적 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어는 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동일한 의미로 해석되어야 한다. 과정과 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "포함하는"은 과정이 적어도 언급된 단계를 포함하고, 추가의 단계를 포함할 수도 있다는 것을 의미한다. 화합물 또는 조성물과 관련하여 사용되는 경우에, 용어 "포함하는"은 화합물 또는 조성물이 적어도 언급된 특징 또는 성분을 포함하고, 또한 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수도 있다는 것을 의미한다.

[0043] 용어 "독립적으로"는 가변기가 동일한 화합물 내의 동일한 또는 상이한 정의를 갖는 가변기의 존재 또는 부재와 관계없이 어느 한 경우에 적용된다는 것을 나타내도록 본원에 사용된다. 따라서, R"이 2회 나타나고, "독립적으로 탄소 또는 질소"로 정의된 화합물에서, R"은 둘 다 탄소일 수 있거나, R"은 둘 다 질소일 수 있거나, 또는 하나의 R"은 탄소이고, 다른 것은 질소일 수 있다.

[0044] 임의의 가변기 (예를 들어, R¹, R^{4a}, Ar, X¹ 또는 Het)가 본 발명에서 사용되거나 청구된 화합물을 도시하고 설명하는 임의의 모이어티 또는 화학식에서 1회 초과하여 발생하는 경우에, 각각의 발생시의 그의 정의는 모든 다른 발생에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 화합물이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0045] 결합의 말단에서의 기호 "*" 또는 결합을 통해 그려진 "-----"은 각각 관능기 또는 다른 화학적 모이어티가 그의 일부인 분자의 나머지 부분에 부착되는 지점을 지칭한다. 따라서, 예를 들어:



[0047] 고리계에 그려진 결합 (특정적인 벡스에 병렬로 연결됨)은 결합이 적합한 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "임의적" 또는 "임의로"는 이후에 기재되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있으나 반드시 발생할 필요는 없으며, 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된"은 임의로 치환된 모이어티에 수소 또는 치환기가 혼입될 수 있다는 것을 의미한다.

[0049] 용어 "약"은 대략, ~정도, 거의 또는 ~쯤을 의미하도록 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우에, 이는 범위의 경계를 열거된 수치 값 초과 및 미만만큼 확장함으로써 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 수치 값을 20% 평방 편차로 언급된 값 초과 및 미만의 값까지 변경하도록 본원에 사용된다.

[0050] 본원에 사용되는 바와 같이, 변수에 대한 수치 범위의 언급은 본 발명이 그 범위 내의 값 중 임의의 것과 동일한 변수로 실시될 수 있음을 전달하도록 의도된다. 따라서, 본래 불연속적인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함한, 수치 범위 내의 임의의 정수값과 동일할 수 있다. 마찬가지로, 본래 연속적인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함한, 수치 범위 내의 임의의 실수값과 동일할 수 있다. 예를 들어, 0 내지 2 사이의 값을 갖는 것으로 기재된 변수는 본래 불연속적인 변수일 경우에는 0, 1 또는 2일 수 있고, 본래 연속적인 변수일

경우에는 0.0, 0.1, 0.01, 0.001 또는 임의의 다른 실수값일 수 있다.

[0051] 화학식 I의 화합물은 호변이성질현상을 나타낸다. 호변이성질체 화합물은 2개 이상의 호환성 종으로 존재할 수 있다. 양성자성 호변이성질체는 2개의 원자 사이에 공유 결합된 수소 원자의 이동으로부터 생성된다. 호변이성질체는 일반적으로 평형 상태로 존재하고, 개별 호변이성질체를 단리시키려는 시도는 통상적으로 화학적 및 물리적 특성이 화합물의 혼합물과 일치하는 혼합물을 생산한다. 평형의 위치는 분자 내의 화학적인 특징에 따라 달라진다. 예를 들어, 다수의 지방족 알데히드 및 케톤, 예컨대 아세트알데히드에서, 케토 형태가 우세한 반면; 페놀에서는 에놀 형태가 우세하다. 통상적인 양성자성 호변이성질체는 케토/에놀 ($\text{-C(=O)-CH-} \rightleftharpoons \text{-C(OH)=CH-}$), 아마이드/이미드 산 ($\text{-C(=O)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(OH)=N-}$) 및 아마이드 ($\text{-C(=NR)-NH-} \rightleftharpoons \text{-C(-NHR)=N-}$) 호변이성질체를 포함한다. 후자의 2개는 특히 헤테로아릴 및 헤테로시클릭 고리에서 통상적이다. 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0052] 화학식 I의 화합물의 일부가 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고, 이에 따라 2개 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있음을 당업자는 알 것이다. 이러한 이성질체의 라세미체, 개별 이성질체, 및 하나의 거울상이성질체가 풍부화된 혼합물 뿐만 아니라 2개의 키랄 중심이 있는 경우의 부분입체이성질체, 및 부분적으로 특정 부분입체이성질체가 풍부화된 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다. 트로판 고리의 치환은 엔도- 또는 엑소-배위일 수 있고, 본 발명이 두 배위를 포함한다는 것을 당업자는 추가로 알 것이다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 개별 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체), 라세미 혼합물 또는 부분 분할 혼합물, 및 적절한 경우에 그의 개별적 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0053] 화학식 I의 화합물은 기본 중심을 함유할 수 있고, 적합한 산 부가염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 무기 산의 염의 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 히드로젠 포스페이트를 포함한다. 유기 산의 염의 예는 아세테이트, 푸마레이트, 파모에이트, 아스파르테이트, 베실레이트, 카르보네이트, 비카르보네이트, 캄실레이트, D 및 L-락테이트, D 및 L-타르트레이트, 에실레이트, 메실레이트, 말로네이트, 오로테이트, 글루탐레이트, 메틸술페이트, 스테아레이트, 글루쿠로네이트, 2-나프실레이트, 토실레이트, 히벤제이트, 니코티네이트, 이세티오네이트, 말레이트, 말레에이트, 시트레이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 에실레이트 및 파모에이트 염을 포함한다. 적합한 염에 대한 검토를 위해, 문헌 [Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977 66:1-19 및 G. S. Paulekuhn et al. J. Med. Chem. 2007 50:6665]을 참조한다.

[0054] 본원에 사용된 전문 학술 용어는 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속한 분야의 당업자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 갖는다. 본원에서는 당업자에게 공지된 다양한 방법론 및 물질을 참조하고 있다. 약리학의 일반적인 원리를 열거한 표준 참고 문헌은 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다. 이들 화합물을 제조할 때 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)로부터 입수가능하거나, 참조문헌에 열거된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 하기 기재 및 실시예에서 참조한 물질, 시약 등은 달리 나타내지 않는 한 상업적 공급원으로부터 얻을 수 있다. 일반적 합성 절차는 전문서적, 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; 및 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]에 기재되어 있고, 당업자에게 친숙할 것이다.

[0055] 본원에 기재된 정의는 화학-관련 조합, 예컨대 "헤테로알킬아릴", "할로알킬헤테로아릴", "아릴알킬헤테로사이클릴", "알킬카르보닐", "알콕시알킬" 등을 형성하기 위해 추가될 수 있다. "페닐알킬" 또는 "히드록시알킬"에 서와 같이 용어 "알킬"이 다른 용어 뒤에 접미사로 사용되는 경우에 이는 다른 구체적으로-명명된 기로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하도록 의도된다. 따라서, 예를 들어 "페닐알킬"은 1 내지 2개의 페닐 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭하고, 이에 따라 벤질 및 페닐에틸을 포함한다. "알킬아미노알킬"은 1 내지 2개의 알킬아미노 치환기를 갖는 알킬 기이다. "히드록시알킬"은 2-히드록시에틸, 2-히드록시프로필, 1-(히드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-히드록시부틸, 2,3-디히드록시부틸, 2-(히드록시메틸), 3-히드록시프로필 등을 포함한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 하기 정의된 헤테로알킬

기의 하위세트를 정의하는데 사용된다. 용어 -(아르)알킬은 비치환된 알킬 또는 아르알킬 기를 지칭한다. 용어 (헤테로)아릴 또는 (헤테)아릴은 아릴 또는 헤테로아릴 기인 모이어티를 지칭한다.

[0056] 단독으로 또는 다른 기와 함께 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 비분지쇄 또는 분지쇄의 포화 1가 탄화수소 잔기를 나타낸다. 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. 본원에 사용된 " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소로 구성된 알킬을 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 네오펜틸, 헥실 및 옥틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내며, 여기서 1, 2, 3개 또는 그 초과 수소 원자는 할로젠에 의해 치환된다. 예는 1-플루오로메틸, 1-클로로메틸, 1-브로모메틸, 1-아이오도메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 1-플루오로에틸, 1-클로로에틸, 2-플루오로에틸, 2-클로로에틸, 2-브로모에틸, 2,2-디클로로에틸, 3-브로모프로필 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0058] 본원에 사용된 용어 " C_{1-6} 플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 비분지쇄 또는 분지쇄 알킬 기를 나타내며, 여기서 1, 2, 3개 또는 그 초과 수소 원자는 플루오린에 의해 치환된다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 기 -OR을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬이다. 본원에 사용된 용어 "할로알킬티오"는 기 -SR을 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 할로알킬이다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬" 및 "알콕시알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 나타내며, 여기서 다양한 탄소 원자 상의 1 내지 3개의 수소 원자는 각각 히드록실 또는 알콕시 기에 의해 대체된다. C_{1-3} 알콕시- C_{1-6} 알킬 모이어티는 1 내지 3개의 수소 원자가 C_{1-3} 알콕시에 의해 치환되고 알콕시의 부착 지점이 산소 원자인 C_{1-6} 알킬 치환기를 지칭한다.

[0062] 용어 "알킬티오" 또는 "알킬술폰"은 -S-알킬 기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같으며, 예컨대 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, i-프로필티오, n-부틸티오, 헥실티오 (이들의 이성질체 포함)이다. 본원에 사용된 "저급 알킬티오"는 이전에 정의된 바와 같은 "저급 알킬" 기를 갖는 알킬티오 기를 나타낸다. 본원에 사용된 " C_{1-10} 알킬티오"는 -S-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 C_{1-10} 이다. "아릴티오"는 -S-아릴 기를 의미하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. "페닐티오"는 "아릴티오" 모이어티이며, 여기서 아릴은 페닐이다.

[0063] 본원에 사용된 용어 "알킬술폰" 및 "아릴술폰"은 화학식 -S(=O)₂R의 기를 나타내며, 여기서 R은 각각 알킬 또는 아릴이고, 알킬 및 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 본원에 사용된 용어 C_{1-3} 알킬술폰아미도는 RSO_2NH- 를 지칭하며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "알킬술폰알킬"은 라디칼 R'R"-을 나타내며, 여기서 R'은 본원에 정의된 바와 같은 알킬술폰 모이어티이고, R"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이며, 아릴알킬 모이어티의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것으로 이해된다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 1 또는 2개의 수소 원자는 -OR^a 및 -NR^bR^c로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기로 대체되고, 헤테로알킬 라디칼의 부착 지점은 탄소 원자를 통하는 것으로 이해된다. R^a는 수소 또는 알킬이고, R^b 및 R^c는 서로 독립적으로 수소, 아실, 알킬이거나 또는 R^b 및 R^c는 이들이 부착되어 있는 질소와 함께 시클릭 아민을 형성한다. 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬 및 디알킬아미노알킬 모이어티는 용어 "헤테로알킬"에 포함되는 하위용어이다. 대표적인 예는 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 2-히드록시-1-히드록시메틸에틸, 2,3-디히드록시프로필, 1-히드록시메틸에틸, 3-히드록시부틸, 2,3-디히드록시부틸, 2-히드록시-1-메틸프로필, 2-아미노에틸, 3-메틸아미노프로필 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0066] 용어 "시클릭 아민"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 탄소 고리 (여기서, 탄소 원자 중 적어도 1개는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체됨), 예를 들어 피페리딘, 피페라진,

모르폴린, 티오모르폴린, 디-옥소-티오모르폴린, 피롤리딘, 피라졸린, 이미다졸리딘 및 아제티딘을 나타내며, 여기서 시클릭 탄소 원자는 할로젠, 히드록시, 페닐, 저급 알킬, 저급 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나 또는 탄소 상의 2개-수소 원자가 둘 다 옥소 (=O)에 의해 대체된다. 시클릭 아민이 피페라진인 경우에, 1개의 질소 원자는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 아실 또는 C₁₋₆ 알킬술폰에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 포화 카르보시클릭 고리, 즉 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 또는 시클로옥틸을 나타낸다. 본원에 사용된 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 카르보시클릭 고리에서 3 내지 7개의 탄소로 구성된 시클로알킬을 지칭한다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬알킬"은 라디칼 R'R"-을 지칭하며, 여기서 R'은 본원에 정의된 바와 같은 시클로알킬 라디칼이고, R"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 시클로알킬알킬 모이어티의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것으로 이해된다. 시클로알킬알킬 라디칼의 예는 시클로프로필메틸, 시클로헥실메틸 또는 시클로헵틸메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₃ 알킬은 라디칼 R'R"-을 지칭하며, 여기서 R'은 C₃₋₇ 시클로알킬이고, R"은 본원에 정의된 바와 같은 C₁₋₃ 알킬렌이다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 하나의 개별 고리, 또는 적어도 1개의 고리가 본래 방향족인 1개 이상의 융합된 고리로 이루어진, 6 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 1가 방향족 카르보시클릭 라디칼을 나타낸다. 아릴 기는 달리 나타내지 않는 한 히드록시, 티오, 시아노, 알킬, 알콕시, 저급 할로알콕시, 알킬티오, 할로젠, 할로알킬, 히드록시알킬, 니트로, 알콕시카르보닐, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알킬술폰, 아릴술폰, 알킬아미노술폰, 아릴아미노술폰, 알킬술폰아미도, 아릴술폰아미도, 카르바모일, 알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 아릴카르바모일, 알킬카르보닐아미노 및 아릴카르보닐아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 대안적으로 아릴 고리의 2개의 인접한 원자는 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시 기로 치환될 수 있다. 아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 인다닐, 안트라퀴놀일, 테트라히드로나프틸, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비시클릭 아릴 치환기의 부착 지점은 카르보시클릭 방향족 고리 상에 있다.

[0070] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬" 또는 "아르알킬"은 라디칼 R'R"-을 나타내며, 여기서 R'은 본원에 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이고, R"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 아릴알킬 모이어티의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것으로 이해된다. "임의로 치환된 아릴-C₁₋₃ 알킬"은 알킬렌쇄가 1 내지 3개의 탄소이고, 아릴이 임의로 치환된 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "벤질"은 C₆H₅CH₂ 라디칼을 지칭한다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "알킬렌"은 달리 나타내지 않는 한 1 내지 10개의 탄소 원자의 2가 포화 선형 탄화수소 라디칼 (예를 들어, (CH₂)_n) 또는 2 내지 10개의 탄소 원자의 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼 (예를 들어, -CHMe- 또는 -CH₂CH(i-Pr)CH₂-)을 나타낸다. C₀₋₄ 알킬렌은 1-4개의 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 포화 2가 탄화수소 라디칼을 지칭하거나, 또는 C₀의 경우에 알킬렌 라디칼은 생략된다. 메틸렌의 경우를 제외하고, 알킬렌 기의 개방 원자는 동일한 원자에 부착되지 않는다. 알킬렌 라디칼의 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 2-메틸-프로필렌, 1,1-디메틸-에틸렌, 부틸렌 및 2-에틸부틸렌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "아미노", "알킬아미노" 및 "디알킬아미노"는 각각 -NH₂, -NHR 및 -NR₂를 지칭하고, R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다. 디알킬 모이어티에서 질소에 부착된 2개의 알킬 기는 동일하거나 상이할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "아미노알킬", "알킬아미노알킬" 및 "디알킬아미노알킬"은 각각 NH₂(알킬렌)_n-, RHN(알킬렌)_n- 및 R₂N(알킬렌)_n-을 지칭하며, 여기서 R은 알킬이고, 알킬렌 및 알킬은 둘 다 본원에 정의된 바와 같고, n은 알킬렌쇄의 탄소 원자의 수이다. 본원에 사용된 "C₁₋₁₀ 알킬아미노"는 알킬아미노 모이어티를 지칭하며, 여기서 알킬은 C₁₋₁₀이다. 본원에 사용된 C₁₋₁₀ 알킬-아미노-C₂₋₆ 알킬"은 C₁₋₁₀ 알킬아미노(알킬렌)₂₋₆을 지칭하며, 여기서 알킬은 C₁₋₁₀이고, 알킬렌은 (CH₂)₂₋₆이다. 알킬렌 기가 3개 이상의 탄소 원자를 함유하는 경우에, 알킬렌은 선형, 예를 들어 -(CH₂)₄- 또는 분지형, 예를 들어 -(CMe₂CH₂)-일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "페닐아미노"는 -NHPh를 지칭하며, 여기서 Ph는 임의로 치환된 페닐 기를 나타낸다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "아실" 또는 "알카노일"은 화학식 -C(=O)R의 기를 나타내며, 여기서 R은 수소 또는 본원에

정의된 바와 같은 저급 알킬이다. 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 화학식 $C(=O)R$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 본원에 정의된 바와 같은 알킬이다. 용어 C_{1-6} 아실 또는 "알카노일"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 기 $-C(=O)R$ 을 지칭한다. C_1 아실 또는 "알카노일" 기는 포르밀 기이며, 여기서 $R = H$ 이고, C_6 아실 기는 알킬 쇠가 비분지형일 때 헥사노일을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "아릴카르보닐" 또는 "아로일"은 화학식 $C(=O)R$ 의 기를 의미하며, 여기서 R은 아릴 기이고; 본원에 사용된 용어 "벤조일"은 "아릴카르보닐" 또는 "아로일" 기이며, 여기서 R은 페닐이다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "아실아미노"는 화학식 $-NHC(=O)R$ 의 기를 나타내며, 여기서 R은 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 저급 알킬이다. C_{1-6} 아실-아미노는 아실아미노 기를 지칭하고, $C(=O)R$ 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

[0075] 용어 시아노- C_{1-3} 알킬은 수소 원자가 시아노에 의해 대체된 C_{1-3} 알킬 모이어티를 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "카르바모일"은 라디칼 $-CONH_2$ 를 의미한다. 접두사 "N-알킬카르바모일" 및 "N,N-디알킬카르바모일"은 각각 라디칼 $CONHR'$ 또는 $CONR'R''$ 을 의미하며, 여기서 R' 및 R'' 기는 독립적으로 본원에 정의된 바와 같은 알킬이다. 접두사 N-아릴카르바모일"은 라디칼 $CONHR'$ 을 나타내며, 여기서 R' 은 본원에 정의된 바와 같은 아릴 라디칼이다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 고리당 4 내지 8개의 원자를 함유하고 1개 이상의 N, O 또는 S 헤테로원자를 혼입시키며 나머지 고리 원자는 탄소인 1개 이상의 방향족 고리를 갖는 5 내지 12개의 고리 원자의 모노시클릭 또는 비시클릭 라디칼을 의미하고, 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 방향족 고리 상에 있을 것으로 이해된다. 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 헤테로아릴 고리는 그의 모든-탄소 대응 부분보다 방향족 특징을 덜 갖는다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 기는 단지 어느 정도의 방향족 특징을 가질 필요가 있다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 5 내지 6개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 방향족 헤테로사이클을 포함하고, 특정하게 제한되지 않는 한 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아자졸리닐, 티아디아졸릴 및 옥사디아졸리닐을 포함하며, 이는 히드록시, 시아노, C_{1-6} 알킬, 아릴, C_{1-3} 아르알킬, C_{1-6} 알콕시, 티오, 저급 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, 할로젠, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, 아미노- C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬아미노알킬, C_{1-3} 디알킬아미노- C_{1-3} 알킬, 니트로, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 카르바모일, C_{1-3} 알킬카르바모일, C_{1-3} 디알킬카르바모일, 아릴카르바모일, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노 및 아릴카르보닐아미노로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다. 비시클릭 모이어티의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸릴, 벤조티오펜, 벤조사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸 및 벤즈이소티아졸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 비시클릭 모이어티는 어느 하나의 고리 상에서 임의로 치환될 수 있다.

[0078] 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아르알킬"은 화학식 $R'R''$ -의 라디칼을 의미하며, 여기서 R' 은 본원에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼이고, R'' 은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것으로 이해된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 예는 2-이미다졸릴메틸, 3-피롤릴에틸, 4-피리디닐메틸 및 5-피리미디닐메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로사이클"은 1개 이상의 고리 헤테로원자 (N , O 또는 $S(=O)_{0-2}$ 로부터 선택됨)가 혼입되고 나머지 고리 원자는 탄소이며 고리당 3 내지 8개 원자의 1개 이상의 고리, 바람직하게는 1 내지 2개의 고리로 이루어진 1가 포화 시클릭 라디칼을 나타낸다. 헤테로시클릴 모이어티는 달리 나타내지 않는 한 임의로 히드록시, 옥소, 시아노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 히드록시알킬, 니트로, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 아실, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술포닐, 아릴술포닐, C_{1-6} 알킬아미노술포닐, 아릴아미노술포닐, C_{1-6} 알킬술포닐아미노, 아릴술포닐아미노, C_{1-6} 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, C_{1-6} 알킬카르보닐아미노 또는 아릴카르보닐아미노로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 라디칼의 예는 구체적으로 제한되지 않는 한 아제티디닐, 피롤리디닐, 헥사히드로아제피닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 테트라히드로피

라닐, 티오모르폴리닐, 퀴누클리디닐 및 이미다졸리닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0080] 용어 "헤테로시클로알킬" (또는 "헤테로시클릴알킬")은 화학식 R'R"-의 라디칼을 나타내며, 여기서 R'은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 라디칼이고, R"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 라디칼이고, 헤테로시클로알킬 라디칼의 부착 지점은 알킬렌 라디칼 상에 있을 것이다. 헤테로시클로알킬 라디칼의 예는 1-피페라지닐메틸 또는 2-모르폴리노메틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0081] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 "=O" (즉, 탄소 원자에 부착되는 경우에 카르보닐 기를 제공하는 이중 결합된 산소)를 지칭하며, 여기서 이는 동일한 탄소에 부착된 2개의 히드록실 기가 동일한 것과 동등한 것으로 추가로 이해된다.
- [0082] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료를 지칭하고, 그 목적은 목적하지 않은 생리적 변화 또는 장애, 예컨대 암의 확산을 지연 (감소)시키는 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 검출가능한 검출불가능한 증상의 완화, 질환 정도의 약화, 질환의 안정화 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 차도 (부분적이든 전체적이든)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료받지 못한 경우에 예상되는 생존에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다.
- [0083] 어구 "치료 유효량"은 (i) 특정한 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나, (ii) 특정한 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기재된 특정한 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발생을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 치료 유효량의 약물은 암 세포의 수 감소, 종양 크기의 감소, 말초 기관으로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 지연시키고 바람직하게는 정지시킴), 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 지연시키고 바람직하게는 정지시킴), 종양 성장의 어느 정도의 억제, 및/또는 암과 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 경감을 유도할 수 있다. 약물은, 기존 암 세포의 성장을 방지하고/거나 기존 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도까지 세포증식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우에, 효능은 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/거나 반응률 (RR)을 결정함으로써 측정될 수 있다.
- [0084] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리적 상태를 지칭하거나 또는 기재한다. "종양"은 하나 이상의 암성 세포를 포함한다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종 및 백혈병 또는 림프성 악성종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평세포암 (예를 들어, 상피 편평세포암), 소세포 폐암, 비소세포 폐암 ("NSCLC"), 폐의 선암종 및 폐의 편평세포암종을 비롯한 폐암, 복막암, 간세포성 암, 위암 (위장암 포함), 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종 뿐만 아니라 두경부암을 포함한다.
- [0085] "화학요법제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학요법제의 예는 에를로티닙 (타르세바(TARCEVA)[®], 제넨테크(Genentech)/OSI 팜.(OSI Pharm.)), 보르테조미 (벨케이드(VELCADE)[®], 밀레니엄 팜.(Millennium Pharm.)), 폴베스트란트 (파슬로텍스(FASLODEX)[®], 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수니티브 (수텐트(SUTENT)[®], 화이자(Pfizer)/수젠(Sugen)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®], 노파르티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)[®], 노파르티스), 피나수네이트 (바탈라닙(VATALANIB)[®], 노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)[®], 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시롤리무스, 라파문(RAPAMUNE)[®], 와이어쓰(Wyeth)), 라파티닙 (타이커브(TYKERB)[®] GSK572016, 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파미브 (SCH 66336), 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)[®], 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 게피티닙 (이레사(IRESSA)[®], 아스트라제네카), AG1478, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트, 예컨대 부술포, 임프로술포 및 피로술포; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포프아미드, 트리에틸렌티오포스포프아미드 및 트리메틸로멜라민; 아세토게닌 (특히, 불라탁신 및 불라탁시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코덕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타

드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드, 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤펜, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제 (예를 들어, 칼시케아미신, 특히 칼시케아미신 γ II 및 칼시케아미신 ω II (문헌 [Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186]); 다이네미신, 예컨대 다이네미신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 크로모포르 및 관련 색소 단백질 에네디인 항생제 크로모포르), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카스티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 폴산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신 물질, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트리로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜린; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이신; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피담놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK[®] 폴리사카라이드 착물 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오리곤주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(TAXOL) (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴), 아브락산(ABRAXANE)[®] (크레모포르-무함유), 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제제 (아메리칸 파마슈티칼 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샤움버그), 및 탁소테레(TAXOTERE)[®] (도세탁셀, 독세탁셀; 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR)[®] (겐시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (젤로다(XELODA)[®]; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티노산; 및 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체를 포함한다.

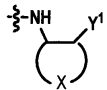
[0086]

또한, "화학요법제"의 정의에는 다음이 포함된다: (i) 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 예를 들어 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX)[®]; 타목시펜 시트레이트 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스트론, 및 파레스톤(FARESTON)[®] (토레미핀 시트레이트); (ii) 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)[®] (메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)[®] (엑세메스탄; 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)[®] (보로졸), 페마라[®] (레트로졸; 노파르티스) 및 아리미덱스(ARIMIDEX)[®] (아나스트로졸; 아스트라제네카); (iii) 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트룩사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); (iv) 단백질 키나제 억제제; (v) 지질 키나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 이상 세포 증식과 관련된 신호전달 경로에서의 유전자의 발현을 억제하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제 (예를

들어, 안지오자임(ANGIOZYME)[®]) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어 알로 벡틴(ALLOVECTIN)[®], 류벡틴(LEUVECTIN)[®] 및 박시드(VAXID)[®]; 프로류킨(PROLEUKIN)[®], rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 루르토테칸(LURTOTECAN)[®]; 아바렐릭스(ABARELIX)[®] rmRH; (ix) 항혈관신생제, 예컨대 베바시주 맵(아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크); 및 이들 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 및 유도체.

[0087] 본 발명의 한 실시양태에서, Z는 N이고, Z³은 CH 또는 C=O이거나; 또는 Z는 CR^g이고, Z³은 O이고; Z¹은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0088] <화학식 II>



[0089]

[0090] Z²는 (a) NR^aCR¹R²Y; (b) 화학식 II (여기서, X는 (CH₂)₁₋₃ 또는 CH₂NR^eCH₂임); 또는 (c) CH₂CR¹R²Y이고; R^e는 수소, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬, C₁₋₃ 할로알킬, C₁₋₃ 아실 또는 C₁₋₃ 알킬술포닐이고; Y는 C₃₋₆ 시클로알킬, 아릴, C₁₋₃ 아르알킬 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, N-C₁₋₃ 알킬-인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y¹은 -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar 또는 -NR^gAr이며, 여기서 Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹ 및 R²는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₁₀ 알킬, (c) C₁₋₆ 할로알킬, (d) C₃₋₇ 시클로알킬, (e) 아릴 또는 벤질에 의해 임의로 추가 치환된 C₁₋₁₀ 헤테로알킬, (f) (CH₂)₁₋₃OC(=O)R^f (여기서, R^f는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 헤테로알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₃ 알킬임), (g) (CH₂)₁₋₃NR^cR^d (여기서, R^c 및 R^d는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C(=O)R^g, S(=O)₂C₁₋₃ 알킬, C₂₋₄ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₃ 알킬, C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₃ 알킬, 피리디닐 또는 피리미디닐임), (h) 시아노-C₁₋₃ 알킬, (i) C₁₋₃ 알킬술포닐-C₁₋₃ 알킬, (j) 카르바모일, (k) N-C₁₋₃ 알킬-카르바모일, (l) N,N-C₁₋₃ 알킬카르바모일; (m) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C₁₋₃ 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 6-옥소-1,6-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 인돌릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택됨), 및 (n) 헤테로사이클 또는 헤테로시클릴-C₁₋₃ 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 피롤리디닐, N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐, N-C₁₋₃ 아실-피롤리디닐, 아제티디닐, N-C₁₋₃ 알킬-아제티디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 N-C₁₋₃ 알킬-피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클은 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하거나; 또는 R¹ 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐, 벤질 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하고; R^{3a} 및 R^{3b}는 독립적으로 수소, 할로젠 또는 히드록실이고; R^a는 (a) 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이거나 또는 (b) R¹ 및 R^a는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실, 페닐, 벤질 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하고; R^b는 (a) 수소, (b) C₁₋₁₀ 알킬, (c) C₁₋₆ 할로알킬, (d) 임의로 치환된 아릴 또는 아릴-C₁₋₆ 알킬, (e) 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 이속사졸, 피리디닐, 피리돈, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸, N-알킬-피라졸릴, N-벤질피라졸릴, 티아졸릴, N-C₁₋₆ 알킬 트리아졸릴 및 2-옥소-테트라히드로퀴놀린-6-일로 이루어진 군으로부터 선택됨), (f) 헤테로시클릴

또는 헤테로시클릴-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, N-C₁₋₆ 알킬 피페리디닐 및 N-C₁₋₆ 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택됨), (g) C₃₋₇ 시클로알킬 또는 C₃₋₇ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬 (여기서, 상기 시클로알킬은 히드록실 또는 할로에 의해 임의로 치환됨), (h) C₁₋₆ 헤테로알킬, (i) C₁₋₆ 아실 및 (j) C₁₋₆ 히드록시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^g는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₃ 알킬이고; 여기서 각각의 상기 아릴 및 각각의 상기 헤테로아릴은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, C₁₋₆ 할로알콕시, C₁₋₆ 알킬티오, C₁₋₆ 할로알킬티오, C₁₋₆ 아실아미노, 시아노, 니트로 또는 임의로 치환된 아릴옥시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 기에 의해 임의로 치환되고; 각각의 상기 헤테로시클릴은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₃ 히드록시알킬 또는 할로젠으로 임의로 치환되고; 각각의 상기 시클로알킬은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, 할로젠, 시아노 또는 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 기에 의해 임의로 치환되고; 각각의 상기 헤테로알킬은 페닐, 벤질 또는 C₁₋₃ 할로알킬에 의해 임의로 치환된 것인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0091] 본 발명의 한 실시양태에서, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, Y, Y¹, Z, Z¹, Z², Z³은 상기 본원에 정의된 바와 같은 것인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0092] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, 피롤리딘-2-일, N-C₁₋₃ 알킬, 피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0093] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬 피라졸릴, 옥사디아졸릴 또는 N-C₁₋₃ 알킬 트리아졸릴이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0094] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 N-C₁₋₃ 트리아졸릴이고; R^b는 테트라히드로피라닐, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0095] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 할로알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴 또는 N-C₁₋₃ 트리아졸릴이고; R^b는 테트라히드로피라닐, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0096] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페

닐이고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 피롤리디닐 또는 N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐이고; R^b 는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0097]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z^1 은 N이고; Z^2 는 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고; Z^3 은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 C₁₋₆ 알킬, 할로젠, 히드록실 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 치환된 피롤리디닐 또는 N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐이고; R^b 는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0098]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z^1 은 N이고; Z^2 는 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고; Z^3 은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 피롤리디닐 또는 N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐이고; R^b 는 테트라히드로피라닐, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0099]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z^1 은 N이고; Z^2 는 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고; Z^3 은 CH₂이고; Ar은 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 할로알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환된 페닐이고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 피롤리디닐 또는 N-C₁₋₃ 알킬-피롤리디닐이고; R^b 는 테트라히드로피라닐, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 C₁₋₆ 할로알킬인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

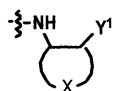
[0100]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z^1 은 N이고; Z^2 는 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고; Z^3 은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, (CH₂)₁₋₃ NR^cR^d, 피롤리딘-2-일, N-C₁₋₃ 알킬, 피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-피라졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸, 인돌릴, 벤족사졸, 벤조티아졸, 트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^b 는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0101]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z^1 은 N이고; Z^2 는 $NR^aCR^1R^2Ar$ 이고; Z^3 은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-피라졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸, 인돌릴, 벤족사졸, 벤조티아졸, 트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^1 , R^{3a} , R^{3b} 및 R^a 는 수소이고; R^2 는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, 피롤리딘-2-일, N-C₁₋₃ 알킬, 피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이고; R^b 는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0102] <화학식 II>



[0103]

[0104] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; Y¹은 -Ar, -OAr, -S(O)₀₋₂Ar 또는 -NR^gAr이며, 여기서 Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0105] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 Ar이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0106] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 Ar이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0107] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 Ar이고; Ar은 할로젠, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 알콕시 또는 C₁₋₆ 할로알콕시로부터 선택된 1 내지 3개의 기에 의해 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0108] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -OAr이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0109] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -OAr이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0110] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -S(O)₀₋₂Ar이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0111] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -SAr이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬,

C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0112] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -NR^gAr이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0113] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; Y¹은 -NR^gAr이고; R^g는 수소이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; Z³은 CH₂이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0114] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 (CH₂)₁₋₃₄이고; Z³은 CH₂이고; Y¹은 Ar이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0115] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; Z³은 CH₂이고; X는 (CH₂)₃이고; Y¹은 Ar이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0116] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z 및 Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; Z³은 CH₂이고; X는 (CH₂)₃이고; Y¹은 -OAr이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0117] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고, Z¹은 CH인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0118] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고; Z¹은 CH이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0119] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고; Z¹은 CH이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; R^c는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0120] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고; Z¹은 CH이고, Z²는 CH₂CR¹R²Y인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0121] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고; Z¹은 CH이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, 피롤리딘-2-일, N-C₁₋₃ 알킬, 피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테

테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-피라졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸, 인돌릴, 벤족사졸, 벤조티아졸, 트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0122] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고; Z¹은 CH이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; Z³은 CH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R¹, R^{3a}, R^{3b} 및 R^a는 수소이고; R²는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬, C₁₋₃ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, (CH₂)₁₋₃NR^cR^d, 피롤리딘-2-일, N-C₁₋₃ 알킬, 피롤리딘-2-일 또는 헤테로아릴이며, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, N-C₁₋₃ 알킬-피라졸, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸, 인돌릴, 벤족사졸, 벤조티아졸, 트리아졸릴 및 트리아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^b는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 히드록시알킬 또는 테트라히드로피라닐인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0123] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z³은 O이고; Z는 CR^g이고; R^{3a} 및 R^{3b}는 수소인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0124] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z³은 O이고; Z는 CR^g이고; Z¹은 N이고; Z²는 NR^aCR¹R²Ar이고; R^{3a}, R^{3b} 및 R^g는 수소이고; R²는 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬 또는 C₁₋₆ 히드록시알킬이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0125] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, Z³은 O이고; Z는 CR^g이고; R^{3a}, R^{3b} 및 R^g는 수소이고; Z¹은 N이고; Z²는 화학식 II이고; X는 CH₂NR^cCH₂이고; Ar은 임의로 치환된 페닐이고; R^b는 (a) C₁₋₁₀ 알킬, (b) C₁₋₆ 할로알킬, (c) C₁₋₆ 히드록시알킬, (d) 히드록시에 의해 임의로 치환된 C₄₋₆ 시클로알킬 또는 (e) 헤테로시클릴인 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다.

[0126] 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고, Z³은 CH이다.

[0127] 또 다른 실시양태에서, Z는 CH이고, Z³은 O이다.

[0128] 또 다른 실시양태에서, Z는 N이고, Z³은 C=O이다.

[0129] 또 다른 실시양태에서, Z는 CH 및 N으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, Z는 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z는 N이다.

[0130] 또 다른 실시양태에서, Z¹은 CH 및 N으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, Z¹은 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z¹은 N이다.

[0131] 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 수소, 할로젠 및 히드록실로부터 독립적으로 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 수소이다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a}는 수소이고, R^{3b}는 히드록실이다. 또 다른 실시양태에서, R^{3a} 및 R^{3b}는 F이다.

[0132] 또 다른 실시양태에서, Z²는 NR^aCR¹R²Y이다. 특정 실시양태에서, R^a는 수소 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서,

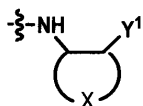
R^1 은 수소, C_{1-10} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, $(CH_2)_{1-3}OC(=O)R^f$, $(CH_2)_{1-3}NR^cR^d$, 시아노- C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬술폰닐- C_{1-3} 알킬, N- C_{1-3} 알킬-카르바모일, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-3} 알킬 (여기서, 상기 헤테로아릴은 피리디닐, 6-옥소-1,6-디히드로피리디닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴 및 트리아졸릴로부터 선택됨) 및 임의로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- C_{1-3} 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 모르폴리닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 할로젠, OH, 아세틸, C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시로 임의로 치환되며, 여기서 알콕시는 C_{1-3} 알콕시로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $C(=O)R^e$, $S(=O)_2C_{1-3}$ 알킬, C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-3} 알킬 및 피리미디닐로부터 선택되며, 여기서 알킬은 OH로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 C_{1-3} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^c 및 R^d 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소부틸, 2-히드록시에틸, 2-메톡시에틸, $C(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, 시클로프로필메틸, 피리미딘-2-일 및 피리미딘-4-일로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^f 는 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} 알킬로부터 선택되며, 여기서 알킬은 NH_2 로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^f 는 메틸, $CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 및 메톡시메틸로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 (S) 배위이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 (R) 배위이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, CH_2CF_3 , CF_3 , CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, CH_2CH_2OH , CH_2OCH_3 , $C(CH_3)_2OH$, $CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $CH(OH)CH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH(OH)CH_2OH$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH(CH_3)OCH_3$, 시클로프로필, 시클로펜틸, $CH_2OC(=O)CH_3$, $CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$, $CH_2OC(=O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $CH_2OC(=O)CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2NH_2 , $CH_2CH_2NHCH_3$, CH_2NHCH_3 , $CH_2NHCH_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NHC(=O)CH_3$, $CH_2NHS(=O)_2CH_3$, CH_2NHCH_2 (시클로프로필), CH_2NH (피리미딘-4-일), $CH_2CH_2NHC(=O)CH_3$, CH_2CH_2CN , CH_2CN , $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $C(=O)NHCH_3$, 6-옥소-1,6-디히드로피리딘-2-일, 6-메톡시피리딘-2-일, 2H-피라졸-3-일, 2-메틸-2H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 벤조옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 2-메틸옥사졸-5-일, 이속사졸-5-일, 옥사디아졸-2-일, [1,3,4]옥사디아졸-2-일, 5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 3-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-5-일 (4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)메틸, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-1-일메틸, 1-메틸피롤리딘-2-일, 5,5-디메틸피롤리딘-2-일, 1-아세틸-피롤리딘-2-일, 피롤리딘-2-일메틸, 모르폴린-2-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-2-일메틸 및 피페리딘-4-일로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 C_{1-10} 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (S) 배위이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하며, 여기서 시클릭 아민은 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬 기에 의해 임의로 치환된 시클릭 아민을 형성하며, 여기서 시클릭 아민은 피페리딘-4-일, 피롤리딘-3-일 및 1-메틸피페리딘-4-일로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 및 R^a 는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 시클릭 아민을 형성하며, 여기서 시클릭 아민은 피롤리디닐, 아세티디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 피페라지닐로부터 선택된다.

[0133]

특정 실시양태에서, Y는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로젠, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 할로알킬티오, C_{1-6} 아실아미노 및 시아노로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y는 할로젠, 메틸, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , SCH_3 , SCF_3 , $NHC(=O)CH_3$, $C(CH_3)_2CN$ 또는 CN으로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조이미

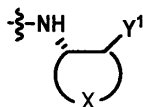
다졸릴, 인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y는 F, Cl, 메틸, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, NHC(=O)CH₃, C(CH₃)₂CN 또는 CN으로 임의로 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, Y는 메틸, F, Cl, OCH₃ 또는 CF₃으로 임의로 치환된 헤테로아릴이며, 여기서 헤테로아릴은 벤조티아졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 피리미디닐, 피리디닐, 옥사졸릴 및 티아졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y는 페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 3,4,5-트리플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-3-트리플루오로메톡시페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐, 4-클로로-2,5-디플루오로페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-3-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸술팜페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 3-아세틸아미노페닐, 4-시아노페닐, 4-메틸술팜페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-메틸-3-트리플루오로메틸페닐, 4-(시아노-디메틸-메틸)페닐, 4-클로로-3-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 3-시아노페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시페닐, 3-클로로-4-시아노페닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디시아노페닐, 4-시아노-3-메틸페닐, 1H-인돌-6-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-7-일, 1-메틸-1H-인돌-6-일, 5-플루오로-1H-인돌-2-일, 1H-벤조이미다졸-2-일, 1-벤조티아졸-2-일, 2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일, 5-클로로피리미딘-2-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 6-트리플루오로메틸피리딘-3-일, 6-메톡시피리딘-2-일, 6-메틸피리딘-3-일, 옥사졸-5-일, 및 티아졸-2-일로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y는 페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 3,4,5-트리플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 4-클로로-3-트리플루오로메톡시페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메톡시페닐, 4-클로로-2,5-디플루오로페닐, 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-클로로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로-3-메틸페닐, 4-트리플루오로메틸술팜페닐, 3-클로로-4-메톡시페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 4-디플루오로메톡시페닐, 3-아세틸아미노페닐, 4-시아노페닐, 4-메틸술팜페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 4-메틸-3-트리플루오로메틸페닐, 4-(시아노-디메틸-메틸)페닐, 4-클로로-3-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 4-플루오로-3-메톡시페닐, 3-시아노-4-플루오로페닐, 3-시아노페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시페닐, 3-클로로-4-시아노페닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐, 3,4-디시아노페닐 및 4-시아노-3-메틸페닐로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y는 1H-인돌-6-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-7-일, 1-메틸-1H-인돌-6-일, 5-플루오로-1H-인돌-2-일, 1H-벤조이미다졸-2-일, 1-벤조티아졸-2-일, 2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일, 5-클로로피리미딘-2-일, 피리미딘-5-일, 피리딘-3-일, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 6-메톡시피리딘-3-일, 5-플루오로피리딘-3-일, 6-트리플루오로메틸피리딘-3-일, 6-메톡시피리딘-2-일, 6-메틸피리딘-3-일, 옥사졸-5-일 및 티아졸-2-일로부터 선택된다.

[0134] <화학식 II>



[0135]

[0136] <화학식 IIa>

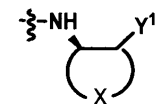


[0137]

[0138] <화학식 IIb>

[0139]

[0140]



[0141]

[0142]

[0143]

또 다른 실시양태에서, Z^2 는 화학식 II이며, 여기서 X는 $(CH_2)_{1-3}$ 또는 $CH_2NR^eCH_2$ 이다. 특정 실시양태에서, X는 CH_2 이다. 특정 실시양태에서, X는 $CH_2NR^eCH_2$ 이다. 특정 실시양태에서, R^e 는 수소, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬 및 C_{1-3} 할로알킬로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 는 수소, 메틸, 에틸, 2-히드록시에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 2,2-디플루오로에틸로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y^1 은 페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐 및 4-디플루오로메톡시페닐로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, Y^1 은 (S) 배위이다. 특정 실시양태에서, Y^1 은 (R) 배위이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 는 화학식 IIa이다. 또 다른 실시양태에서, Z^2 는 화학식 IIb이다.

또 다른 실시양태에서, Z^2 는 $CH_2CR^1R^2Y$ 이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, C_{1-10} 알킬 및 $(CH_2)_{1-3}NR^dR^e$ 로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^e 및 R^d 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 메틸, 프로필 및 CH_2NH_2 로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, Y는 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 4-트리플루오로메틸페닐 및 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐로부터 선택된다.

또 다른 실시양태에서, Z^3 은 CH 및 O로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, Z^3 은 CH이다. 또 다른 실시양태에서, Z^3 은 O이다.

또 다른 실시양태에서, R^b 는 수소, C_{1-10} 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 아릴- C_{1-6} 알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로아릴- C_{1-6} 알킬로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로아릴은 이속사졸, 피리디닐, 피리돈, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸, 티아졸릴, 트리아졸릴, N- C_{1-6} 알킬-피라졸릴, N-벤질피라졸릴, N- C_{1-6} 알킬 트리아졸릴 및 2-옥소-테트라히드로퀴놀린-6-일; 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬 (여기서, 상기 헤테로시클릴은 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, N- C_{1-6} 알킬-피페리디닐 및 N- C_{1-6} 알킬-2-옥소-피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 C_{3-7} 시클로알킬 또는 C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 및 시클로알킬은 OH, 옥소 (방향족 고리 상에 있지 않은 것은 제외), 할로젠, CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, C_{1-6} 알콕시, 벤질, 페닐, C_{3-7} 시클로알킬, 3 내지 6 원 헤테로시클릴 또는 5 내지 6 원 헤테로아릴로 임의로 치환되며, 여기서 페닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 할로젠 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환된다. 또 다른 실시양태에서, R^b

는 (S) 배위이다. 또 다른 실시양태에서, R^b 는 (R) 배위이다. 또 다른 실시양태에서, R^b 는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸, 2-히드록시에틸, 1-히드록시메틸프로필, 2-히드록시-1-메틸-에틸, 2-메톡시-1-메틸-에틸, 2-히드록시프로필, 2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸, 아세틸, 2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸-에틸, 2-플루오로-1-메틸-에틸, 2-플루오로-1-플루오로메틸-에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 시클로프로필메틸, 2-모르폴린-4-일-에틸, 2,2-디플루오로-1-메틸-에틸, 4-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 2-o-톨릴, 4-플루오로-2-메틸페닐, 2-클로로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 4-플루오로-2-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-2-플루오로페닐, 피리미딘-5-일, 4-메틸피리미딘-5-일, 2-메틸피리미딘-4-일, 6-메틸피리미딘-4-일, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-6-일, 3,5-디메틸이속사졸-4-일, 2-메틸피리딘-4-일, 4-클로로피리딘-2-일, 2-메틸피리딘-3-일, 2-메틸피

리딘-4-일, 2-에톡시피리딘-4-일, 2-시클로프로필피리딘-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-4-일, 1-에틸-1H-피라졸-4-일, 1-메틸-1H-피라졸-3-일, 2-에틸-2H-피라졸-3-일, 1-벤질-1H-피라졸-4-일, 2-메틸-2H-피라졸-3-일, 2-이소프로필-2H-피라졸-3-일, 1-메틸-1H-피라졸-5-일, 1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로피리딘-3-일, 4-메틸티아졸-2-일, 1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일, 5-클로로피라진-2-일, 테트라히드로피란-4-일, 테트라히드로피란-3-일, 2-메틸-테트라히드로피란-4-일, 2,2-디메틸-테트라히드로피란-4-일, 2-히드록시메틸테트라히드로피란-4-일, 3-플루오로테트라히드로피란-4-일, 1-메틸피페리딘-4-일, 1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일, 테트라히드로푸란-3-일, 시클로펜틸, 3-히드록시시클로펜틸, 3,3-디플루오로시클로펜틸, 4-히드록시시클로헥실, 3,3-디플루오로시클로부틸, 3-히드록시시클로부틸 및 4,4-디플루오로시클로헥실로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, R^b는 (S)-2-히드록시-1-메틸-에틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^b는 (S)-1-히드록시메틸-프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R^b는 (1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^b는 테트라히드로피란-4-일이다. 또 다른 실시양태에서, R^b는 (S)-2-히드록시-1-메틸-에틸, (S)-1-히드록시메틸-프로필, (1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸 및 테트라히드로피란-4-일로부터 선택된다.

- [0144] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 표 I 또는 II로부터 선택된 화합물 또는 표 I 또는 II로부터의 화합물의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0145] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 표 I로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0146] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 표 II로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0147] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물로부터 선택된 화학식 I에 따른 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:
- [0148] 2-(2-플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드,
- [0149] 2-(3,3,3-트리플루오로-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-시아노-3-플루오로-벤질아미드,
- [0150] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드,
- [0151] 2-(3-히드록시-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드,
- [0152] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드,
- [0153] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드,
- [0154] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0155] (S)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0156] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0157] 7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0158] 7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0159] 7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;

- [0160] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0161] (S)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0162] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0163] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0164] 2-(4,4-디플루오로-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0165] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-(1-페닐-에틸)-아미드;
- [0166] 2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0167] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0168] 2-(4,4-디플루오로-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0169] 2-(4,4-디플루오로-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0170] 2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0171] 2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0172] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0173] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (4-페닐-피페리딘-4-일)-아미드;
- [0174] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아미드;
- [0175] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-시아노-페닐)-에틸]-아미드;
- [0176] 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0177] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0178] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3,4-디시아노-벤질아미드;
- [0179] 7-메틸-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0180] 7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드;
- [0181] 7-메틸-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오

로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;

- [0182] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0183] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0184] 2-(2,2-디메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0185] 2-(2,2-디메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0186] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0187] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0188] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디클로로-페닐)-1-메틸-피페리딘-4-일]-아미드;
- [0189] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피페리딘-2-일-메틸]-아미드;
- [0190] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-메틸-페닐)-에틸]-아미드;
- [0191] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-시아노-페닐)-프로필]-아미드;
- [0192] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0193] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-2-플루오로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0194] 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드;
- [0195] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0196] (S)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0197] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0198] (S)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로-퀴나졸린-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0199] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 {(R)-1-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로필}-아미드;
- [0200] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드;
- [0201] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-메틸-페닐)-프로필]-아미드;
- [0202] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로

-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드;

- [0203] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-2-일)-메틸]-아미드;
- [0204] 2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-시클로프로필-메틸]-아미드;
- [0205] 2-(테트라히드로-푸란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0206] 2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-시클로펜틸-메틸]-아미드;
- [0207] (2-피리딘-2-일-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논;
- [0208] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0209] 7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0210] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;
- [0211] 3-{1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-피롤리딘-2-일}-벤조니트릴;
- [0212] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;
- [0213] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드;
- [0214] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드;
- [0215] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드;
- [0216] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드;
- [0217] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피페리딘-2-일-메틸]-아미드;
- [0218] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페리딘-4-일-메틸]-아미드;
- [0219] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드;
- [0220] 2-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0221] 2-(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0222] 2-(1-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0223] 2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-

-페닐)-에틸]-아미드;

- [0224] 2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0225] 7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0226] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-4-일-메틸]-아미드;
- [0227] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-4-일-메틸]-아미드;
- [0228] 2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0229] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;
- [0230] 2-(2-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0231] 2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;
- [0232] 2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-아미노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0233] 2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;
- [0234] 2-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0235] 2-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0236] 2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드;
- [0237] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-메틸]-아미드;
- [0238] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-메틸]-아미드;
- [0239] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0240] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0241] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0242] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-이속사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0243] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;
- [0244] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오

로-페닐)-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-메틸]-아미드;

- [0245] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-메틸]-아미드;
- [0246] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸]-아미드;
- [0247] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-옥사졸-5-일)-메틸]-아미드;
- [0248] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;
- [0249] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0250] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드;
- [0251] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;
- [0252] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;
- [0253] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드;
- [0254] 2-(5-클로로-피라진-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0255] 2-(피리미딘-5-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0256] 2-(5-클로로-피라진-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0257] 2-(4-클로로-피리딘-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0258] 2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0259] 2-(6-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0260] 2-(6-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0261] 2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0262] 2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0263] 2-(4-메틸-피리미딘-5-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0264] 2-(2-클로로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0265] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-

-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;

- [0266] 2-(4-클로로-3-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0267] 2-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0268] 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0269] 2-(2-메틸-피리딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0270] 2-(2-메틸-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0271] 7-(4-플루오로-페닐아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0272] 7-(2-메틸-피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0273] 2-o-톨릴아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0274] 2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0275] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드;
- [0276] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-아미노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드;
- [0277] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드;
- [0278] 2-(4-시아노-2-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0279] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(피리미딘-4-일아미노)-에틸]-아미드;
- [0280] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(6-메톡시-피리딘-2-일)-메틸]-아미드;
- [0281] 7-(2-시클로프로필-피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0282] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-(4-클로로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0283] 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0284] 2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0285] 2-o-톨릴아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0286] 2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로

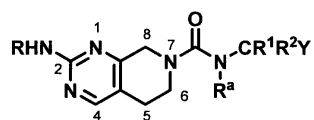
-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;

- [0287] 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드;
- [0288] 2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0289] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0290] 2-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0291] 2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드;
- [0292] 2-(1-벤질-1H-피라졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드;
- [0293] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (벤조티아졸-2-일메틸)-아미드;
- [0294] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (벤조옥사졸-2-일메틸)-아미드;
- [0295] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-아미드;
- [0296] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-2-일메틸)-아미드;
- [0297] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드;
- [0298] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (5-플루오로-1H-인돌-2-일메틸)-아미드;
- [0299] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-벤조티아졸-2-일-에틸)-아미드;
- [0300] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드;
- [0301] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-5-일메틸)-아미드;
- [0302] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-7-일메틸)-아미드;
- [0303] 2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-아미드;
- [0304] 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-메틸-1H-인돌-6-일메틸)-아미드;
- [0305] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드;
- [0306] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (5-플루오로-1H-인돌-2-일메틸)-아미드;
- [0307] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(1H-인돌-6-일)-에틸]-아미드;
- [0308] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산

[(S)-1-(1H-인돌-6-일)-에틸]-아미드;

- [0309] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-벤조티아졸-2-일-에틸)-아미드;
- [0310] 2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-아미드;
- [0311] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드;
- [0312] (R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드;
- [0313] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3R,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드;
- [0314] 2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4S)-4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드.
- [0315] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , Y, Y^1 , Z, Z^1 , Z^2 , Z^3 이 상기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염으로 세포를 처리하는 것을 포함하는, 세포에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0316] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , Y, Y^1 , Z, Z^1 , Z^2 , Z^3 이 상기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 호변이성질체, 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 ERK 단백질 키나제 활성의 억제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 ERK 단백질 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다.
- [0317] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , Y, Y^1 , Z, Z^1 , Z^2 , Z^3 이 상기 본원에 정의된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과다증식성 장애의 중증도의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 과다증식성 장애의 중증도를 치료하거나 개선하는 방법이 제공된다.
- [0318] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 장애의 중증도를 치료하거나 개선하는 방법이 제공되며, 여기서 상기 과다증식성 장애는 선종, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 표피 암종, 여포성 암종, 비뇨생식관의 암, 교모세포종, 호지킨병, 두경부암, 간세포암, 각화극세포종, 신장암, 대세포 암종, 백혈병, 폐 선암종, 폐암, 림프성 장애, 흑색종 및 비-흑색종 피부암, 골수이형성 증후군, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 난소암, 유두상 암종, 췌장암, 전립선암, 직장암, 육종, 소세포 암종, 고환암, 기형암종, 갑상선암 및 미분화 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0319] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 흑색종이다.
- [0320] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 췌장암이다.
- [0321] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 갑상선암이다.
- [0322] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 결장직장암이다.
- [0323] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 폐암이다.
- [0324] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 유방암이다.
- [0325] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 난소암이다.
- [0326] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 급성 골수성 백혈병이다.
- [0327] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 만성 골수단핵구성 백혈병이다.
- [0328] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 만성 골수성 백혈병이다.
- [0329] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 다발성 골수종이다.

- [0330] 또 다른 실시양태에서, 과다증식성 장애는 골수성 백혈병이다.
- [0331] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 과다증식성 장애의 치료 또는 개선을 위해 사용되는 하나 이상의 다른 화학요법제와 공동-투여하는 것을 포함하는, 과다증식성 장애의 중증도를 치료하거나 개선하는 방법이 제공된다.
- [0332] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 중증도를 치료하거나 개선하는 방법이 제공된다.
- [0333] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 통증의 중증도를 치료하거나 개선하는 방법이 제공된다.
- [0334] 특정 실시양태에서, 염증성 장애는 관절염, 요통, 염증성 장 질환 및 류마티즘으로부터 선택될 수 있다.
- [0335] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0336] 통상적으로 사용된 약어는 하기를 포함한다: 아세틸 (Ac), 수성 (aq.), 분위기 (Atm), 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸 (BINAP), tert-부톡시카르보닐 (Boc), 디-tert-부틸 피로카르보네이트 또는 boc 무수물 (BOC₂O), 벤질 (Bn), 부틸 (Bu), 화학 초록 등록 번호 (CASRN), 벤질옥시카르보닐 (CBZ 또는 Z), 카르보닐 디이미다졸 (CDI), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), N,N'-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,2-디클로로에탄 (DCE), 디클로로메탄 (DCM), 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디-이소-프로필아조디카르복실레이트 (DIAD), 디-이소-부틸알루미늄히드라이드 (DIBAL 또는 DIBAL-H), 디-이소-프로필에틸아민 (DIPEA), 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA), N,N-디메틸 아세트아미드 (DMA), 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP), N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 숯폭시드 (DMSO), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI), 에틸 (Et), 에틸 아세테이트 (EtOAc), 에탄올 (EtOH), 2-에톡시-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르 (EEDQ), 디에틸 에테르 (Et₂O), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 아세트산 (HATU), 아세트산 (HOAc), 1-히드록시-7-아자-벤조트리아졸 (HOAt), 1-N-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 이소프로판올 (IPA), 리튬 디이소프로필아미드 (LDA), 메탄올 (MeOH), 융점 (mp), MeSO₂- (메실 또는 Ms), 메틸 (Me), 아세토니트릴 (MeCN), m-클로로퍼벤조산 (MCPBA), 질량 스펙트럼 (ms), 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE), N-메틸모르폴린 (NMM), N-메틸피롤리돈 (NMP), 페닐 (Ph), 프로필 (Pr), 이소-프로필 (i-Pr), 체급 인치당 파운드 (psi), 피리딘 (pyr), 실온 (rt 또는 RT), 포화 (satd.), tert-부틸디메틸실릴 또는 t-BuMe₂Si (TBDMS), 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (TBAF), 트리에틸아민 (TEA 또는 Et₃N), 트리플레이트 또는 CF₃SO₂- (Tf), 트리플루오로아세트산 (TFA), O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 박층 크로마토그래피 (TLC), 테트라히드로퓨란 (THF), 테트라메틸에틸렌디아민 (TMEDA), 트리메틸실릴 또는 Me₃Si (TMS), p-톨루엔술포산 1수화물 (TsOH 또는 pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- 또는 토실 (Ts), N-우레탄-N-카르복시산 무수물 (UNCA). 접두어 노르말 (n-), 이소 (i-), 2급 (sec-), 3급 (tert-) 및 neo-를 포함하는 종래의 명명법은 알킬 모이티와 사용되는 경우에 그의 관습적인 의미를 갖는다. (문헌 [J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.]).
- [0337] 화합물 및 제조법
- [0338] 본 발명의 범위 내의 대표적인 화합물의 예는 하기 표에 제공된다. 이들 예 및 이에 따른 제조법은 당업자가 본 발명을 보다 확실하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된 것이다. 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 예시하고 대표하는 것으로 고려되어야 한다.
- [0339] 도시된 구조 및 그 구조에 주어진 명칭이 불일치하는 경우에, 도시된 구조에 우선적으로 따라야 한다. 또한, 구조 또는 구조 일부의 입체화학이, 예를 들어 굽은선 또는 파선으로 표시되지 있지 않은 경우에, 구조 또는 구조 일부는 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 하기 넘버링 시스템이 본원에서 이용된다.



[0340]

표 1		
I-1		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드
I-2		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드
I-3		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드
I-4		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드
I-5		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드
I-6		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드
I-7		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드

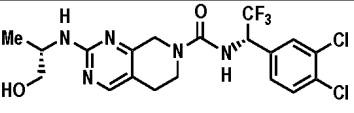
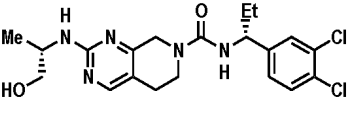
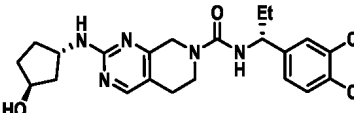
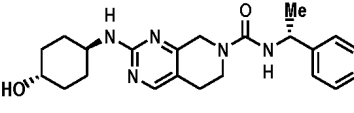
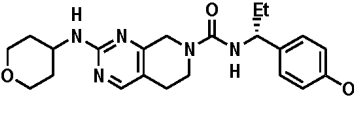
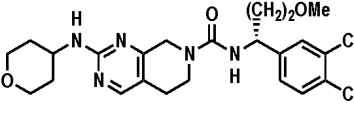
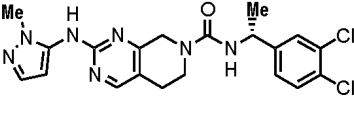
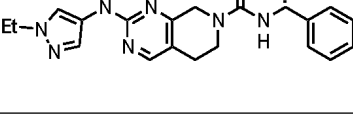
[0341]

I-8		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드
I-9		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-메틸]-아미드
I-10		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드
I-11		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드
I-12		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-이속사졸-5-일-메틸]-아미드
I-13		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드
I-14		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드

[0342]

I-15		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-3-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-에틸]-아미드
I-16		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드
I-17		(S)-3-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-4-메틸아미노-부탄-1-온
I-18		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드
I-19		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2R)-1-(2-플루오로-3-트리플루오로메틸-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드
I-20		5-히드록시-2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드
I-21		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-22		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-2,5-디플루오로-페닐)-에틸]-아미드

[0343]

I-23		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2,2,2-트리플루오로-에틸]-아미드
I-24		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-25		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-26		2-(4-히드록시-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-27		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드
I-28		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메톡시-프로필]-아미드
I-29		2-(2-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-30		2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드

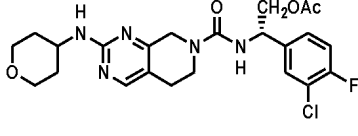
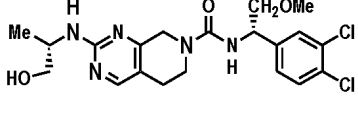
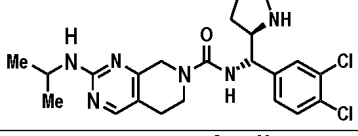
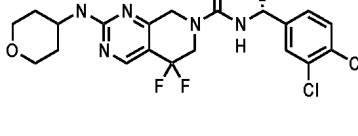
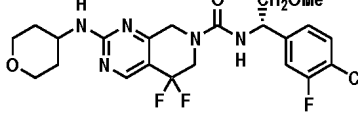
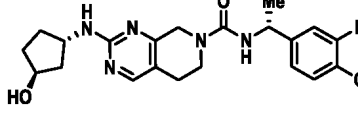
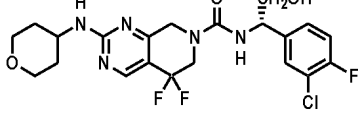
[0344]

I-31		2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-32		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메틸-프로필]-아미드
I-33		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-34		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드
I-35		2-(2-에톡시-피리딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-36		2-(2-메틸-피리딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-37		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-프로필]-아미드
I-38		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드

[0345]

		아미드
I-39		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-40		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-41		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-42		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-43		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드
I-44		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-45		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-46		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-

[0346]

I-47		에틸]-아미드 아세트산 (S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-에틸 에스테르
I-48		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-49		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드
I-50		5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-51		5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-52		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드
I-53		5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드

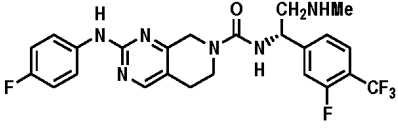
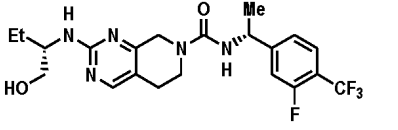
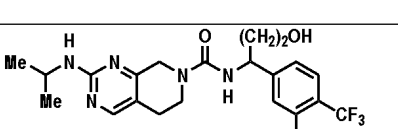
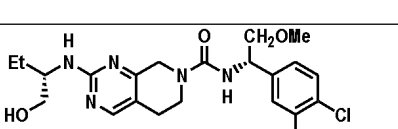
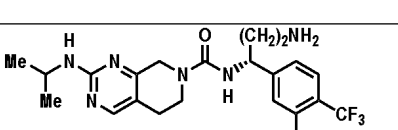
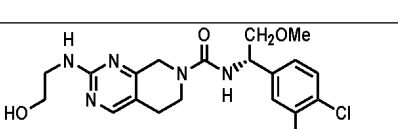
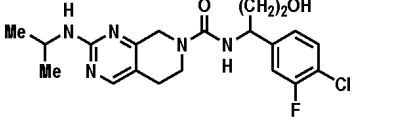
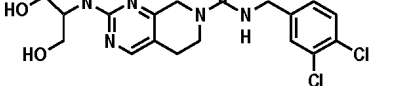
[0347]

I-54		(S)-2-아미노-3-메틸-부티르산 (S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-{[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-에틸 에스테르
I-55		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-56		메톡시-아세트산 (S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-{[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-에틸 에스테르
I-57		2-((S)-1-히드록시메틸-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드
I-58		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드
I-59		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-시아노-에틸]-아미드
I-60		2-((R)-2-플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드

[0348]

I-61		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로-페닐)-((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드
I-62		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2,3-디히드록시-프로필]-아미드
I-63		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2,3-디히드록시-프로필]-아미드
I-64		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드
I-65		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-66		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드
I-67		2,2-디메틸-프로피온산 (S)-2-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-{[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-에틸 에스테르

[0349]

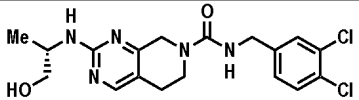
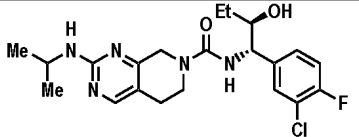
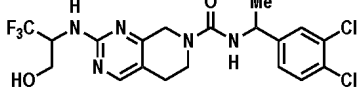
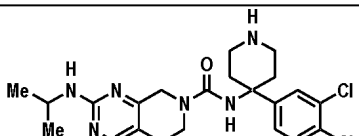
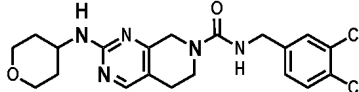
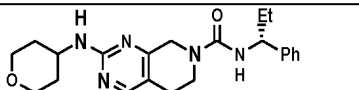
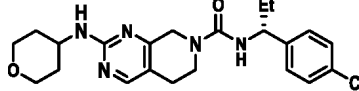
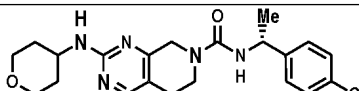
I-68		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드
I-69		2-((S)-1-히드록시메틸-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드
I-70		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-71		2-((S)-1-히드록시메틸-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-72		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-아미노-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-프로필]-아미드
I-73		2-(2-히드록시-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-74		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-75		2-(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-

[0350]

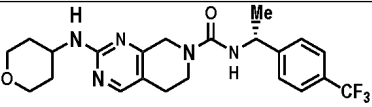
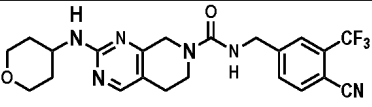
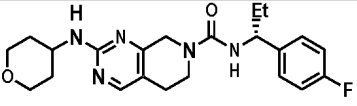
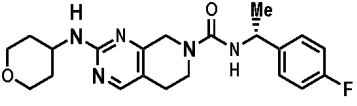
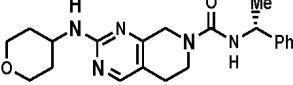
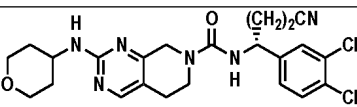
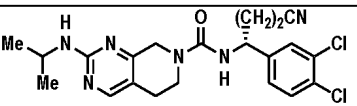
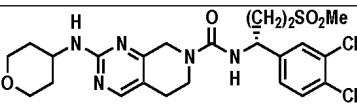
I-76		2-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드
I-77		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [1-(3,4-디플루오로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-78		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드
I-79		2-((S)-1-히드록시메틸-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드
I-80		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드
I-81		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-82		2-(2-히드록시-1-히드록시메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드

I-83		2-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-84		2-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드
I-85		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-아세틸아미노-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-프로필]-아미드
I-86		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-((S)-5,5-디메틸-피롤리딘-2-일)-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-메틸]-아미드
I-87		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-((S)-1-아세틸-피롤리딘-2-일)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-메틸]-아미드
I-88		2-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-89		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드

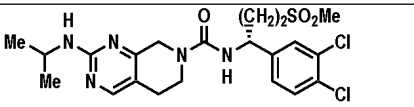
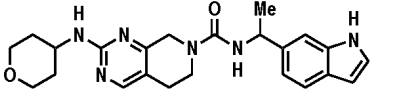
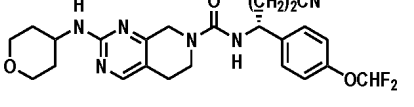
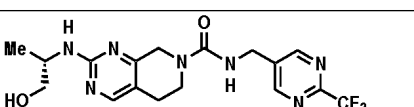
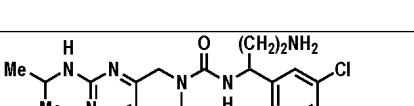
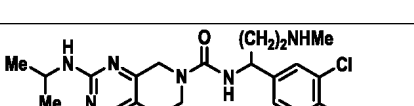
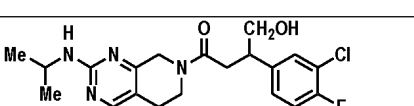
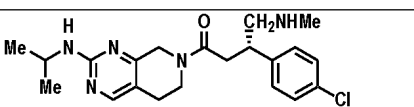
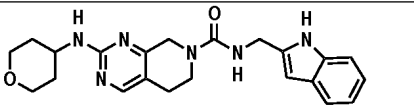
[0352]

I-90		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3,4-디클로로-벤질아미드
I-91		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-부틸]-아미드
I-92		2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-93		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디클로로-페닐)-피페리딘-4-일]-아미드
I-94		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-4-시아노-벤질아미드
I-95		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-페닐-프로필)-아미드
I-96		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로필]-아미드
I-97		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-아미드

[0353]

I-98		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드
I-99		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4시아노-3-트리플루오로메틸-벤질아미드
I-100		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드
I-101		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-102		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-페닐-에틸)-아미드
I-103		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-104		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-105		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-프로필]-아미드

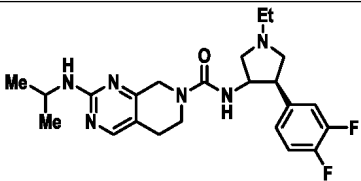
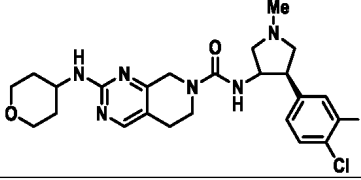
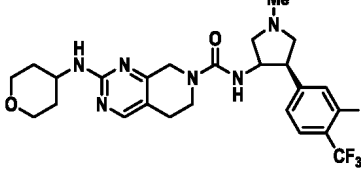
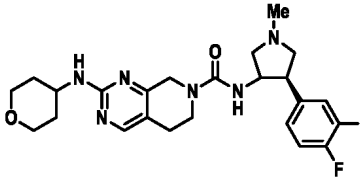
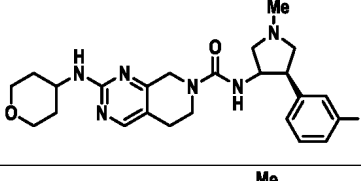
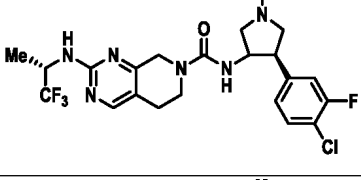
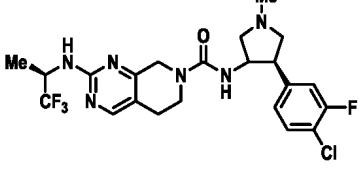
[0354]

I-106		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메탄술폰닐-프로필]-아미드
I-107		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(1H-인돌-6-일)-에틸]-아미드
I-108		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드
I-109		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일메틸)-아미드
I-110		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-아미노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-111		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드
I-112		3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-4-히드록시-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-부탄-1-온
I-113		(S)-3-(4-클로로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-4-메틸아미노-부탄-1-온
I-114		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-2-

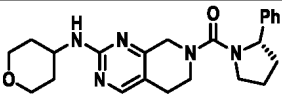
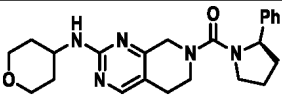
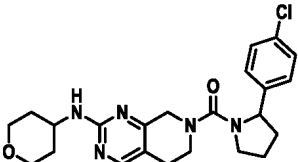
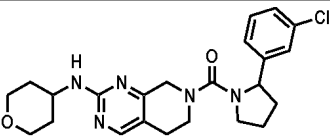
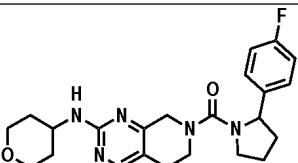
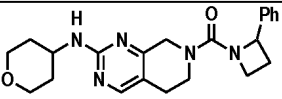
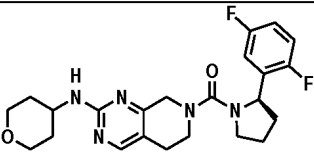
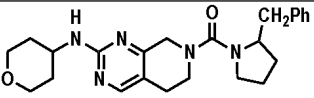
[0355]

		일메틸)-아미드
I-115		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-116		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-아미노-1-(4-클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-117		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드
I-118		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-아미노-1-(3-클로로-페닐)-프로필]-아미드
I-119		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-아미노-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-프로필]-아미드
I-120		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-121		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-122		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드

[0356]

I-123		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-에틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-124		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-125		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-126		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-127		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-128		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-129		2-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드

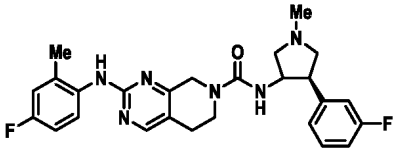
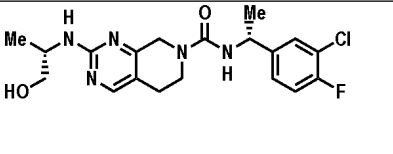
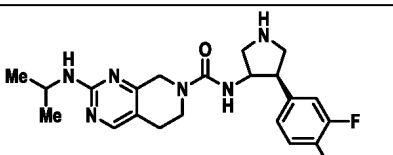
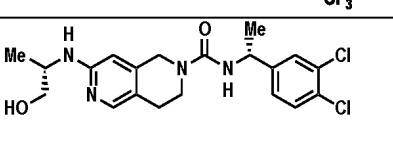
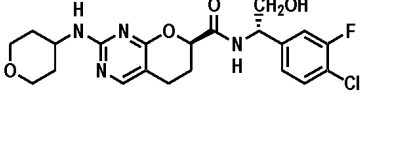
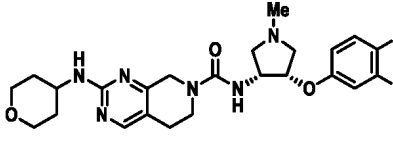
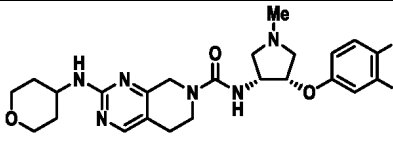
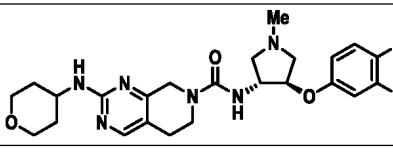
[0357]

I-130		((S)-2-페닐-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-131		((R)-2-페닐-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-132		[2-(4-클로로-페닐)-피롤리딘-1-일]-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-133		[2-(3-클로로-페닐)-피롤리딘-1-일]-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-134		[2-(4-플루오로-페닐)-피롤리딘-1-일]-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-135		(2-페닐-아제티딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-136		[(R)-2-(2,5-디플루오로-페닐)-피롤리딘-1-일]-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-137		(2-벤질-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논

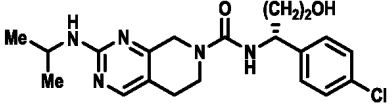
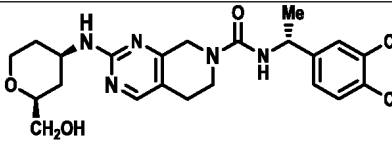
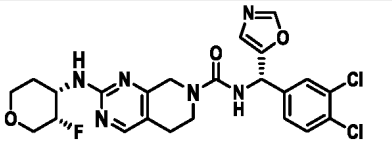
[0358]

I-138		(2-피리딘-3-일-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-139		[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]- (2-티아졸-2-일-피롤리딘-1-일)-메타논
I-140		(2-페닐-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-141		(2-페닐-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-142		(3-페닐-모르폴린-4-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논
I-143		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-피롤리딘-2-일-에틸]-아미드
I-144		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드
I-145		2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드

[0359]

I-146		2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-147		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드
I-148		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드
I-149		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
I-150		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드
I-151		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-152		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-클로로-4-플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-153		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-

[0360]

		디플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드
I-154		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드
I-155		N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-((2S,4R)-2-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드
I-156		N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드

[0361]

[0362]

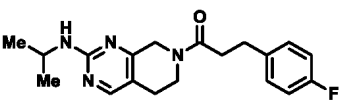

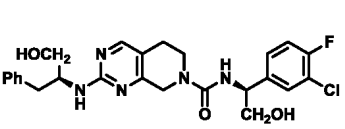
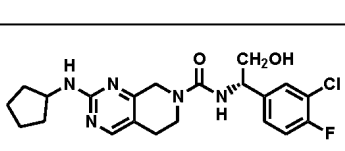
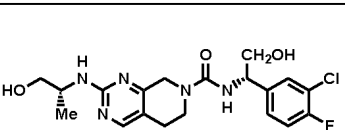
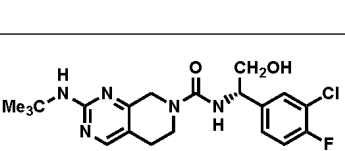
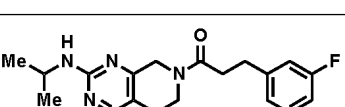
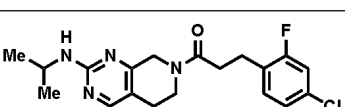
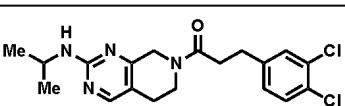
본 발명의 범위 내의 다른 대표적인 화합물은 표 II에 있다. 표 II의 화합물은 하기 실시예에 광범위하게 기재된 방법론을 이용하여 제조된다.

표 II			
	구조	명칭	MS
II-1		4-아미노-3-(4-클로로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-부탄-1-온	388.1
II-2		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	408.1
II-3		2-(2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀린-6-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	511.5
II-4		2-((S)-1-히드록시메틸-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	438.1
II-5		(S)-4-아미노-3-(4-클로로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-부탄-1-온	388.1
II-6		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (4-페닐-피페리딘-4-일)-아미드	395.2

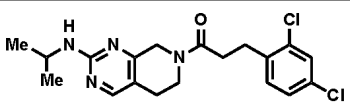
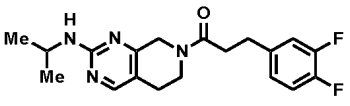
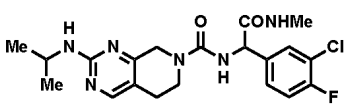
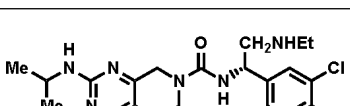
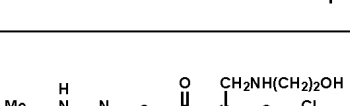
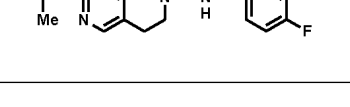
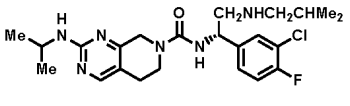
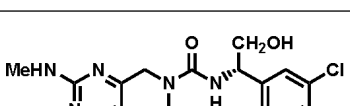
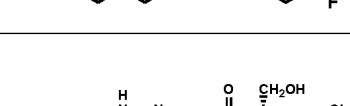
[0363]

II-7		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-2-아미노-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	407.0
II-8		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드	451.4
II-9		2-[2-(2-플루오로-페닐)-에틸아미노]-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	488.1
II-10		2-[2-(6-메틸-피리딘-2-일)-에틸아미노]-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	485.2
II-11		2-(2-피리딘-3-일-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	471.0
II-12		2-[2-(3-클로로-페닐)-에틸아미노]-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	504.1
II-13		2-(2-히드록시-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	410.1
II-14		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드	421.3

[0364]

II-15		3-(4-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	343.2
II-16		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피페리딘-4-일]-아미드	447.4
II-17		2-((S)-1-히드록시 메틸-2-페닐-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	500.6
II-18		2-시클로펜틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	434.1
II-19		2-((R)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	424.1
II-20		2-tert-부틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	422.1
II-21		3-(3-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	343.2
II-22		3-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	377.2
II-23		3-(3,4-디클로로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	393.4

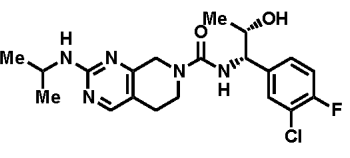
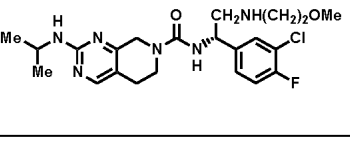
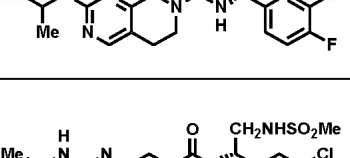
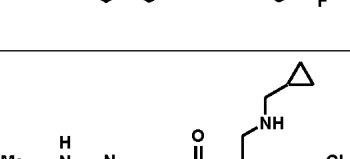
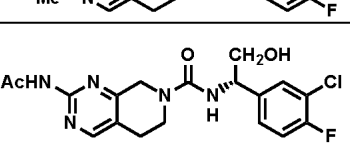
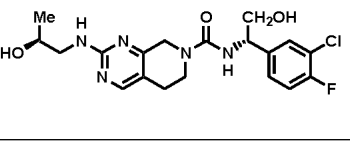
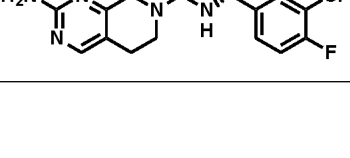

[0365]

II-24		3-(2,4-디클로로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	393.4
II-25		3-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-프로판-1-온	361.2
II-26		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-클로로-4-플루오로-페닐)-메틸카르바모일-메틸]-아미드	435.0
II-27		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-에틸아미노-에틸]-아미드	435.1
II-28		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸]-아미드	451.0
II-29		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-이소부틸아미노-에틸]-아미드	463.1
II-30		2-메틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	380.0
II-31		2-[2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸아미노]-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	518.1
II-32		2-이소부틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	422.1

[0366]

II-33		2-((S)-2-메톡시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	438.1
II-34		2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	461.0
II-35		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드	473.0
II-36		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	460.1
II-37		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-아미노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드	490.8
II-38		2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-아미노-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드	491.8
II-39		2-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메틸아미노-에틸]-아미드	474.0

[0367]

II-40		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드	422.4
II-41		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-메톡시-에틸아미노)-에틸]-아미드	465.1
II-42		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-2-아세틸아미노-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	449.0
II-43		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메탄술폰닐아미노-에틸]-아미드	485.1
II-44		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(시클로프로필메틸-아미노)-에틸]-아미드	461.0
II-45		2-아세틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	부 모 없 음
II-46		2-((S)-2-히드록시-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	424.0
II-47		2-아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	366.0

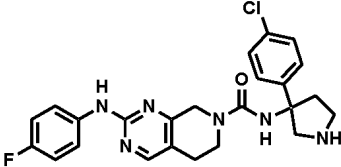
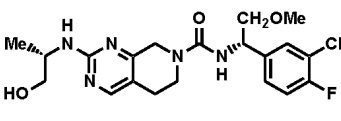
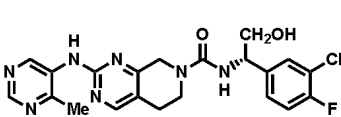
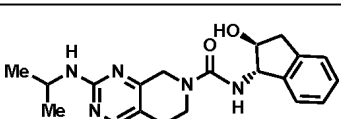
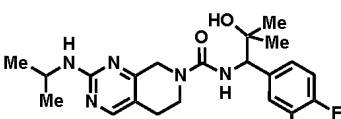
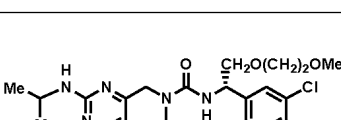
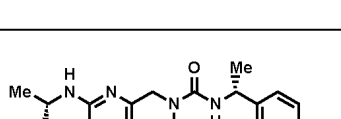
[0368]

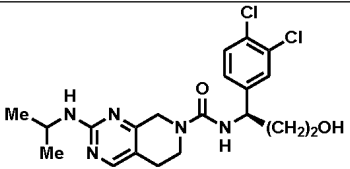
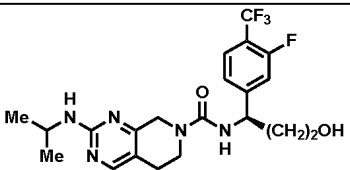
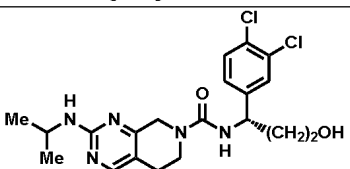
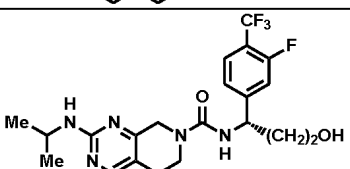
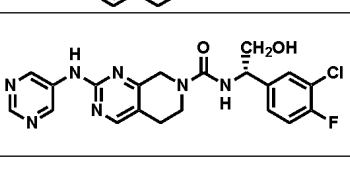
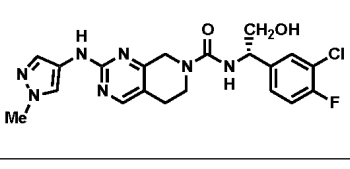
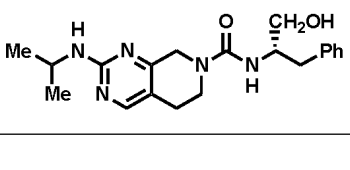
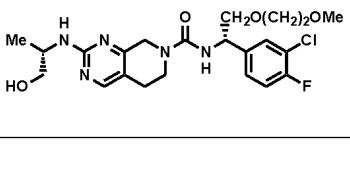
II-48		4-아미노-3-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-부탄-1-온	406.3
II-49		4-아미노-3-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-부탄-1-온	406.3
II-50		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(피리미딘-2-일아미노)-에틸]-아미드	485.0
II-51		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(피리미딘-4-일아미노)-에틸]-아미드	485.1
II-52		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드	474.5
II-53		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	447.4
II-54		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드	388.0
II-55		2-(2-메틸-피리딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	457.2

[0369]

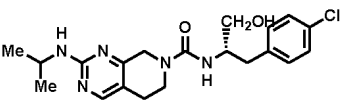
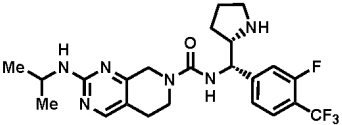
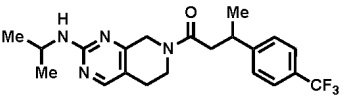
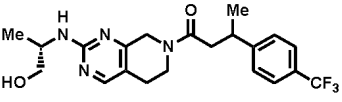
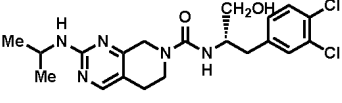
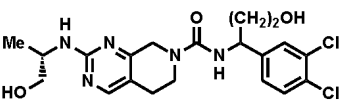
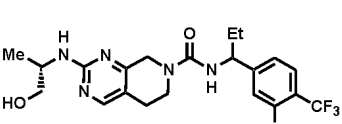
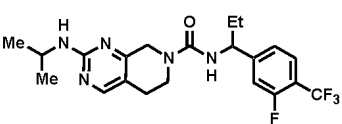
II-56		2-(4-클로로-피리딘-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	477.0
II-57		2-(2-메틸-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	457.0
II-58		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	502.2
II-59		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드	422.1
II-60		2-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	494.5
II-61		2-(4-클로로-3-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	494.5
II-62		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드	451.1
II-63		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸아미노-프로필]-아미드	451.1

[0370]

II-64		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-(4-클로로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	467.4
II-65		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드	438.0
II-66		2-(4-메틸-피리미딘-5-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	458.1
II-67		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((1S,2S)-2-히드록시-인단-1-일)-아미드	368.3
II-68		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-2-메틸-프로판]-아미드	436.1
II-69		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-(2-메톡시-에톡시)-에틸]-아미드	466.1
II-70		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드	442.5

II-71		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- 1-(3,4-디클로로-페닐)-3- 히드록시-프로필]-아미드	438.1
II-72		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- 1-(3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)-3- 히드록시-프로필]-아미드	456.2
II-73		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 1-(3,4-디클로로-페닐)-3- 히드록시-프로필]-아미드	438.1
II-74		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 1-(3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)-3- 히드록시-프로필]-아미드	456.2
II-75		2-(피리미딘-5-일아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)- 2-히드록시-에틸]-아미드	444.1
II-76		2-(1-메틸-1H-피라졸-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4- 플루오로-페닐)-2-히드록시- 에틸]-아미드	446.2
II-77		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 ((S)- 1-히드록시메틸-2-페닐-에틸)- 아미드	370.4
II-78		2-((S)-2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4- 플루오로-페닐)-2-(2-메톡시- 에톡시)-에틸]-아미드	482.2

[0372]

II-79		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 2-(4-클로로-페닐)-1- 히드록시메틸-에틸]-아미드	404.4
II-80		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- (3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)-(S)- 피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	481.1
II-81		1-(2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-일)-3-(4- 트리플루오로메틸-페닐)-부탄- 1-온	407.2
II-82		1-[2-(2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-3- (4-트리플루오로메틸-페닐)- 부탄-1-온	423.3
II-83		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 2-(3,4-디클로로-페닐)-1- 히드록시메틸-에틸]-아미드	438.5
II-84		2-(2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [1-(3,4-디클로로- 페닐)-3-히드록시-프로필]- 아미드	454.1
II-85		2-(2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [1-(3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)- 프로필]-아미드	456.2
II-86		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3- 플루오로-4-트리플루오로메틸- 페닐)-프로필]-아미드	440.2

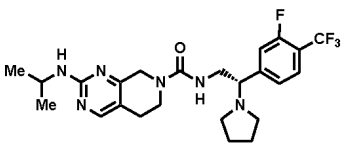
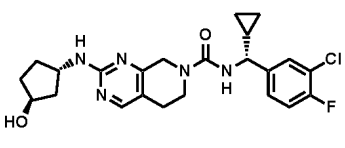
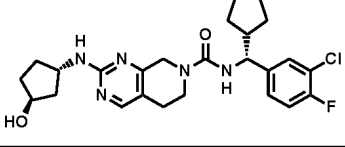
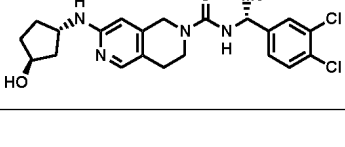
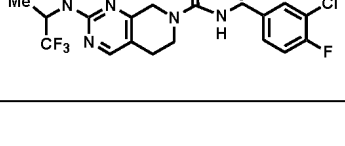
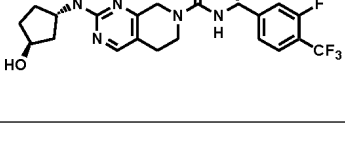
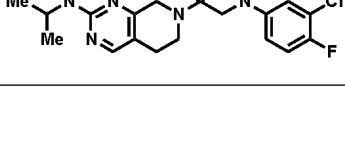
[0373]

II-87		7-이소프로필아미노-3,4- 디히드로-1H-[2,6]나프티리딘- 2-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로- 4-플루오로-페닐)-2-히드록시- 에틸]-아미드	407.1
II-88		7-(4-플루오로-페닐아미노)-3,4- 디히드로-1H-[2,6]나프티리딘- 2-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로- 4-플루오로-페닐)-2-히드록시- 에틸]-아미드	459.6
II-89		2-(3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [1- (3,4-디클로로-페닐)-3- 히드록시-프로필]-아미드	480.1
II-90		2-((1S,3S)-3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)- 2-히드록시-에틸]-아미드	450.2
II-91		2-((S)-1-히드록시메틸- 프로필아미노)-5,8-디히드로- 6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [1-(4-플루오로- 페닐)-1-메틸-에틸]-아미드	402.2
II-92		2-((1S,3S)-3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)- 2-에톡시-에틸]-아미드	478.2
II-93		2-((S)-2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4- 플루오로-페닐)-2- 이소프로폭시-에틸]-아미드	466.2
II-94		2-((S)-2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4- 플루오로-페닐)-2-에톡시- 에틸]-아미드	452.1

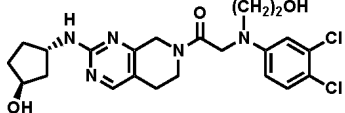
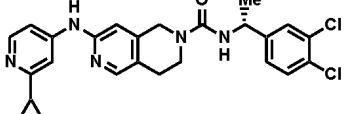
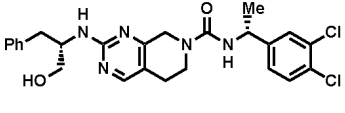
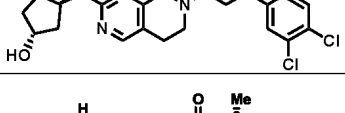
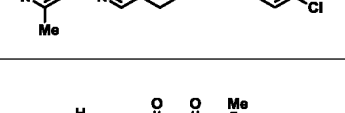
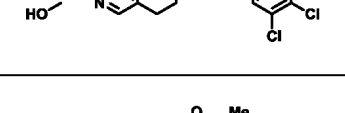
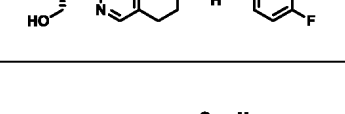
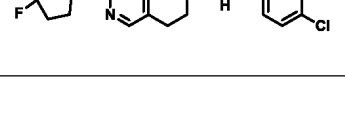
[0374]

II-95		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-이소프로폭시-에틸]-아미드	492.3
II-96		2-이소프로필아미노-8-옥소-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	461.2
II-97		3-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-[2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-헥산-1-온	469.3
II-98		3-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-헥산-1-온	453.3
II-99		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-2-일)-메틸]-아미드	506.1
II-100		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(6-메톡시-피리딘-2-일)-메틸]-아미드	519.0
II-101		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-2-피롤리딘-1-일-에틸]-아미드	495.2

[0375]

II-102		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- 2-(3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)-2- 피롤리딘-1-일-에틸]-아미드	4953 2
II-103		2-((1S,3S)-3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- (3-클로로-4-플루오로-페닐)- 시클로프로필-메틸]-아미드	460.1
II-104		2-((1S,3S)-3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- (3-클로로-4-플루오로-페닐)- 시클로펜탈-메틸]-아미드	4882
II-105		7-(3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-3,4- 디히드로-1H-[2,6]나프티리딘- 2-카르복실산 [1-(3,4-디클로로- 페닐)-에틸]-아미드	449.6
II-106		2-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [1-(3-클로로-4- 플루오로-페닐)-2-히드록시- 에틸]-아미드	462.4
II-107		2-((1S,3S)-3-히드록시- 시클로펜틸아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- 1-(3-플루오로-4- 트리플루오로메틸-페닐)-2- 메틸-프로필]-아미드	496.3
II-108		2-[3-(4-클로로-4-플루오로-페닐)- (2-히드록시-에틸)-아미노]-1- (2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-일)-에탄올	422.4

[0376]

II-109		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드	480.1
II-110		7-(2-시클로프로필-피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	484.2
II-111		2-((S)-1-히드록시메틸-2-페닐-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	500.6
II-112		3-(3,4-디클로로-페닐)-1-[2-(3-히드록시-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-부탄-1-온	449.2
II-113		7-(2-메틸-피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	456.1
II-114		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-8-옥소-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	N/A
II-115		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디플루오로-페닐)-에틸]-아미드	392.1
II-116		2-((S)-3,3-디플루오로-시클로펜틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	470.2

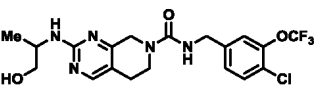
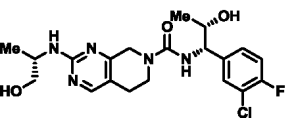
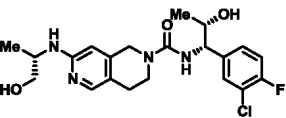
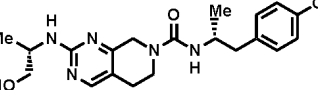
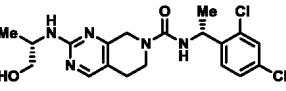
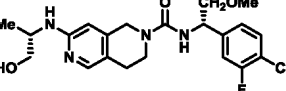
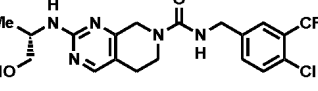
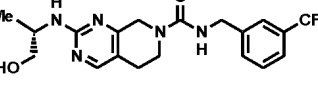
[0377]

II-117		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드	492.2
II-118		2-(2-에틸-2H-피라졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	460.1
II-119		2-(1-벤질-1H-피라졸-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	522.1
II-120		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4,5-트리플루오로-페닐)-에틸]-아미드	410.1
II-121		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	476.0
II-122		7-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	445.2
II-123		2-(3-히드록시-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드	518.1
II-124		7-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드	491.2

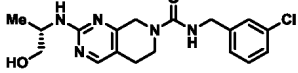
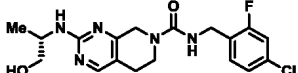
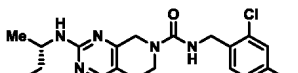
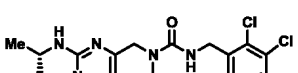
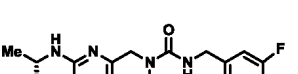
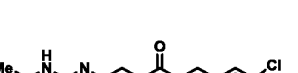
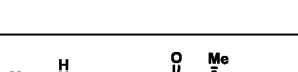
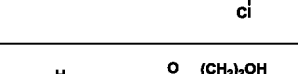
[0378]

II-125		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-프로필]-아미드	437.2
II-126		2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	458.1
II-127		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메틸-프로필]-아미드	452.1
II-128		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드	453.2
II-129		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드	494.2
II-130		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3,3,3-트리플루오로-프로필]-아미드	492.1
II-131		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드	453.2
II-132		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [2-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드	422.2

[0379]

II-133		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-3-트리플루오로메톡시-벤질아미드	460.2
II-134		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드	438.1
II-135		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-프로필]-아미드	437.2
II-136		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드	404.1
II-137		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(2,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	424.1
II-138		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-메톡시-에틸]-아미드	437.2
II-139		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-3-트리플루오로메틸-벤질아미드	444.1
II-140		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-트리플루오로메틸-벤질아미드	410.2

[0380]

II-141		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-벤질아미드	376.1
II-142		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-2-플루오로-벤질아미드	394.1
II-143		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 2,4-디클로로-벤질아미드	410.1
II-144		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 2,3-디클로로-벤질아미드	410.1
II-145		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-3-플루오로-벤질아미드	394.2
II-146		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-4-트리플루오로메톡시-벤질아미드	460.1
II-147		7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	407.5
II-148		7-이소프로필아미노-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드	437.1

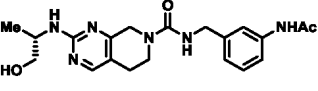
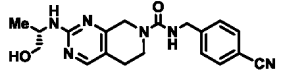
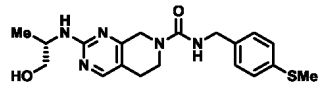
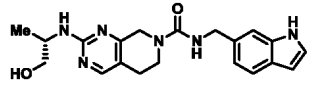
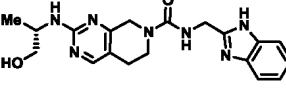
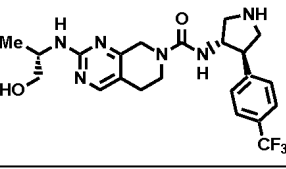
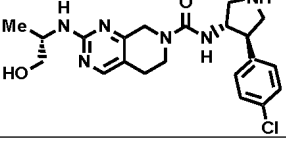
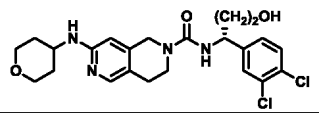
[0381]

II-149		2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	473.1
II-150		2-(1-메틸-6-옥소-1,6-디히드로-피리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드	491.2
II-151		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (벤조옥사졸-2-일메틸)-아미드	383.4
II-152		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (벤조티아졸-2-일메틸)-아미드	399.3
II-153		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메틸-프로필]-아미드	452.1
II-154		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	497.1
II-155		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	463.1
II-156		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-페닐-시클로프로필)-아미드	368.2

[0382]

II-157		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-페닐-시클로프로필)-아미드	352.1
II-158		8-플루오로-7-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	443.5
II-159		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-4-트리플루오로메틸-벤질아미드	444.1
II-160		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 2-클로로-4-트리플루오로메틸-벤질아미드	444.1
II-161		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-3-메틸-벤질아미드	390.2
II-162		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-트리플루오로메틸술팜닐-벤질아미드	442.2
II-163		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-4-메톡시-벤질아미드	406.1
II-164		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-클로로-4-메틸-벤질아미드	390.1
II-165		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-디플루오로메톡시-벤질아미드	408.2

[0383]

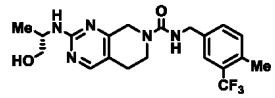
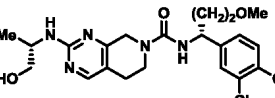
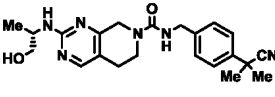
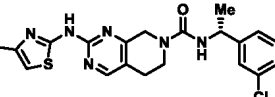
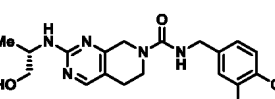
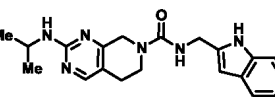
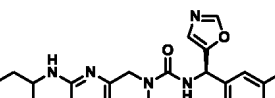
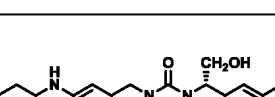
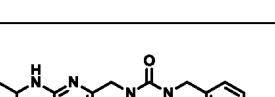
II-166		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-아세틸아미노-벤질아미드	399.2
II-167		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-시아노-벤질아미드	367.2
II-168		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-메틸술폰닐-벤질아미드	388.1
II-169		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드	381.1
II-170		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-벤조이미다졸-2-일메틸)-아미드	382.4
II-171		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	N/A ¹
II-172		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	N/A ¹
II-173		7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-히드록시-프로필]-아미드	479.2

[0384]

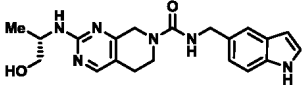
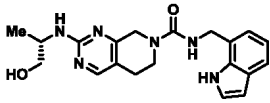
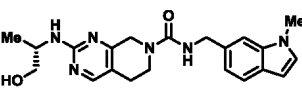
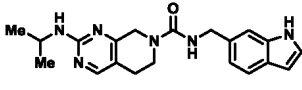
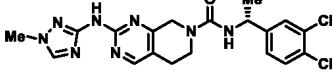
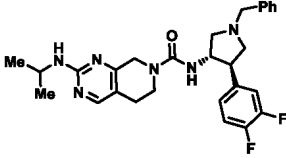
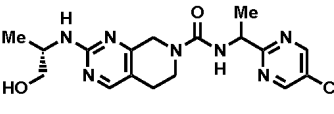
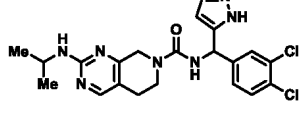
II-174		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	465.1 ₁
II-175		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디클로로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	449.2 ₁
II-176		7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	449.2
II-177		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]-아미드	380.3
II-178		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-벤조티아졸-2-일-에틸)-아미드	397.3
II-179		7-이소프로필아미노-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	423.5
II-180		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	417.2 ₁
II-181		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	449.2 ₁

II-182		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [1- 메틸-4-(4-트리플루오로메틸- 페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	463.2 1
II-183		7-이소프로필아미노-3,4- 디히드로-1H-[2,6]나프티리딘- 2-카르복실산 [4-(4- 트리플루오로메틸-페닐)- 피롤리딘-3-일]-아미드	448.2 1
II-184		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 (1- 벤조티아졸-2-일-에틸)-아미드	449.3
II-185		2-(1-메틸-1H-피라졸-3- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(R)-1-(3,4- 디클로로-페닐)-에틸]-아미드	446.1
II-186		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [1- (1H-벤조이미다졸-2-일)-에틸]- 아미드	432.3
II-187		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)- (4-클로로-3-플루오로-페닐)- 옥사졸-4-일-메틸]-아미드	445.3
II-188		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- (4-클로로-3-플루오로-페닐)- 옥사졸-4-일-메틸]-아미드	445.4
II-189		2-((S)-2-히드록시-1-메틸- 에틸아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 3-플루오로-4- 메톡시-벤질아미드	390.1

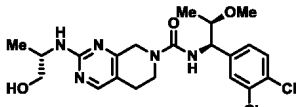
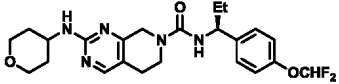
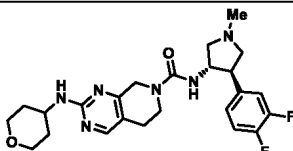
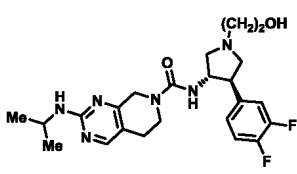
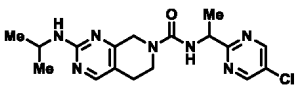
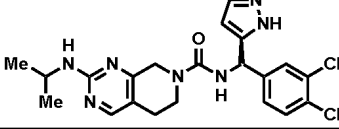
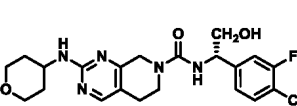
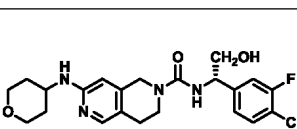
[0386]

II-190		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-메틸-3-트리플루오로메틸-벤질아미드	424.2
II-191		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메톡시-프로필]-아미드	4681
II-192		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-(시아노-디메틸-메틸)-벤질아미드	409.2
II-193		2-(4-메틸-티아졸-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	463.1
II-194		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-3-메톡시-벤질아미드	407.1
II-195		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-2-일메틸)-아미드	365.3
II-196		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3,4-디클로로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	505.5
II-197		7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	465.2
II-198		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-디플루오로메톡시-벤질아미드	434.2

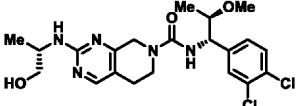
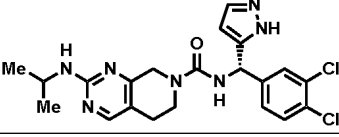
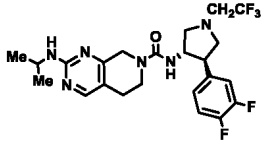
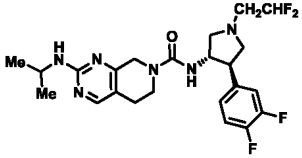
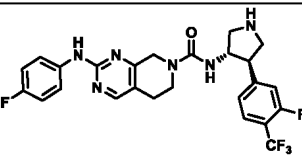
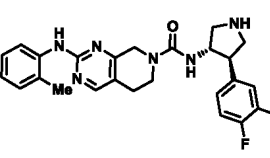
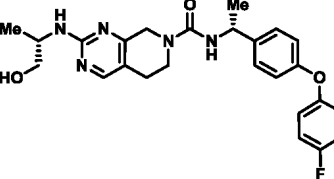
[0387]

II-199		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-5-일메틸)-아미드	381.1
II-200		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-7-일메틸)-아미드	381.1
II-201		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-메틸-1H-인돌-6-일메틸)-아미드	395.1
II-202		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드	365.1
II-203		2-(1-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	447.1
II-204		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-1-벤질-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	507.3
II-205		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-에틸]-아미드	392.0
II-206		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	462.3

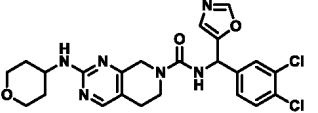
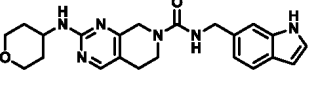
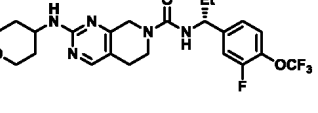
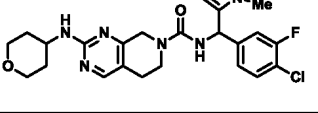
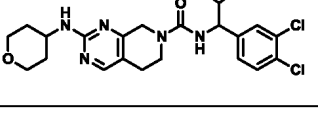
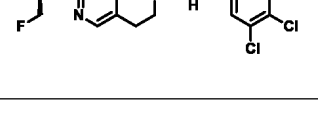
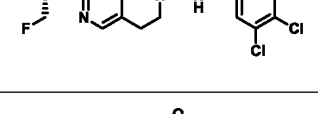
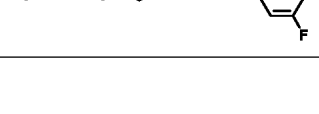
[0388]

II-207		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1R,2R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-프로필]-아미드	468.1
II-208		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	462.2
II-209		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	MS 없음
II-210		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(2-히드록시-에틸)-피롤리딘-3-일]-아미드	461.2
II-211		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(5-클로로-피리미딘-2-일)-에틸]-아미드	376.0
II-212		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	462.3
II-213		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	450.3
II-214		7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	449.6

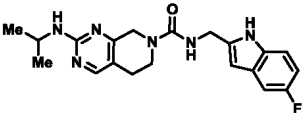
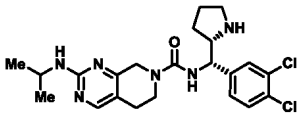
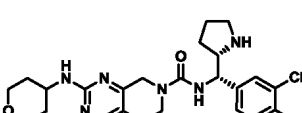
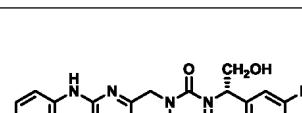
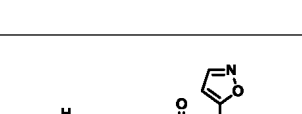
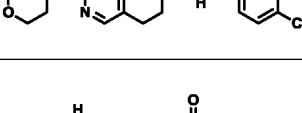
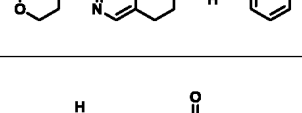
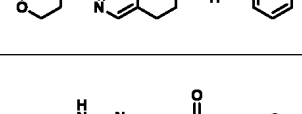
[0389]

II-215		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(1S,2R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-메톡시-프로필]-아미드	468.2
II-216		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	462.3
II-217		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피롤리딘-3-일]-아미드	499.2
II-218		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-1-(2,2-디플루오로-에틸)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	481.1
II-219		2-(4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	519.1
II-220		2-o-톨릴아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	465.1
II-221		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 {(R)-1-[4-(4-플루오로-페녹시)-페닐]-에틸}-아미드	466.1

[0390]

II-222		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	505.5
II-223		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1H-인돌-6-일메틸)-아미드	407.1
II-224		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	498.2
II-225		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	501.4
II-226		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3,4-디클로로-페닐)-(2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	504.4
II-227		2-((R)-2-플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	442.1
II-228		2-((S)-2-플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	442.3
II-229		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (5-플루오로-1H-인돌-2-일메틸)-아미드	425.1

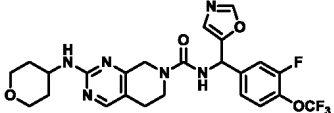
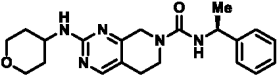
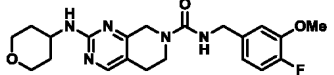
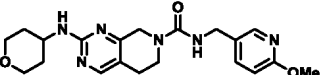
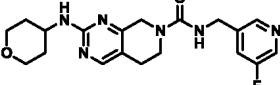
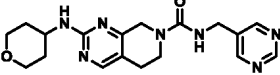
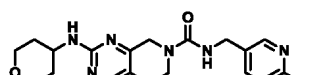
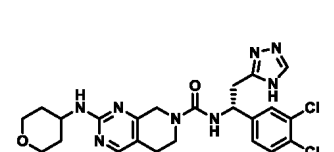
[0391]

II-230		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 (5- 플루오로-1H-인돌-2-일메틸)- 아미드	383.1
II-231		2-이소프로필아미노-5,8- 디히드로-6H-피리도[3,4- d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)- (3,4-디클로로-페닐)-(S)- 피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	463.1
II-232		2-(테트라히드로-피란-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-(3,4-디클로로- 페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]- 아미드	505.1
II-233		2-(4-플루오로-2-메틸- 페닐아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3- 플루오로-페닐)-2-히드록시- 에틸]-아미드	474.1
II-234		2-(테트라히드로-피란-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 [(4-클로로-3- 플루오로-페닐)-이속사졸-5-일- 메틸]-아미드	487.2
II-235		2-(테트라히드로-피란-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 (피리딘-3-일메틸)- 아미드	369.1
II-236		2-(테트라히드로-피란-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 (피리딘-2-일메틸)- 아미드	369.2
II-237		2-(테트라히드로-피란-4- 일아미노)-5,8-디히드로-6H- 피리도[3,4-d]피리미딘-7- 카르복실산 (옥사졸-5-일메틸)- 아미드	359.1

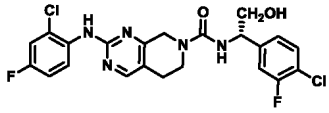
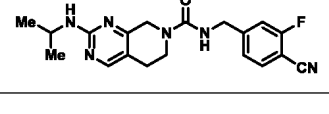
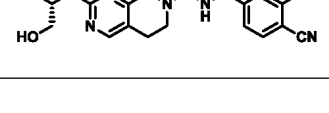
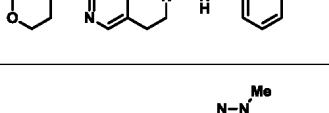
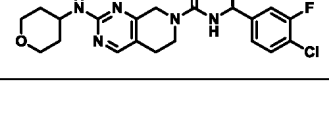
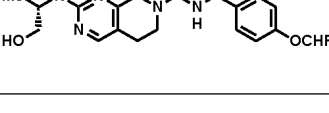
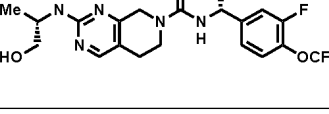
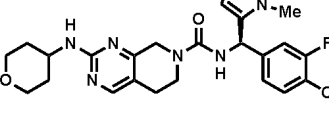
[0392]

II-238		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-시아노-3-플루오로-벤질아미드	411.2
II-239		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드	369.1
II-240		2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	465.1
II-241		2-o-톨릴아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	456.1
II-242		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	487.1
II-243		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 벤질아미드	350.6
II-244		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	487.1
II-245		2-(2-클로로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	476.2

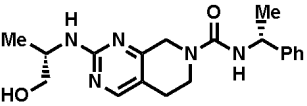
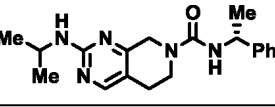
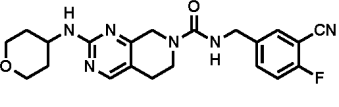
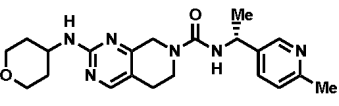
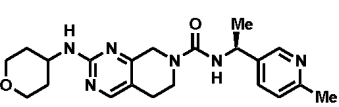
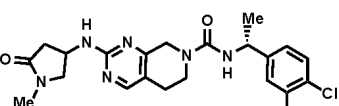
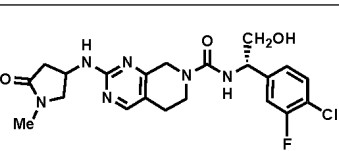
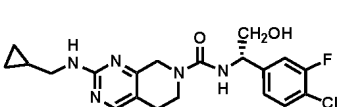
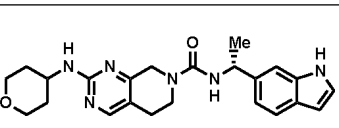
[0393]

II-246		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	537.1
II-247		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((S)-1-페닐-에틸)-아미드	382.2
II-248		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-플루오로-3-메톡시-벤질아미드	416.2
II-249		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-아미드	399.2
II-250		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (5-플루오로-피리딘-3-일메틸)-아미드	387.1
II-251		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (피리미딘-5-일메틸)-아미드	370.2
II-252		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일메틸)-아미드	437.2
II-253		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-2-(4H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-에틸]-아미드	517.0

[0394]

II-254		2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	494.0
II-255		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-시아노-3-플루오로-벤질아미드	369.1
II-256		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-시아노-3-플루오로-벤질아미드	385.1
II-257		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (6-메톡시-피리딘-2-일메틸)-아미드	399.2
II-258		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	499.9
II-259		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	436.2
II-260		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	472.2
II-261		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	500.2

[0395]

II-262		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-페닐-에틸)-아미드	356.1
II-263		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-페닐-에틸)-아미드	340.2
II-264		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-시아노-4-플루오로-벤질아미드	411.1
II-265		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(6-메틸-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	397.2
II-266		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(6-메틸-피리딘-3-일)-에틸]-아미드	397.2
II-267		2-(1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	447.0
II-268		2-(1-메틸-5-옥소-피롤리딘-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	463.0
II-269		2-(시클로프로필메틸-아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	420.2
II-270		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(1H-인돌-6-일)-에틸]-아미드	421.2

[0396]

II-271		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(1H-인돌-6-일)-에틸]-아미드	421.2
II-272		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-페닐-프로필)-아미드	370.2
II-273		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	374.1
II-274		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	374.1
II-275		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 3-시아노-벤질아미드	367.1
II-276		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 시클로헥실메틸-아미드	348.2
II-277		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-시클로헥실-에틸)-아미드	362.2
II-278		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸]-아미드	500.0
II-279		2-(시클로프로필메틸-아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	404.2

[0397]

II-280		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	400.2
II-281		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	475.0
II-282		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	414.2
II-283		2-(5-클로로-피라진-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	478.1
II-284		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	474.1
II-285		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-옥사졸-5-일-메틸]-아미드	537.2
II-286		7-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-3,4-디히드로-1H-[2,6]나프티리딘-2-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	474.3
II-287		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드	505.3 ₁

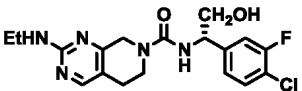
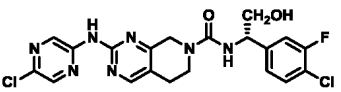
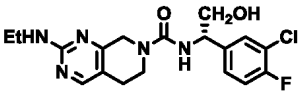
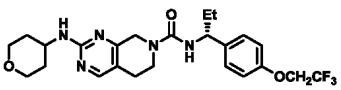
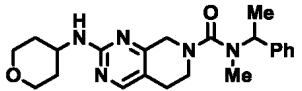
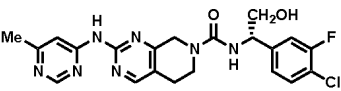
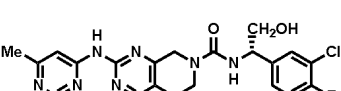
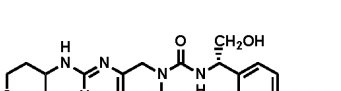
[0398]

II-288		(2-피리딘-2-일-피롤리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논	409.0
II-289		2-(4-플루오로-2-메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	499.1
II-290		2-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	553.1
II-291		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-옥사졸-5-일)-메틸]-아미드	501.0
II-292		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피페리딘-2-일-메틸]-아미드	503.3
II-293		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드	547.3
II-294		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피페리딘-2-일-메틸]-아미드	461.2

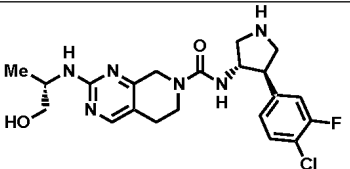
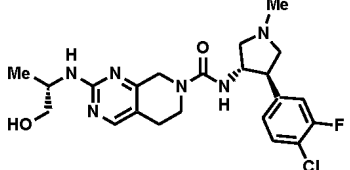
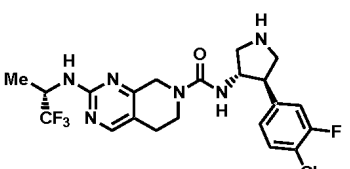
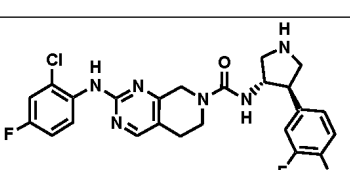
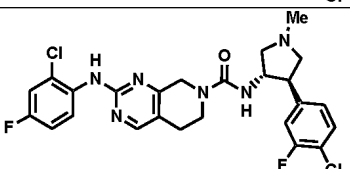
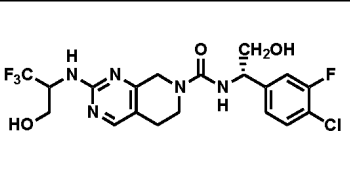
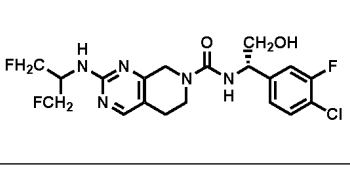
[0399]

II-295		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드	475.3
II-296		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-클로로-4-플루오로-페닐)-피페리딘-4-일-메틸]-아미드	503.3
II-297		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-모르폴린-2-일-메틸]-아미드	505.3 ₁
II-298		2-(5-클로로-피라진-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	478.1
II-299		3-{1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐]-피롤리딘-2-일}-벤조니트릴	433.3
II-300		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-(R)-피페리딘-2-일-에틸]-아미드	491.3
II-301		2-((R)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	487.1

[0400]

II-302		2-에틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	394.2
II-303		2-(5-클로로-피라진-2-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	478.1
II-304		2-에틸아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	393.8
II-305		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 {(R)-1-[4-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-페닐]-프로필}-아미드	494.1
II-306		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-(1-페닐-에틸)-아미드	396.2
II-307		2-(6-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	500.1
II-308		2-(6-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	458.1
II-309		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	464.1

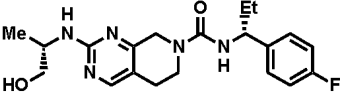
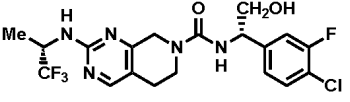
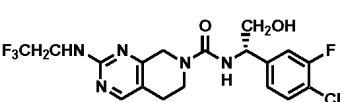
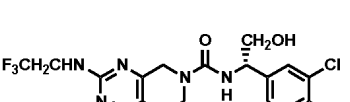
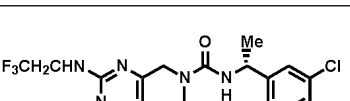
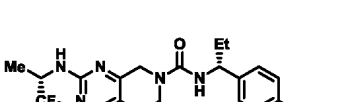
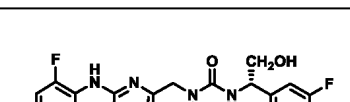
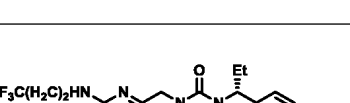
[0401]

II-310		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	450.3
II-311		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	463.1
II-312		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	486.9
II-313		2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	N/A
II-314		2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	N/A
II-315		2-(2,2,2-트리플루오로-1-히드록시메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	478.0
II-316		2-(2-플루오로-1-플루오로메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	N/A

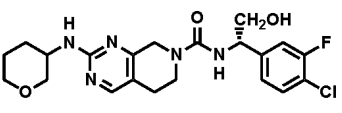
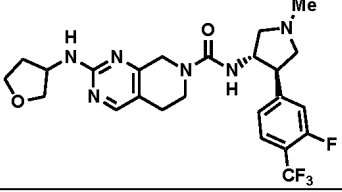
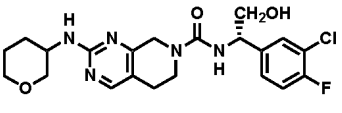
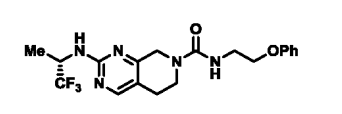
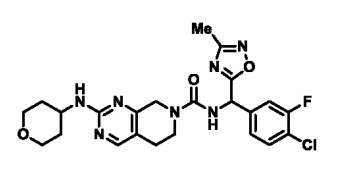
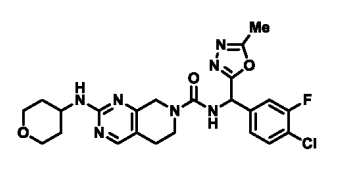
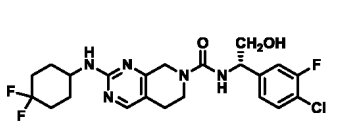
[0402]

II-317		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-옥사졸-5-일)-메틸]-아미드	501.1
II-318		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(2-메틸-옥사졸-5-일)-메틸]-아미드	501.2
II-319		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 ((R)-1-시클로헥실-에틸)-아미드	388.2
II-320		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-플루오로-벤질아미드	386.1
II-321		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-클로로-벤질아미드	402.1
II-322		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 4-트리플루오로메틸-벤질아미드	436.1
II-323		2-(테트라히드로-푸란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	458.1
II-324		2-(테트라히드로-푸란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	436.2

[0403]

II-325		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	388.2
II-326		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	162.1
II-327		2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	448.2
II-328		2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	448.1
II-329		2-(2,2,2-트리플루오로-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	449.0
II-330		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	474.1
II-331		2-(4-시아노-2-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	MS 없음
II-332		2-(3,3,3-트리플루오로-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	474.2

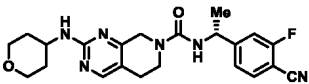
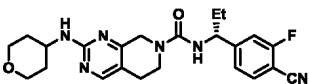
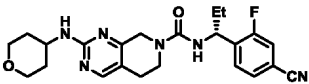
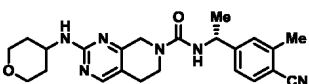
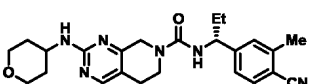
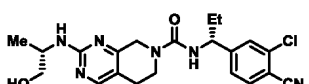
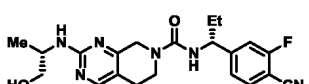
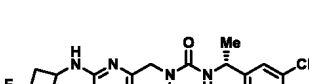
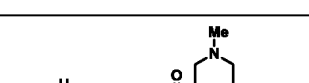
[0404]

II-333		2-(테트라히드로-피란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	450.2
II-334		2-(테트라히드로-푸란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	509.3
II-335		2-(테트라히드로-피란-3-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	451.1
II-336		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-페녹시-에틸)-아미드	410.1
II-337		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(3-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-메틸]-아미드	502.2
II-338		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-메틸]-아미드	502.0
II-339		2-(4,4-디플루오로-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	484.2

[0405]

II-340		2-(4,4-디플루오로-시클로헥실아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	484.2
II-341		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-1-시아노메틸-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	498.1
II-342		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디플루오로-페닐)-프로필]-아미드	406.2
II-343		2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	458.2
II-344		2-(2-메틸-피리미딘-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	458.2
II-345		2-(2-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	533.0
II-346		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-시아노-페닐)-에틸]-아미드	441.1
II-347		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-시아노-페닐)-프로필]-아미드	455.1

[0406]

II-348		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드	425.2
II-349		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	439.2
II-350		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-2-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	439.2
II-351		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-메틸-페닐)-에틸]-아미드	421.2
II-352		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-메틸-페닐)-프로필]-아미드	435.2
II-353		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-시아노-페닐)-프로필]-아미드	429.1
II-354		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	413.2
II-355		2-(3,3-디플루오로-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	456.1
II-356		2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디클로로-페닐)-1-메틸-피페리딘-4-일]-아미드	N/A

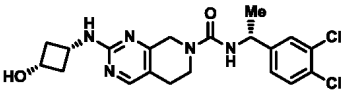
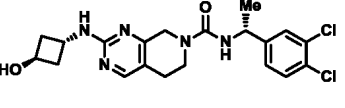
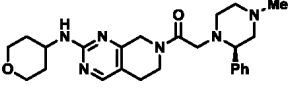
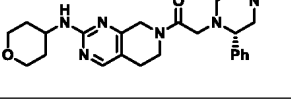
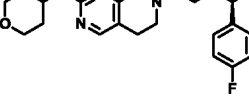
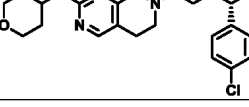
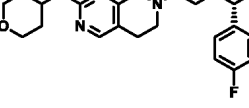
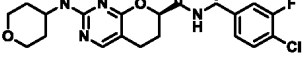
[0407]

II-357		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	434.0
II-358		2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	418.2
II-359		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-메틸]-아미드	488.1
II-360		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-[1,3,4]옥사디아졸-2-일-메틸]-아미드	488.1
II-361		2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	464.1
II-362		2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	464.2
II-363		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	471.1

[0408]

II-364		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	485.3
II-365		2-(3,3-디플루오로-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	456.2
II-366		2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	464.2
II-367		2-(3,3-디플루오로-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	456.2
II-368		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [3-(3-클로로-4-시아노-페닐)-1H-피라졸-4-일]-아미드	479.1
II-369		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-플루오로-페녹시)-테트라히드로-푸란-3-일]-아미드	458.4
II-370		2-(3-히드록시-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	436.1

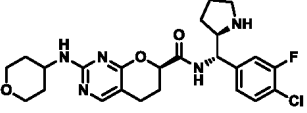
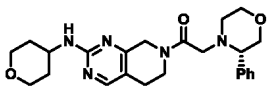
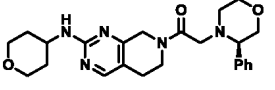
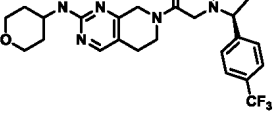
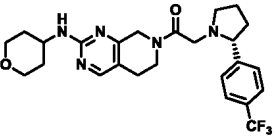
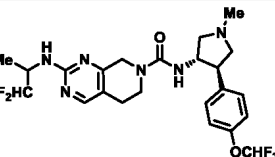
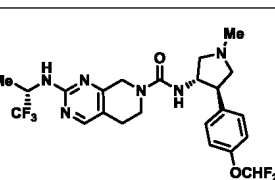
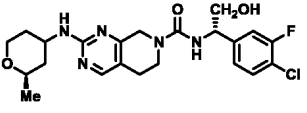
[0409]

II-371		2-((1S,3S)-3-히드록시-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	436.1
II-372		2-((1R,3R)-3-히드록시-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	436.1
II-373		2-(4-메틸-2-페닐-피페라진-1-일)-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	451.2
II-374		2-(4-메틸-2-페닐-피페라진-1-일)-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	451.2
II-375		2-[2-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	454.1
II-376		2-[2-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	471.1
II-377		2-[2-(4-플루오로-페닐)-피페리딘-1-일]-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	454.0
II-378		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	449.0

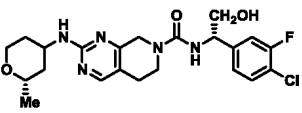
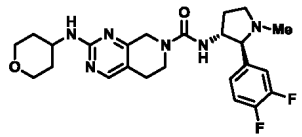
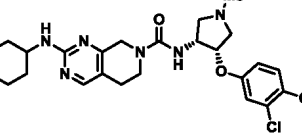
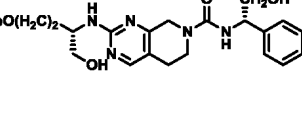
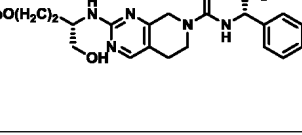
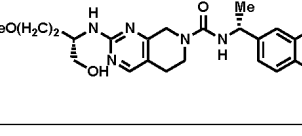
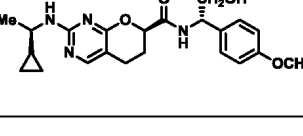
[0410]

II-379		2-(2,2-디메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	478.3
II-380		2-(3-히드록시-시클로부틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	436.1
II-381		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	499.0
II-382		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	465.0
II-383		2-(2-플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	464.8
II-384		2-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	482.9
II-385		2-(2,2-디메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	478.3

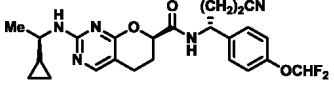
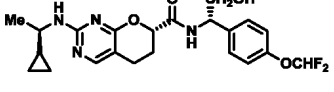
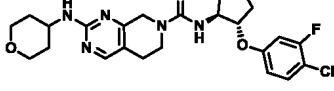
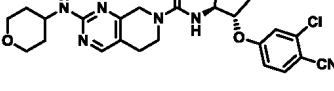
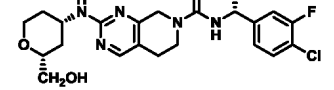
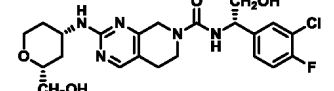
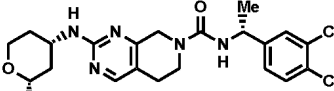
[0411]

II-386		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-(R)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	490.0
II-387		2-((S)-3-페닐-모르폴린-4-일)-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	438.1
II-388		2-((R)-3-페닐-모르폴린-4-일)-1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-에타논	438.1
II-389		1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-2-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-1-일]-에타논	490.1
II-390		1-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-2-[2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피롤리딘-1-일]-에타논	490.1
II-391		2-(2,2-디플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-디플루오로메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	496.9
II-392		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-디플루오로메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	515.0
II-393		2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	464.2

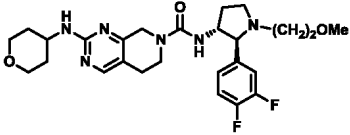
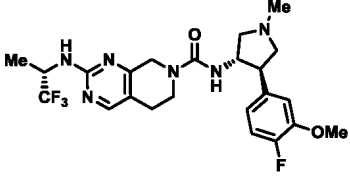
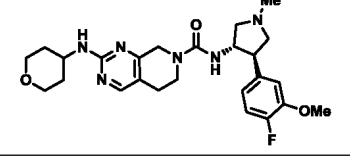
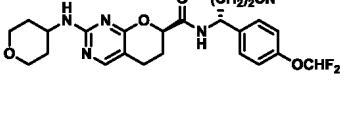
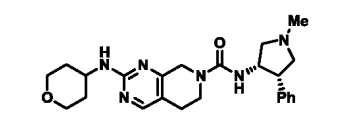
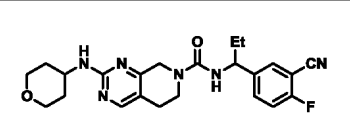
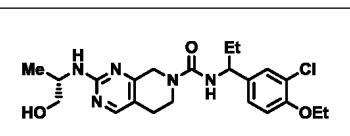
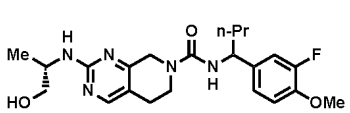
[0412]

II-394		2-(2-메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	464.2
II-395		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	473.2
II-396		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	512.3
II-397		2-((S)-1-히드록시메틸-3-메톡시-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	468.2
II-398		2-((S)-1-히드록시메틸-3-메톡시-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	468.0
II-399		2-((S)-1-히드록시메틸-3-메톡시-프로필아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	468.1
II-400		(R)-2-((R)-1-시클로프로필-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	N/A

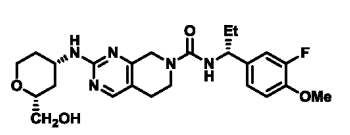
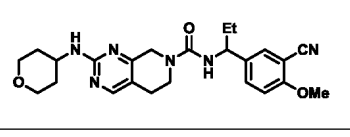
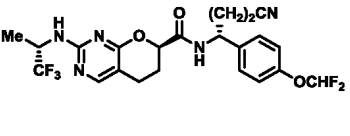
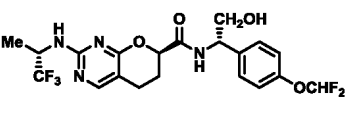
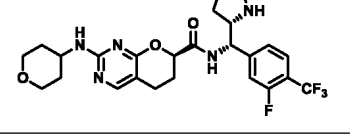
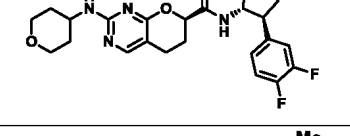
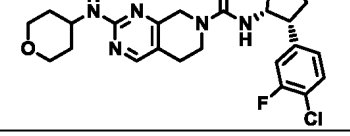
[0413]

II-401		(R)-2-((R)-1-시클로프로필-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	472.0
II-402		(S)-2-((R)-1-시클로프로필-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	449.0
II-403		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-피롤리딘-3-일]-아미드	491.3
II-404		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-클로로-4-시아노-페녹시)-피롤리딘-3-일]-아미드	498.2
II-405		2-(2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	480.2
II-406		2-(2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	480.1
II-407		2-(2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드	480.0

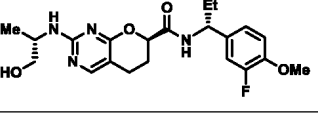
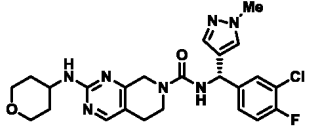
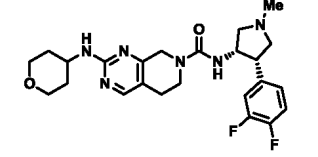
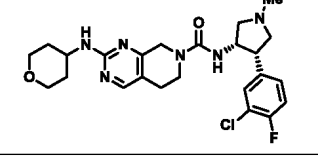
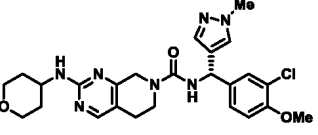
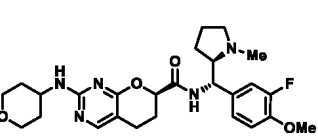
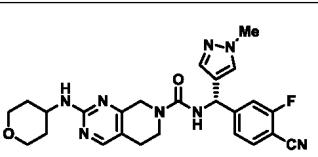
[0414]

II-408		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-(2-메톡시-에틸)-피롤리딘-3-일]-아미드	517.3
II-409		2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	497.1
II-410		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	485.1
II-411		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	488.0
II-412		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (1-메틸-4-페닐-피롤리딘-3-일)-아미드	437.3
II-413		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-시아노-4-플루오로-페닐)-프로필]-아미드	439.0
II-414		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-클로로-4-에톡시-페닐)-프로필]-아미드	448.0
II-415		2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-부틸]-아미드	432.2

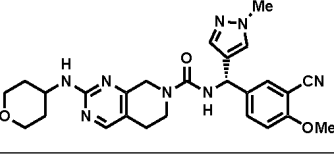
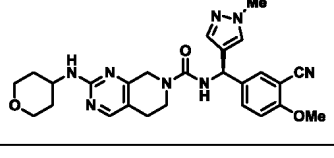
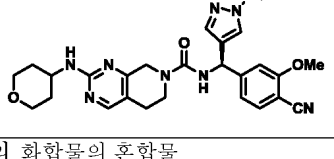
[0415]

II-416		2-(2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	474.2
II-417		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [1-(3-시아노-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	451.0
II-418		(R)-2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-3-시아노-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-프로필]-아미드	500.2
II-419		(R)-2-((S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-1-(4-디플루오로메톡시-페닐)-2-히드록시-에틸]-아미드	477.1
II-420		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-(S)-피롤리딘-2-일-메틸]-아미드	524.2
II-421		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3S,4R)-4-(3,4-디플루오로-페닐)-피롤리딘-3-일]-아미드	460.2
II-422		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	489.2

[0416]

II-423		(R)-2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-프로필]-아미드	419.2
II-424		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	500.2
II-425		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3,4-디플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	473.3
II-426		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드	489.2
II-427		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-클로로-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	512.3
II-428		(R)-2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 [(S)-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-((R)-1-메틸-피롤리딘-2-일)-메틸]-아미드	500.3
II-429		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(4-시아노-3-플루오로-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	491.2

[0417]

II-430		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-시아노-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	503.3
II-431		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(3-시아노-4-메톡시-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	503.2
II-432		2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-(3-클로로-4-시아노-페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸]-아미드	507.3
1. 2종의 화합물의 혼합물			

[0418]

[0419]

본 발명의 화합물은 예시된 합성 반응식 및 하기 기재된 실시예에 도시된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들 화합물을 제조할 때 사용되는 출발 물질 및 시약은 일반적으로 상업적 공급업체, 예컨대 알드리치 케미칼

컴파니로부터 입수가가능하거나 또는 참조문헌, 예컨대 문헌 [Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost and I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky and C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; 및 Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40]에 열거된 절차에 따라 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조된다. 하기 합성 반응식은 단지 본 발명의 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법을 예시한 것으로, 이들 합성 반응식에 대해 다양한 변형이 이루어질 수 있으며, 당업자에게 본원에 포함된 개시내용을 참고하도록 제안될 것이다.

- [0420] 합성 반응식의 출발 물질 및 중간체는 원하는 경우에 통상의 기술을 이용하여 단리 및 정제될 수 있다. 전형적으로, 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 수반한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 정상상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 장치; 소규모 분석; 모사 이동층 (SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래쉬 크로마토그래피 기술을 포함하는 임의의 수많은 방법을 수반할 수 있다. 이러한 물질은 물리적 상수 및 스펙트럼 데이터를 포함하는 종래의 수단을 이용하여 특성화될 수 있다.
- [0421] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 기재된 반응은 바람직하게는 불활성 분위기 하에 대기압에서 약 -78℃ 내지 약 150℃, 보다 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 125℃, 가장 바람직하고 편리하게는 약 실온 (또는 주위 온도), 예를 들어 약 20℃의 반응 온도에서 수행된다.
- [0422] 본 발명의 화합물의 제조 방법에서, 반응 생성물을 서로로부터 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각각의 단계 또는 일련의 단계의 목적 생성물은 당업계 통상의 기술에 의해 목적하는 정도의 균질성을 갖도록 분리 및/또는 정제 (이하, 분리)된다.
- [0423] 적절한 분리 방법의 선택은 관련되는 물질의 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 증류 및 승화시의 비점 및 분자량, 크로마토그래피에서 극성 관능기의 존재 또는 부재, 다상 추출의 경우에 산성 및 염기성 매질에서 물질의 안정성 등이 있다. 당업자는 목적하는 분리를 달성할 가능성이 가장 높은 기술을 적용할 것이다.
- [0424] 부분입체이성질체 혼합물은 당업자에게 널리 공지된 방법, 예컨대 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 그의 물리적 화학적 차이에 기초하여 개별 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄 보조제, 예컨대 키랄 알콜 또는 모셔(Mosher) 산 클로라이드)을 사용한 반응에 의해 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고, 개별 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시킴으로써 분리할 수 있다. 거울상이성질체는 또한 키랄 HPLC 칼럼을 이용하여 분리될 수 있다.
- [0425] 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 단일 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분할제를 사용한 부분입체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분할하여 수득될 수 있다 (문헌 [Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 1975 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄 화합물을 이용하여 이온성 부분입체이성질체 염을 형성하고, 분별 결정화 또는 다른 방법으로 분리하는 방법, (2) 키랄 유도체화 시약을 사용하여 부분입체이성질체 화합물을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 순수한 입체이성질체로 전환시키는 방법, 및 (3) 실질적으로 순수한 또는 풍부화된 입체이성질체를 키랄 조건 하에 직접 분리하는 방법을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해 분리 및 단리될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1993] 참조).
- [0426] 방법 (1) 하에, 부분입체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물, 예컨대 카르복실산 및 술폰산과 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 부분입체이성질체 염을 유도하여 분별 결정화 또는 이온 크로마토그래피에 의해 분리할 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.
- [0427] 대안적으로, 방법 (2)에 의해, 분할하고자 하는 물질은 키랄 화합물의 한 거울상이성질체와 반응하여 부분입체

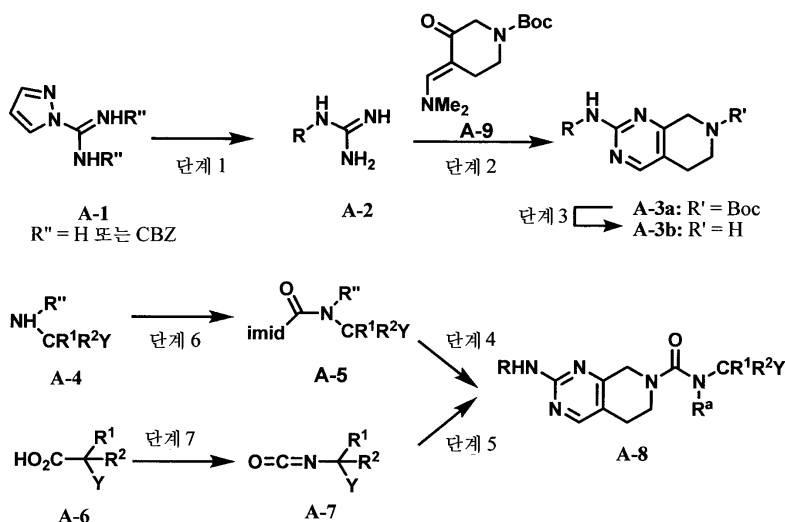
이성질체 쌍을 형성한다 (문헌 [E. Eliel and S. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322]). 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시켜 부분입체이성질체 화합물을 형성한 후, 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수한 또는 풍부화된 거울상이성질체를 수득할 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 라세미 혼합물의 키랄 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 염기 존재 하의 (-) 멘틸 클로로포르메이트, 또는 모셔 에스테르, α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트 (문헌 [Jacob III. J. Org. Chem., 1982 47:4165])를 제조하고, 2종의 회전장애이성질체형 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대하여 ¹H NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 정상 및 역상 크로마토그래피 및 이후 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법을 수행하여 분리 및 단리될 수 있다 (WO 96/15111). 방법 (3)에 의해, 2종의 거울상이성질체의 라세미 혼합물은 키랄 고정상을 이용하는 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다 (문헌 ["Chiral Liquid Chromatography" 1989 W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., 1990 513:375-378]). 풍부화된 또는 정제된 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예를 들어 광학 회전 및 원편광 이색성에 의해 구별할 수 있다.

[0428] 라세미 혼합물은 공용매로서 0.1% TFA를 함유하는 MeOH 또는 IPA를 이용하는 5 μm AS-H SFC 21.2 x 250 mm 칼럼 또는 AD-H SFC 칼럼을 이용하는 메틀러 톨레도(Mettler Toledo) MG II 크로마토그래프를 이용하는 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분리한다. 전형적인 조건은 50g/분의 유량, 40℃의 칼럼 온도를 포함한다. 진행 시간은 전형적으로 5 내지 10분이다.

[0429] 하기 반응식의 일부 화합물은 일반화된 치환기를 사용하여 도시하나; 당업자는 R 기의 성질이 본 발명에서 고려되는 다양한 화합물을 수득하도록 달라질 수 있다는 것을 바로 알 것이다. 또한, 반응 조건은 예시적이고, 대안적 조건이 널리 공지되어 있다. 하기 실시예에서의 반응 순서는 특허청구범위에 열거된 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0430] 본 발명의 화합물은 반응식 A에 도시된 일반적 절차에 의해 제조된다. 필요한 5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 단편 A-3b는 치환된 구아니딘 및 tert-부틸 4-((디메틸아미노)메틸렌)-3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 (A-9) (tert-부틸 3-옥소-피페리딘-1-카복실레이트 (CASRN 98977-36-7) 및 tert-부톡시-N,N,N',N'-테트라메틸메탄디아민 (CASRN 5815-08-7)의 축합에 의해 제조됨)의 축합에 의해 제조된다. 본 발명의 화합물의 2-위치는 전형적으로 2급 아민에 의해 치환되고, N-치환된 구아니딘의 준비된 이용가능성은 본 발명에서 고려되는 치환기를 혼입시키는데 있어 융통성을 제공한다. A-2의 합성은 1H-피라졸-1-카복시이미드아미데이트 히드로클로라이드 (A-1, R" = H) 또는 상응하는 비스-CBZ 유도체 (A-1; R" = CBZ)를 1급 아민으로 처리함으로써 용이하게 달성된다. 1급 아민의 구조적으로 다양한 집합체는 상업적 공급원으로부터 또는 2-위치에서의 치환을 광범위하게 허용하는 문헌의 제법에 의해 용이하게 입수가능하다. A-2 및 A-9의 축합 후에, Boc 보호기는 표준 프로토콜을 이용하여 산성 조건 하에 제거되어 5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 유도체 (A-3b)를 제공한다.

[0431] <반응식 A>



[0432]

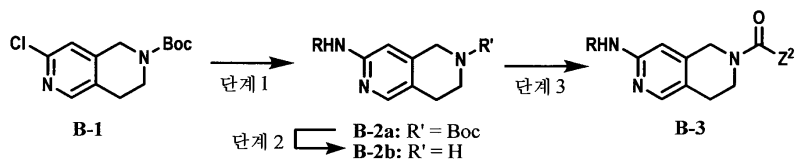
[0433] 우레아 (A-3, $R' = C(=O)NR^aCR^1R^2Y$)를 제공하는 피페리딘의 아실화는 1급 또는 2급 아민 (A-4)을 CDI로 처리하여 N-치환된 1H-피라졸-1-카르복시아미드 (A-5)를 제공함으로써 달성될 수 있고, 이는 이후에 A-3b로 처리되어 우레아 A-8을 제공한다. 활성화된 아실화제를 제조하는 대안적 경로는 적절하게 치환된 카르복실산 A-6을 DPPA로 상응하는 아실 아지드로 전환시키는 것이고, 이는 이후에 쿠르티우스(Curtius) 재배열에 의해 이소시아네이트 A-7로 전환될 수 있다. 반응성 이소시아네이트는 A-3b와 용이하게 반응하여 A-8을 제공할 것이다. (문헌 [K. Ninomiya et al. Tetrahedron 1974 30:2151; V. V. Sureshbabu et al. Tetrahedron Lett. 2008 49:1408]).

[0434] 우레아 (A-3, $R' = C(=O)CH_2CR^1R^2Y$) 대신에 아마이드인 본 발명의 범위 내의 화합물은 펩티드 합성을 위해 개발되고 광범위하게 사용되는 활성화 카르복실산 유도체를 사용하여 제조될 수 있다.

[0435] 활성화 카르복실산은 용매, 예컨대 DMF, DCM, THF 중에서, 공용매로서의 물의 존재 또는 부재 하에, 0°C 내지 60°C의 온도에서, 일반적으로 염기, 예컨대 Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, K_2CO_3 , DIPEA, TEA 또는 피리딘의 존재 하에 아민과 반응하는 산 클로라이드 또는 대칭 또는 혼합 산 무수물을 포함한다. 카르복실산은 당업자에게 널리 공지된 표준 시약, 예컨대 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 포스포릴 클로라이드 등을 이용하여 그의 산 클로라이드로 전환시킨다. 이러한 시약은 염기, 예컨대 DIPEA, TEA 또는 피리딘의 존재 하에 사용될 수 있다.

[0436] 대안적으로 카르복실산은 카르복실산을 불활성 용매, 예컨대 DMF 또는 DCM 중에서 염기, 예컨대 NMM, TEA 또는 DIPEA의 존재 또는 부재 하에 0°C 내지 60°C의 온도에서 임의로는 변형제, 예컨대 HOBT의 존재 하에 EDC, DCC, BOP, PyBrOP 또는 2-플루오로-1-메틸피리다늄 p-톨루엔술포네이트 (무카이야마(Mukaiyama) 시약) 등으로 처리함으로써 계내에서 활성화 산으로 전환시킬 수 있다. 반응은 대안적으로 HATU 또는 HOAt 및 TEA 또는 DIPEA의 존재 하에 DMF, DCM 또는 THF 중에서 수행할 수 있다. 아민의 아실화는 검토되었다 (문헌 [J. March, 상기 문헌 pp.417-425; H. G. Benz, Synthesis of Amides and Related Compounds in Comprehensive Organic Synthesis, E. Winterfeldt, ed., vol. 6, Pergamon Press, Oxford 1991 pp. 381-411; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 972-976] 참조).

[0437] <반응식 B>

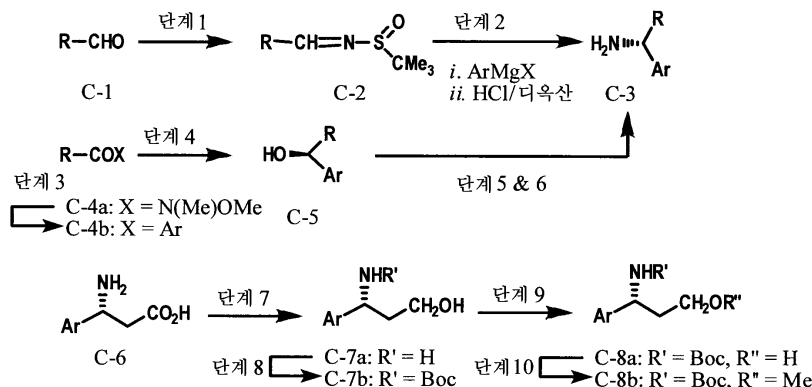


[0438]

[0439] 5,6,7,8-테트라히드로-2,6-나프티리딘-3-아민인 본 발명의 범위 내의 화합물은 tert-부틸 7-클로로-3,4-디히드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트 (B-1)로부터 제조된다. (CASRN 1060816-50-3, 아니켄 인크.(Anichem Inc.)로부터 구입). 3-위치에서의 목적하는 아민의 도입은 팔라듐 촉매된 아미노화에 의해 달성된다. 이후의 Boc 제거는 피리딘을 제공하고, 이는 상기 기재된 바와 같이 추가로 설명할 수 있다.

[0440] (헤테로)아릴 고리 상의 이탈기의 대체에 의한 1급 또는 2급 아민의 도입은 아민 및 B-1의 부흐발트-하르트비히(Buchwald-Hartwig) 팔라듐-촉매화된 상호-커플링에 의해 달성될 수 있다 (문헌 [J. P. Wolfe and S. L. Buchwald J. Org. Chem 2000 65:1144-1157 및 Acc. Chem. Res.1998 31:805-818; J. P. Wolfe et al. J. Org. Chem 2000 65:1158; J. F. Hartwig Angew. Chem. Int. Ed. 1998 37:2046-2067]). 전형적인 조건은 염기, 예를 들어 나트륨 tert-부톡사이드 또는 Cs_2CO_3 , 및 비양성자성 용매의 존재 하에 $Pd(dppf)Cl_2$ 를 포함한다. 전형적인 이탈기는 할로겐 및 트리플레이트를 포함하고, 최적 이탈기는 정확한 반응물에 따라 달라질 것이다.

[0441] <반응식 C>



[0442]

[0443] 본 발명의 범위 내의 화합물은 임의로 키랄인 치환된 아민 A-4를 요구한다. 이들 아민은 반응식 C에 도시된 일반적 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 아릴 그리냐르 또는 아릴리튬 시약을 키랄 N-tert-부틸sul피닐 이민 (C-2)에 첨가하여 키랄 아민 (C-3)를 직접 제공한다. (문헌 [D. A. Cogan et al., Tetrahedron 1999 55:8883-8904]). 이어서, 이민은 용이하게 제조하거나 구입할 수 있는 알데히드의 큰 폴로부터 이용가능하다. 대안적으로, 1-아릴-1-에탄논 유도체 (C-4b)는 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사하이드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 및 보란 디에틸아닐린 (문헌 [A.M. Salunkhe and E. R. Burkhardt Tetrahedron Lett. 1997 38(9)1523-1526 and 38(9)1519-1522,; 및 E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 1987 109:5551])을 사용하는 키랄 수화물 환원 (단계 4)을 거쳐 키랄 알콜을 제공할 수 있으며, 이는 이어서 미즈노부(Mitsunobu) 조건을 이용하는 가브리엘 (Gabriel) 합성을 통해 상응하는 아민으로 전환되어 프탈이미드 모이어티를 도입한다 (단계 5 & 6).

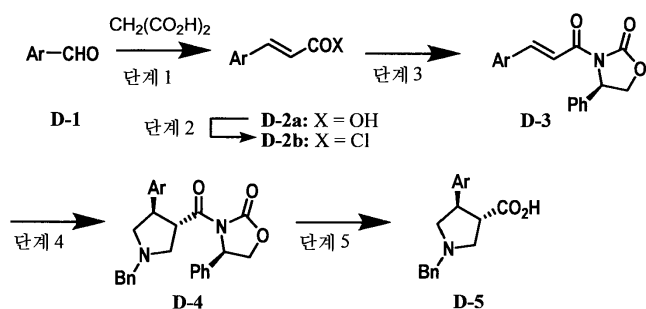
[0444]

미즈노부 조건 (문헌 [D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in Organic Reactions, Volume 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; pp. 335-656])은 알콜을 포스핀, 예컨대 트리부틸포스핀 ((n-Bu)₃P), 트리페닐포스핀 (Ph₃P) 등과 같은 트리알킬포스핀과 DEAD, DIAD 또는 디-tert-부틸-아조디카르복실레이트와 같은 디아조-화합물의 혼합물로 이러한 변형에 통상적으로 사용되는 불활성 용매, 예컨대 THF, 톨루엔, DCM 중에서 활성화시키는 것을 포함한다. 사용될 용매의 성질에는 어떠한 특정한 제한도 없지만, 단 반응 또는 관련된 시약에 어떠한 부작용도 없고, 시약을 적어도 어느 정도는 용해시킬 수 있어야 한다. 반응은 주위 온도에서 사용되는 용매의 환류 온도에까지 이르는 광범위한 온도에 걸쳐 일어날 수 있다.

[0445]

대안적으로, 유용한 키랄 아미노 알콜 중간체는 아미노산 (예를 들어, C-6)의 수화물 환원에 의해 제조될 수 있다. 키랄 아미노산의 준비된 이용가능성은 본 발명의 범위 내의 화합물에 혼입될 수 있는 합성 단편의 풍부한 풀을 제공한다. (문헌 [R. M. Williams, Synthesis of optically Active α-Amino Acids, Vol 7 of Organic Chemistry Series; Baldwin, J.E.; Magnus, P.D. (Eds.); Pergamon Press, Oxford 1989]). 생성된 아미노 알콜 (C-7a)은 N- 또는 O-보호되어 단편을 추가로 변형시킬 수 있다. O-실릴화 아민의 축합은 본 발명의 범위 내의 히드록실 메틸 치환된 유도체를 제공하고, 탈보호된 알콜은 R¹ 치환기의 추가 변형을 허용한다. 하기 예는 알콜의 추가 변형의 예를 제공한다.

[0446] <반응식 D>



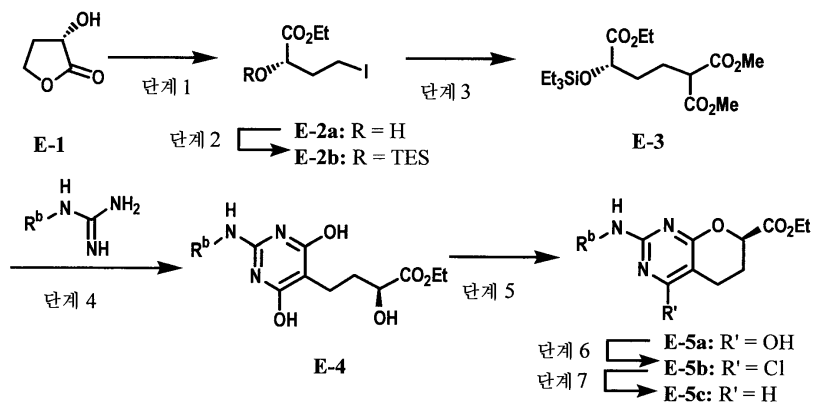
[0447]

[0448] 4-아릴-1-벤질-피롤리딘-3-카르복실산은 용이하게 이용가능한 치환된 벤즈알데히드 D-1로부터 말론산을 사용하는 크뇌베나겔(Knoevenagel) 축합에 의해 치환된 아크릴산을 제공함으로써 제조된다. 상응하는 산 클로라이드

의 (R)-4-페닐옥사졸리딘-2-온과의 축합은 키랄 보조제를 도입하고, 이는 아조메틴 메틸리드의 1,3-이극성 첨가 후에 키랄 D-4를 제공한다. 아마이드의 가수분해는 카르복실산을 제공하고, 이는 이소시아네이트로 전환되고, 아민과 축합되고, 탈보호되어 본 발명의 범위 내의 화합물을 제공할 수 있다.

[0449] Z^2 가 3-아미노-4-아릴-피롤리딘 유도체인 본 발명의 범위 내의 화합물은 슈미트(Schmidt) 재배열을 이용하여 N-보호된 4-아릴-피롤리딘-3-카르복실산으로부터 편리하게 제조된다 (예를 들어, 실시예 68 참조).

[0450] <반응식 E>

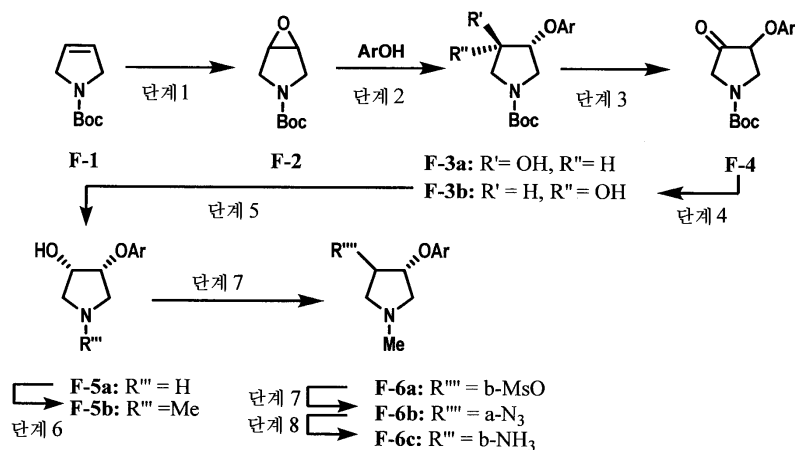


[0451]

[0452] 2-(치환된)아미노-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산은 반응식 E에 도시된 단계에 의해 제조되었다. (S)-4-에틸 1,1-디메틸 4-(트리에틸실릴옥시)부탄-1,1,4-트리카르복실레이트 (E-2b)는 말단 히드록실의 아이오다이드로의 동반적 대체에 의한 E-1의 개환에 이어 아이오다이드의 디메틸 말로네이트로의 대체에 의해 제조된다. 이론적 합성은 E-4를 제조하는데 사용된 피리미딘 고리를 제조하는 것에 대한 매우 일반적인 접근법을 제공한다. 하나의 단편은 β -디카르보닐 화합물이다. 카르보닐은 케톤, 알데히드, 카르복실산 유도체 또는 니트릴로 구성될 수 있다. 제2의 3개의 원자 절편은 아마이드, 우레아, 티오우레아 또는 구아니딘이다. 이 반응을 진행할 수 있는 등가물의 범위는 치환된 피리미딘의 제조에 있어 중요한 융통성을 제공한다. (문헌 [D. J. Brown, Pyrimidines and their benzo Derivatives in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. J. Boulton and A. McKillop (ed) vol. 3 part 2b, chap. 2.13, Pergamon Press, Oxford 1984 pp. 57-157; D. J. Brown, The Pyrimidines, Supplement II in The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A. Weissberger and E. C. Taylor (ed), Wiley Interscience, New York 1985, pp. 21-62]).

[0453] 목적하는 6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘 골격을 제공하기 위한 E-4의 고리화는 미츠노부 프로토콜을 이용하여 달성된다. 나머지 히드록실 치환기는 염소화 및 수소용해성 절단의 2-단계 과정에 의해 제거되어 E-5c를 제공한다. 에스테르의 가수분해 및 생성된 상의 원하는 아마이드로의 전환은 상기 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0454] <반응식 F>



[0455]

[0456] 본 발명의 범위 내의 일부 화합물에 유용한 중간체인 1-알킬-3-아릴옥시-4-아미노-피롤리딘 (F-6c)은 tert-부틸

2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (F-1, CASRN 73286-70-1)로부터 제조된다. F-1의 에폭시화 및 이후의 개환은 트랜스 히드록실 에테르 F-3a를 제공한다. 3-히드록시 모이어티의 전도를 L-셀렉트리를 사용한 산화 및 재환원에 의해 달성하여 필요한 시스 이성질체 F-3b를 제공한다. N-메틸화는 Boc의 산-축매된-탈보호에 이어 환원적 아미노화에 의해 알킬 치환을 도입함으로써 달성될 수 있다. 최종적으로 4-아미노 기는 알코올의 메실화, 메실옥시 치환기의 아지드로의 대체 및 최종적으로 아지드의 환원으로 이루어진 3-단계 절차에 의해 도입된다. 다른 방법론이 사용될 수도 있지만, 후자의 반응은 Ph₃P를 사용하는 스타우딩어(Staudinger) 프로토콜을 활용하여 편리하게 달성된다. 당업자는 바람직한 중간체를 제조하기에 적합할 수 있는 다른 방법론을 인지할 것이다. 최종 생성물로의 F-6c의 혼입은 이전에 기재된 절차에 의해 달성될 수 있다. 당업자는 상기 절차를 이용하여 단계 2에서 페놀을 티오펜일로 대체함으로써 상응하는 티오에테르 및 그의 산화 생성물을 제조할 수 있음을 알 것이다. 유사하게, 아지드를 사용한 F-2의 개환 및 생성된 아민의 이후의 환원 및 아틸화는 상응하는 아틸 아민을 제공할 것이다.

[0457] 상기 기재된 반응식은 본 발명에 포함되는 화합물에 적용된 일반적 절차를 제공한다. 추가의 세부내용을 함유하는 하기 실시예는 특정 화합물에서 발견되는 다양한 구조적 특징을 소개하는데 유용하다.

[0458] 생물학적 활성

[0459] 화학식 I의 화합물의 ERK 활성의 활성의 결정은 다수의 직접 및 간접 검출 방법에 의해 가능하다. 특정의 예시적인 본원에 기재된 화합물을 그의 ERK 억제 검정 (실시예 77)에서 검정하였다. 실시예 I-1 내지 I-150의 ERK 결합 활성의 범위는 1 nM (나노몰) 미만 내지 약 10 μ M (마이크로몰)이었다. 세포-기반 기능 검정 (실시예 79)을 이용하여 하류 신호전달의 ERK 억제제의 효과를 결정하였다. 이러한 검정에서 대표적인 값은 실시예 77에서 표 2에서 찾아볼 수 있다.

[0460] 화학식 I의 예시적인 화합물의 세포독성 또는 세포증식억제 활성은 세포 배양 배지에서 증식하는 포유동물 종양 세포주를 확립하고, 화학식 I 화합물을 첨가하고, 약 6시간 내지 약 5일의 기간 동안 세포를 배양하고, 세포 생존율을 측정함으로써 측정하였다 (실시예 78). 세포-기반 시험관내 검정을 이용하여 생존율, 즉 증식 (IC₅₀), 세포독성 (EC₅₀)을 측정하였다.

[0461] 투여량 & 투여

[0462] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 치료상 불활성 담체, 희석제 또는 부형제를 함유하는 제약 조성물 또는 의약 뿐만 아니라 이러한 조성물 및 의약을 제조하기 위해 본 발명의 화합물을 이용하는 방법을 제공한다. 한 예에서, 목적하는 정도의 순도를 갖는 화학식 I의 화합물은 생리학상 허용되는 담체, 즉 주위 온도 및 적절한 pH에서 투여 형태에 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에 비-독성인 담체와 혼합하여 제제화할 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정한 용도 및 농도에 의존하지만, 전형적으로는 대체로 약 3 내지 약 8의 범위이다. 한 예에서, 화학식 I의 화합물은 pH 5에서 아세테이트 완충제 중에서 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 멸균상태이다. 화합물은 예를 들어 고체 또는 무정형 조성물, 동결건조 제제 또는 수용액으로 저장될 수 있다.

[0463] 조성물은 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고, 투약되고, 투여된다. 이와 관련하여 고려할 요인은 치료할 특정한 장애, 장애의 중증도, 치료할 특정한 환자, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링 및 진료의에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 투여될 화합물의 "유효량"은 이러한 고려에 의해 결정될 것이며, ERK 활성을 억제하는데 필요한 최소량이다. 전형적으로 이러한 양은 정상 세포 또는 환자 전신에 독성인 양보다 적을 것이다.

[0464] 적용될 제약 조성물 (또는 제제)은 약물 투여에 이용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 물품은 적절한 형태의 제약 제제가 그 안에 배치되어 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사체, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 부주의하게 접근하는 것을 방지하기 위해 용이하게 조작할 수 없는 집합체를 포함할 수 있다. 또한, 용기에는 용기의 내용물을 기재한 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.

[0465] 지속 방출 제제를 제조할 수 있다. 지속 방출 제제의 적합한 예는 화학식 I의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 상기 매트릭스는 성형 용품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔 (예를 들어,

폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알콜)), 폴리락티드, L-글루탐산 및 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프론 데포 (LUPRON DEPOT)TM (락트산-글리콜산 공중합체 및 류프폴리드 아세테이트로 이루어진 주사가능한 마이크로구체), 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함한다.

- [0466] 인간 환자를 치료하기 위한 용량은 화학식 I의 화합물 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있다. 전형적인 투여량은 화합물 약 1 mg 내지 약 300 mg일 수 있다. 용량은 약동학적 및 약력학적 특성, 예를 들어 특정한 화합물의 흡수, 분포, 대사 및 분비 특성에 따라 1일 1회 (QID), 1일 2회 (BID), 또는 보다 빈번하게 투여될 수 있다. 또한, 독성 요인이 투여량 및 투여 요법에 영향을 줄 수도 있다. 경구 투여되는 경우에, 환제, 캡슐 또는 정제를 명시된 기간 동안 매일 섭취하거나 덜 빈번하게 섭취할 수 있다. 이러한 요법을 여러 요법 주기 동안 반복할 수 있다.
- [0467] 본 발명의 화합물은 경구, 국소 (협측 및 설하 포함), 직장, 질, 경피, 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 피내, 경막내 및 경막외, 및 비강내, 및 원하는 경우에 국부 치료, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다.
- [0468] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 현탁액, 시럽, 분무제, 좌제, 젤, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제에 통상적인 성분, 예를 들어, 희석제, 담체, pH 조정제, 감미제, 벌크제 및 추가의 활성제를 함유할 수 있다.
- [0469] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체와 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세하게 기재되어 있다. 제제는 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 퍼포제, 향미제, 희석제, 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 멋진 외양을 제공하거나 제약 제품 (즉, 의약)의 제조에 도움이 되는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0470] 경구 투여의 경우에, 다양한 부형제, 예컨대 시트르산을 함유하는 정제가 다양한 봉해제, 예컨대 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트, 및 결합제, 예컨대 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 함께 사용될 수 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 나트륨 라우릴 술페이트 및 활석은 종종 타정의 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질의 충전된 젤라틴 캡슐에서 사용될 수도 있다. 따라서, 바람직한 물질은 락토스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 경구 투여용으로 수성 현탁액 또는 엘릭시르가 바람직한 경우에, 그 안의 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 원하는 경우에 유화제 또는 현탁화제와, 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합물과 함께 배합될 수 있다.
- [0471] 적합한 경구 투여 형태의 예는 약 90-30 mg 무수 락토스, 약 5-40 mg 나트륨 크로스카르멜로스, 약 5-30 mg 폴리비닐피롤리돈(PVP) K30, 및 약 1-10 mg 스테아르산마그네슘과 배합된 약 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg 또는 500 mg의 본 발명 화합물을 함유하는 정제이다. 분말화된 성분들은 먼저 함께 혼합되고, 이어서, PVP 용액과 혼합된다. 생성된 조성물은 건조시키고, 과립화되고, 스테아르산마그네슘과 혼합되고, 통상의 장비를 사용하여 정제 형태로 압축될 수 있다. 에어로졸 제제의 예는 예를 들어 5-400 mg의 본 발명 화합물을 적합한 완충 용액, 예를 들어 포스페이트 완충제에 용해시키고, 원하는 경우에 등장화제, 예를 들어 염화나트륨과 같은 염을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 용액은 예를 들어 0.2 마이크로미터 필터를 사용하여 여과하여 불순물 및 오염물을 제거할 수 있다.
- [0472] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 또한 하나 이상의 추가의 항증식성 작용제를 포함한다.
- [0473] 따라서 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 추가 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0474] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 활성 성분을 이를 위한 수의학적 담체와 함께 포함하는 수의학적 조성물을 추가로 제공한다. 수의학적 담체는 조성물 투여 목적에 유용한 물질이고, 달리 불활성이거나 수의학

업계에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이러한 수의학적 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 목적하는 경로로 투여될 수 있다.

[0475]

조합 요법

[0476]

화학식 I의 화합물은 본원에 기재된 질환 또는 장애, 예컨대 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 항과다증식 특성을 갖거나 과다증식성 장애 (예를 들어, 암)의 치료에 유용한 제2 화합물과의 제약 조합 제제로 또는 조합 요법으로서의 투여 요법으로 조합된다. 제약 조합 제제 또는 투여 요법의 제2 화합물은 바람직하게는 서로에게 불리한 영향을 미치지 않도록 화학식 I의 화합물에 대한 보완 활성을 갖는다. 조합 요법은 "상승작용"을 제공하고, "상승작용적"임을 입증할 수 있으며, 즉 활성 성분들을 함께 사용할 경우에 화합물을 개별로 사용하여 얻는 효과의 합보다 더 큰 효과를 달성하게 된다.

[0477]

조합 요법은 동시 또는 순차적 요법으로서 투여될 수 있다. 순차적으로 투여되는 경우에, 조합물은 2가지 이상의 투여로 투여될 수 있다. 조합 투여는 개별 제제들 또는 단일 제약 제제를 사용하는 공동-투여, 및 임의의 순서로의 연속 투여를 포함하며, 여기서 바람직하게는 둘 다의 (또는 모든) 활성제가 이들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 일정 기간이 존재한다.

[0478]

상기 공동-투여되는 작용제 중 임의의 것에 대한 적합한 투여량은 현재 이용되고 있는 것이며, 새로 확인된 작용제 및 다른 화학요법제 또는 치료제의 조합 작용 (상승작용)으로 인해 감량될 수 있다.

[0479]

따라서, 본 발명에 따른 조합 요법은 화학식 I의 하나 이상의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 대상물 또는 제약상 허용되는 염의 투여, 및 하나 이상의 다른 암 치료 방법의 이용을 포함한다. 화학식 I의 화합물(들) 및 다른 제약 활성 화학요법제(들)의 양, 및 상대적인 투여 시점은 목적하는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0480]

제조품

[0481]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 상기 기재된 질환 및 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조품 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염이 포함된 용기를 포함한다. 키트는 상기 용기 상에 또는 그와 함께 라벨 또는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "포장 삽입물"은 치료 생성물의 상업용 패키지 내에 통상적으로 포함되어 있으며 이러한 치료 생성물의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 지침서를 지칭하도록 사용된다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 상태의 치료에 효과적인 화학식 I의 화합물 또는 그의 제제를 보유할 수 있으며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 팩 또는 바이알일 수 있음). 조성물 중 하나 이상의 활성제는 화학식 I의 화합물이다. 대안적으로 또는 추가로, 제조품은 제약 희석제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액이 포함된 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0482]

또 다른 실시양태에서, 키트는 화학식 I의 화합물의 경구용 고체 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 수많은 단위 투여량을 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 널리 공지되어 있으며, 제약 단위 투여 형태를 포장하기 위해 널리 이용된다.

[0483]

한 실시양태에 따라, 키트는 (a) 화학식 I의 화합물이 함유된 제1 용기; 및 임의로 (b) 제2 제약 제제가 함유된 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 제2 제약 제제는 항과다증식성 활성을 갖는 제2 화합물을 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 키트는 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

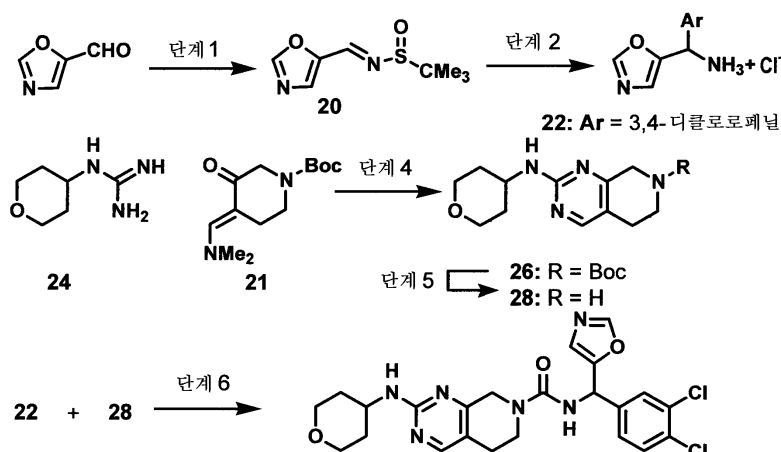
[0484]

하기 실시예는 본 발명의 범위 내의 화합물의 제조 및 생물학적 평가를 설명한다. 이들 실시예 및 이에 따른 제조예는 당업자가 본 발명을 보다 확실하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된 것이다. 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안되며, 단지 예시하고 대표하는 것으로 고려되어야 한다.

[0485]

실시예 1

[0486] N-((3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-1)



[0487]

[0488] 단계 1: 옥사졸-5-카르브알데히드 (1.0 g, 10.30 mmol), 2-메틸프로판-2-술폰아미드 (2.247 g, 18.54 mmol; CASRN 146374-27-8) 및 테트라에톡시타타늄 (8.460 g, 37.09 mmol)을 THF (15 mL) 중에 두고, 65℃로 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물에 부었다. 고체를 여과하고, 여과물을 EtOAc로 추출하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (20 → 25% EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (E)-2-메틸-N-(옥사졸-5-일메틸렌)프로판-2-술폰아미드 (20, 1.211 g, 6.047 mmol, 58.70% 수율)를 수득하였다.

[0489] 단계 2: 건조-플라스크에 20 (1.211 g, 6.047 mmol)을 채우고, 톨루엔 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 -78℃로 냉각시키고, (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드 (18.14 mL, 9.071 mmol, THF 중 0.5 M)를 첨가하였다. 반응물을 -10℃로 15분 동안 가온하였다. 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 용해시킨 다음, 디옥산 중 4 N HCl (15.12 mL, 60.47 mmol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르의 교반 용액에 적가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여 (3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민 히드로클로라이드 (22, 1.24 g, 4.436 mmol, 73.35% 수율)를 수득하였다.

[0490] 단계 3: 질소 하에 실온에서 DMF (200 mL) 중 1H-피라졸-1-카르복사미드아미드 히드로클로라이드 (65.2 g, 445 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 DIPEA (103 mL, 593 mmol) 및 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (30 g, 297 mmol; CASRN 38041-19-9)을 첨가하고, 반응물을 3일 동안 교반하였다. Et₂O (100 mL)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한 다음, 반응물이 침강되도록 하고, 에테르 층을 가만히 따랐다. 이 과정을 3회 반복하였고, 30분 동안 침강이 되도록 한 후에 고체가 형성되었다. 고체를 여과하고, Et₂O로 행구고, 고진공 하에 건조시켜 1-(테트라히드로-2H-피란-4-일)구아니딘 (24) 35 g (95% 순도, 78% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다:

[0491] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 144.1.

[0492] 단계 4: 24 (15.0 g, 105 mmol) 및 21 (26.6 g, 105 mmol, CASRN 871726-72-6, 일반적 절차에 대해서는 제트. 구오(Z. Guo) 외의 WO2005/121130 참조) 및 EtOH (150 mL)의 용액을 교반하고, 45℃로 가열하였다. 이어서, 나트륨 에톡사이드 (78.2 mL, 210 mmol, EtOH 중 21 wt%)를 첨가하고, 반응물을 45℃에서 18시간 동안 교반하고, 냉각하고, 농축시켰다. DCM (400 mL)을 첨가하고, 혼합물을 염수 (200 mL)로 세척하였다. 유기 분획을 단리시키고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (26) 27 g (95% 순도, 75% 수율)을 점성 적색 오일로서 수득하였다:

[0493] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 335.0.

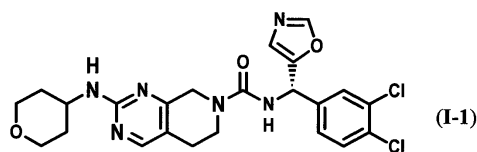
[0494] 단계 5: 둥근 바닥 플라스크에 26 (27.5 g, 82.2 mmol), DCM (100 mL) 및 MeOH (25 mL)를 채우고, 질소 하에 유지하였다. 디옥산 중 4 N HCl 용액 (103 mL, 411 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 18시간 동안 교반하였다.

반응 혼합물을 농축시키고, DCM (150 mL) 중에 재현탁시켰다. 메탄올성 NH₃ 용액 (25 mL, 7 N) 및 추가의 DCM (100 mL)을 첨가하였다. 침전된 염을 여과하고, 여과물을 농축시켜 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 Et₂O/MeOH (95:5)와 함께 1시간 동안 교반하였다. 미세한 담갈색 고체가 침전되었고, 여과에 의해 회수하여 N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (28) 15 g (99% 순도, 77% 수율)을 수득하였다:

MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 235.2.

단계 6: (3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민 히드로클로라이드 (22, 183 mg, 0.779 mmol), TEA (326 μ L, 2.34 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. CDI (158 mg, 0.974 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 28 (211 mg, 0.779 mmol), TEA (326 μ L, 2.34 mmol) 및 THF (2 mL)의 용액을 10분 동안 교반한 다음, 이를 상기 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (2 \rightarrow 5% MeOH/DCM)로 용리시키면서 정제하였다. 회수된 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (SP4, 0 \rightarrow 55% MeCN:물)로 추가로 정제하여, N-((3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (30) 82 mg (20.9%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H). 6.93 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 505.5 (*M*+H)+.



(S)-N-((3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-1) (81 mg, 0.16 mmol)를 키랄 테크(Chiral Tech) IC 칼럼 (4.6 mm x 250 mm) 상에서 크로마토그래피에 의해 1 mL/분의 유량으로 40% EtOH/헥산으로 용리시키면서 분할하였다. 제1 피크를 수집하여 27 mg (33%)의 I-1을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H). 6.93 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 505.5 (*M*+H)+

단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-51)를 제조하여 119 mg (32.4%)의 I-51을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H). 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 487.1 (*M*+H)+.

키랄 테크 IA 칼럼 (22 mm x 250 mm) 상에서 22 mL/분의 유량으로 40% EtOH/헥산으로 용리시키면서 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (117 mg)를 키랄 크로마토그래피하여 (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드

(I-2)를 제조하였다. 제1 피크를 수집하여 57 mg (48%)의 I-2를 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 487.1 (M+H)+.

단계 6에서 22를 185로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-39)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:7 \rightarrow 500:18)로 용리시키면서 정제하여 0.120 g (36.1%)의 I-39를 수득하였다:

MS m/z (ACPI-pos) M+1 = 450.

단계 6에서 22를 140으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-40)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:10 \rightarrow 500:15)로 용리시키면서 정제하여 0.100 g (31.2%)의 I-40을 수득하였다:

MS m/z (ACPI-pos) M+1 = 434.

실시예 2

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-3).

단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 및 2에 기재된 절차에 따라 (4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-메틸아민 (32)을 1-메틸-1H-피라졸-3-카르브알데히드 (CASRN 27258-32-8)로부터 제조하였다.

단계 6에서 22를 32로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 6의 절차에 따라 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드를 제조하여 136 mg (20%)의 I-3을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.98 (m, 3H), 4.87 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500.0 (M+H)+.

I-3을 키랄 테크놀로지스(Chiral Technologies) AS-H SFC 칼럼 (21.2 x 250 mm) 상에서 50 mL/분의 유량으로 20% MeOH/헥산으로 용리시키면서 분할함으로써 (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-4)를 제조하여 I-4를 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 5.98 (m, 3H), 4.87 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.07-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.66-3.51 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500.0 (M+H)+.

실시예 3

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-5)

1-메틸-1H-피라졸-4-카르브알데히드 (CASRN 25016-11-9)로부터 제조된 (4-클로로-3-플루오로페닐)-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-메틸아민 (34)을 32 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 2의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하여 207 mg (35%)의 I-5를 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.90 (dd, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500.0 (M+H) $^+$.

[0519]

I-5를 키랄 테크 IA 칼럼 (22 mm x 250 mm) 상에서 18 mL/분의 유량으로 40% EtOH/헥산으로 용리시키면서 분할하여 (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-6)를 제조하였다. 제1 피크로 88 mg (44%)의 I-6을 수득하였다:

[0520]

^1H
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.90 (dd, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500.0 (M+H) $^+$.

[0521]

실시예 4

[0522]

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-7)

[0523]

단계 1: 실시예 1의 단계 1의 절차에 따라 N-((1H-피라졸-4-일)메틸렌)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (36, 2.58 g, 62%)를 1H-피라졸-4-카르보알데히드로부터 제조하였다.

[0524]

단계 2: MeCN (30 mL) 중 36 (1.47 g, 7.378 mmol), Boc_2O (1.932 g, 8.852 mmol) 및 TEA (2.056 mL, 14.75 mmol)의 용액에 DMAP (0.09012 g, 0.7377 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 에테르로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO_2 에 의해 40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (E)-tert-부틸 4-((tert-부틸술폰피닐이미노)메틸)-1H-피라졸-1-카르복실레이트 (38) 2.14 g (96.9%)을 수득하였다.

[0525]

단계 3: (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 2의 절차에 따라 (4-클로로-3-플루오로페닐)(1H-피라졸-4-일)메탄아민 (40)을 38로부터 제조하였다.

[0526]

표제 화합물을 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 28 및 40의 축합에 의해 제조하여 50 mg (4%)의 I-7을 수득하였다:

[0527]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ
8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.53 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 486.4 (M+H) $^+$.

[0528]

(S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1H-피라졸-4-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-8)를 키랄 테크 IC 칼럼 (4.6 mm x 250 mm) 상에서 크로마토그래피에 의해 1 mL/분의 유량으로 40% EtOH/헥산으로 용리시키면서 분할하여 17 mg (35%)의 I-8을 수득하였다:

[0529]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.53 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 486.4 (M+H) $^+$.

[0530]

실시예 5

[0531]

N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-9)

[0532]

단계 1: 0°C에서 MeOH (30 mL) 중 2-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세트산 (5.00 g, 24.56 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (5.37 mL, 73.67 mmol)를 적가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

[0533]

농축시키고, 고체를 Et₂O로 연화처리하여 메틸 2-아미노-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)아세테이트 히드로클로라이드 (42) 6.580 g (105%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0534] 단계 2: 실시예의 단계 6의 절차에 따라 메틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)아세테이트 (44)를 42로부터 제조하여 650 mg (40%)의 44를 수득하였다.

[0535] 단계 3: 44 (610 mg, 1.28 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액에 MeOH (1 mL)를 첨가하고, 이어서 1 M NaOH (5105 μ L, 5.11 mmol)를 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화하였다. 혼합물을 DCM (25 mL) 중 10% MeOH로 2회 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)아세트산 (46) 270 mg (45.6%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0536] 단계 4: 46 (270 mg, 0.582 mmol) 및 EDCI (139 mg, 0.728 mmol) 및 CHCl₃ (10 mL)의 용액에 포름히드라지드 (41.9 mg, 0.698 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (6 \rightarrow 8% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-(2-포르밀히드라지닐)-2-옥소에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (48) 119 mg (36.4%)을 수득하였다.

[0537] 단계 5: 48 (119 mg, 0.212 mmol) 및 MeCN (2 mL)의 용액에 DIPEA (164 mg, 1.27 mmol) 및 PPh₃ (99.9 mg, 0.381 mmol)을 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 퍼클로로에탄 (65.1 mg, 0.275 mmol)을 첨가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc 및 H₂O 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 \rightarrow 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 50.0 mg (48.4%)의 I-9를 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.83 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 488.2 (M+H)⁺.

[0538]

[0539] 실시예 6

[0540] (S)-N-((3,4-디클로로페닐)(1H-피라졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-10)

[0541] 단계 1: 실시예 1의 단계 1 내지 6에 따라 N-((3,4-디클로로페닐)(1H-피라졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (50)를 1-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-카르브알데히드 (CASRN 957483-88-4)로부터 제조하여 94 mg (14%)의 50을 수득하였다.

[0542] 단계 2: 키랄 테크놀로지스 AS-H SFC (21.2 x 250 mm) 칼럼 상에서 크로마토그래피에 의해 50 mL/분의 유량으로 20% MeOH/헥산으로 용리시키면서 표제 화합물을 분할하여 I-10을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.07 (m, 2H), 5.96 (bs, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.08-3.95 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.54 (dt, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.52 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 504.4 (M+H)⁺.

[0543]

[0544] 실시예 7

[0545] (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-11)

[0546] 단계 1: 단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드 대신에 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 6에 대해 기재된 절차에 따라 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-

7(8H)-카르복사미드 (52)를 1-메틸-1H-피라졸-5-카르브알데히드로부터 제조하여 190 mg (28%)의 52를 수득하였다.

[0547] 단계 2: 키랄 테크놀로지스 AS-H SFC (21.2 x 250 mm) 칼럼 상에서 50 mL/분의 유량으로 20% MeOH/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 분할하여 I-11을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 3.92-3.81 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.35 (dt, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.47 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 500.5 (M+H) $^+$.

[0548]
[0549] 실시예 8

[0550] (S)-N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(이속사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-12)

[0551] 단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (53)로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 및 2의 절차에 따라 (4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민을 5-이속사졸카르복사알데히드 (CASRN 16401-14-2)로부터 제조하였다. 실시예 1에서 22 대신에 53을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 내지 6의 절차에 따라 N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(이속사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (54) (204 mg, 51%)를 제조하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 487.2 (M+H) $^+$.

[0552]
[0553] 단계 2: 표제 화합물을 실시예 2의 절차를 이용하여 키랄 크로마토그래피에 의해 분할하여 41 mg (16%)의 I-12를 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) m/z 487.2 (M+H) $^+$.

[0554]
[0555] 실시예 9

[0556] (S)-N-((3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-13)

[0557] 단계 1: THF (10 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메톡시)벤젠 (582 g, 2247 mmol), Mg (54.6 g, 2247 mmol) 및 아이오딘의 현탁액을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 0℃로 냉각된 톨루엔 (10 mL) 중 (E)-2-메틸-N-(옥사졸-5-일메틸렌)프로판-2-술폰아미드 (300 g, 1498 mmol, 실시예 1의 단계 1)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 쉐킹하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시켜 조 N-((3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (55)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0558] 단계 2: 55 (570 g, 1.5 mol) 및 DCM (10 mL)의 용액에 HCl (3.74 mL, 1.5 mol)을 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르의 교반 용액에 적가하였다. 고체를 여과하고, Et₂O로 세척하여 (3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민 히드로클로라이드 (56) 223 mg (47.6%)을 수득하였다.

[0559] 단계 3: N-((3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (58)를 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 56으로부터 제조하여 78 mg (21%)의 58을 수득하였다.

[0560] 단계 4: 키랄 테크놀로지스 AS-H SFC (21.2 x 250 mm) 칼럼 상에서 키랄 크로마토그래피에 의해 50 mL/분의 유량으로 20% MeOH/헥산으로 용리시키면서 표제 화합물을 분할하였다. 제1 피크를 수집하여 I-13을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.02 (d, 2H), 1.55 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 537.1 (M+H)⁺.

[0561]

실시예 10

[0562]

(S)-N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-14)

[0563]

단계 1: 0℃로 냉각된 에틸 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)아세테이트 (59, 20.0 g, 91.59 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (18.76 g, 192.3 mmol) 및 THF (800 mL)의 용액에 첨가 깔때기를 통해 이소프로필마그네슘 클로라이드 (183.2 mL, 366.4 mmol)를 적가하고, 반응물을 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl로 토크닝하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 플러그를 통과시켜 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (60) 15.12 g (70.7%)을 수득하였다.

[0564]

단계 2: 0℃로 냉각된 60 (15.12 g, 64.79 mmol) 및 THF (50 mL)의 용액에 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (226.8 mL, 113.4 mmol)를 적가하고, 용액을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl을 첨가하고, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 플러그를 통과시켜 5% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄논 (62) 18.36 g (93.6%)을 수득하였다.

[0565]

단계 3: MTBE (325 mL) 중 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (4.861 mL, 4.861 mmol) 및 보란 디에틸아닐린 (8.615 mL, 48.61 mmol)의 용액을 실온에서 제조한 다음, 15분 동안 40℃로 가열하였다. 62 (14.72 g, 48.61 mmol)의 MTBE (250 mL) 용액을 15분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 상기 용액에 적가하고, 반응물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, MeOH (15 mL)에 이어서 1 M HCl (50 mL)을 적가하였다. 반응물을 물 (150 mL)에 붓고, DCM (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 65)에 의해 EtOAc/헥산 구배 (2 → 5% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄올 (64) 16.50 g (91.1%)을 수득하였다.

[0566]

단계 4: 0℃로 냉각된 64 (13.50 g, 44.28 mmol) 및 THF (150 mL)의 용액에 이소인돌린-1,3-디온 (7.167 g, 48.71 mmol) 및 PPh₃ (17.42 g, 66.42 mmol)을 첨가하고, 이어서 톨루엔 중 40% DEAD 용액 (26.15 mL, 66.42 mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, Et₂O 중에 용해시켰다 (조음과처리가 필요할 수 있음). 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 65)에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (66) 14.35 g (74.67%)을 수득하였다.

[0567]

단계 5: 66 (14.35 g, 33.07 mmol) 및 THF/MeOH (1:1, 400 mL)의 용액에 히드라진 일수화물 (4.138 g, 82.67 mmol)을 첨가하고, 반응물을 60℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 THF로 희석하고, 여과하였다. 고체를 폐기하고, 여과물을 농축시키고, 잔류물을 에테르 (200 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 물 (100 mL)로 2회 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ (바이오타지 65)에 의해 EtOAc/헥산 구배 (30 → 40% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄아민 (68) 8.85 g (88.1%)을 수득하였다.

[0568]

단계 6: (S)-N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (70)를 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 68로부터 제조하였다 (1.236 g, 60%).

[0569]

단계 7: 15% MeOH/DCM (75 mL) 중 70 (1.236 g, 2.191 mmol)의 용액에 HCl (2.19 mL, 8.763 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl을 천천히 첨가하고, 생성된 용액을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (4 →

[0570]

5% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 0.841 g (85.3%)의 I-14를 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.06-3.90 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.55 (dt, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.26 (t, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.53 (m, 2H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 450.0 (M+H)⁺.

[0571]

[0572]

[0573]

(S)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-43)

[0574]

단계 2에서 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드를 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 단계 1 내지 5의 절차에 따라 (R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)에탄올 (69)을 59로부터 제조하였다. 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 69 및 28의 축합을 수행하여 (S)-N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (69a)를 수득하였다.

[0575]

69a (0.175 g, 0.301 mmol) 및 DCM (3 mL)의 용액에 IPA 중 6 M HCl (0.0110 g, 0.301 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na₂CO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:30 → 500:45)로 용리시키면서 정제하여 0.030 g (21.3%)의 I-43을 수득하였다:

[0576]

MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 466.

[0577]

실시예 11

[0578]

N-((S)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)((R)-피롤리딘-2-일)메틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-15)

[0579]

N'-이소프로필-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드 (72)

[0580]

단계 a: 질소 하에 실온에서 프로판-2-아민 (11.6 mL, 136 mmol) 및 DMF (70 mL)의 용액에 DIPEA (23.8 mL, 136 mmol)에 이어서 피라졸 구아니딘 (20 g, 136 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반한 다음, 플라스크에 단경로 증류 헤드를 장착하고, 용매 및 잔류 DIPEA를 60℃에서 고진공 하에 제거하였다. 오일을 클로로포름 (100 mL)과 함께 교반하여 잔류 DMF를 효율적으로 제거하였다. N-이소프로필구아니딘에서 오일이 빠져나가 상부에 떠올랐다. CHCl₃ 용액을 분별 깔때기를 사용하여 제거하여 폐기하였다. 34 g (69, 96% 순도, 93% 수율)을 1:1 클로로포름 용매화물인 오렌지색 오일로서 수득하고, 이를 고진공 하에 농축시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0581]

단계 b: 21 (11.0 g, 43.25 mmol), EtOH (25 mL) 및 나트륨 에톡사이드 (40.37 mL, 108.1 mmol)의 용액에 EtOH (150 mL) 중 2-이소프로필구아니딘 히드로클로라이드-클로로포름 (1:1 착체, 11.12 g, 43.25 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 물 (500 mL) 중에 현탁시키고, 포화 수성 NH₄Cl (500 mL)을 첨가하여 수용액을 중화시켰다. 용액을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 2-(N'-이소프로필-구아니디노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실레이트 (70) 11.6 g (78%, 85% 순도)을 수득하였다.

[0582]

단계 c: 질소 분위기 하에 70 (15.0 g, 43.6 mmol), DCM (40 mL) 및 MeOH (40 mL)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (50.3 mL, 210 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 11.4 g (90% 순도, 95% 수율)의 72를 경질 암적색 고체로서 수득하였다:

[0583]

MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 193.1.

[0584] 단계 1: -15℃로 냉각된 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산 (11.93 g, 55.42 mmol) 및 DCM (70 mL)의 용액에 NMM (5.79 g, 57.3 mmol), 에틸 카르보노클로리데이트 (12.03 g, 110.8 mmol) 및 DCM (50 mL)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 추가의 NMM (11.59 g, 114.5 mmol)을 첨가하고, 이어서 O,N-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드 (10.81 g, 110.8 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 조 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (1:1)으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 2-(메톡시(메틸)카르바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트 (74) 9.74 g (68.03%)을 수득하였다.

[0585] 단계 2: -78℃로 냉각된 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (4.854 g, 19.98 mmol) 및 에테르 (50 mL)의 용액에 부틸 리튬 (7.990 mL, 19.98 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 -78℃로 냉각된 THF (50 mL) 중 74 (4.30 g, 16.65 mmol)의 용액으로 캐놀라를 통해 옮겼다. 모든 아릴 리튬을 첨가한 후에 반응물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (1 → 5% EtOAc)로 용리시키면서 정제하였다. 밀집 유동 불순물은 이러한 정제에 의해 제거되지 않았다. SiO₂ 칼럼을 Et₂O/헥산 구배 (1 → 3% Et₂O)로 용리시키면서 실행하였다. 불순물은 여전히 존재하였고, 화합물을 SP4 역상 칼럼 상 크로마토그래피에 의해 MeCN/물 구배 (65 → 100% MeCN)로 용리시키면서 최종적으로 정제하여 (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조일)-피롤리딘-1-카르복실레이트 (76) 2.105 g (33.2%)을 수득하였다.

[0586] 단계 3: 0℃로 냉각된 MeOH (50 mL) 및 76 (1.797 mg, 0.004973 mmol)의 용액에 NaBH₄ (0.1882 mg, 0.004973 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얼음을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 농축시켜 조 (R)-tert-부틸 2-((4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)(히드록시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (78)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0587] 단계 4: 실시예 10의 단계 4의 절차에 따라 (R)-tert-부틸 2-((S)-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (80)를 78로부터 제조하여 1.036 g (42%)의 80을 수득하였다.

[0588] 단계 5: 실시예 10의 단계 5에 대해 기재된 절차에 따라 (R)-tert-부틸 2-((S)-아미노(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (82)를 80으로부터 제조하여 596 mg (78%)을 수득하였다.

[0589] 단계 6: 26을 72로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 (R)-tert-부틸 2-((S)-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미도)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (84)를 82 및 72로부터 제조하여 150 mg (58%)의 84를 수득하였다.

[0590] 단계 7: 84 (149 mg, 0.257 mmol) 및 DCM (2 mL)의 용액에 TFA (19.8 μL, 0.257 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM 및 포화 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 82 mg (66.5%)의 I-15를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.52 (d, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.23 (d, 6H);
LCMS (ACPI-pos) m/z 481.2 (M+H)⁺.

[0591] 단계 2에서 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 4-브로모-3,4-디클로로-벤젠으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-((S)-(3,4-디클로로페닐)((R)-피롤리딘-2-일)메틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-49)를 제조하였다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/1% NH₄OH를 함유하는 MeOH (500:30 → 500:50)로 용리시키면서 정제하여 0.120 g (29.2%)의 I-49를 수득하였다:

[0593] MS m/z (APCI- pos) M+1 = 463.

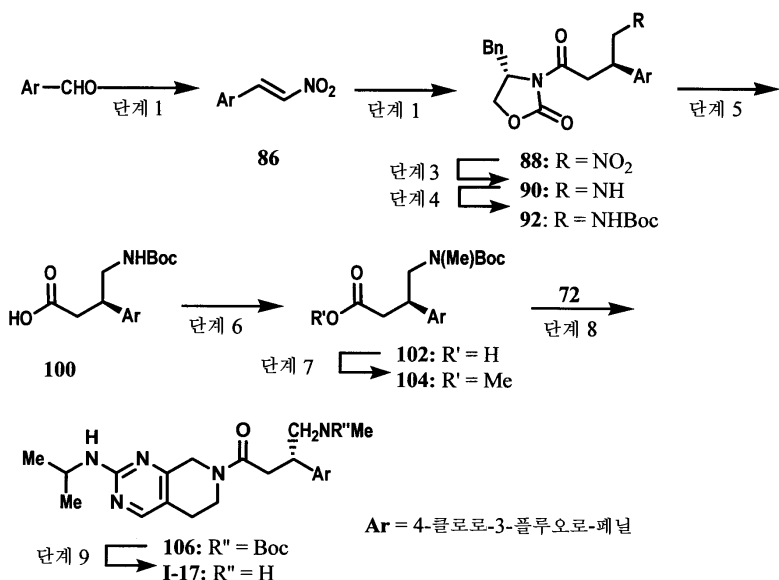
- [0594] N-((S)-((S)-1-아세틸피롤리딘-2-일)(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-87)
- [0595] 단계 2에서 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 4-브로모-1-클로로-2-플루오로벤젠으로 대체한 것을 제외하고는 상기 기재된 바와 같이 N-((S)-((S)-1-아세틸피롤리딘-2-일)(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 히드로클로라이드 (83)를 제조하였다.
- [0596] 83 및 Ac₂O (6.45 μ L, 0.0683 mmol), TEA (25.9 μ L, 0.186 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 1시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10)로 용리시키면서 정제하여 0.020 g (65.9%)의 I-87을 수득하였다:
- [0597] **MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489.**
- [0598] (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-81)
- [0599] 0℃로 냉각된 DCM 및 (R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민 (0.122 g, 0.874 mmol, CASRN 374898-01-8)의 용액에 순차적으로 TEA (0.366 mL, 2.62 mmol) 및 CDI (0.142 g, 0.874 mmol)를 첨가하고, 용액을 30분 동안 교반하였다. 용액을 DCM (5 mL), 72 (0.200 g, 0.874 mmol) 및 TEA (0.366 mL, 2.62 mmol)의 용액에 첨가하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (20:1)로 용리시키면서 정제하여 0.010 g (3.2%)의 I-81을 수득하였다:
- [0600] **MS m/z (APCI-pos) M+1 = 358.**
- [0601] (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-83)
- [0602] N-(1-메틸피페리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 디히드로클로라이드 (73)는 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 1-메틸피페리딘-4-아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5의 절차에 따른 것이다. 28을 73으로 대체하고 22를 185로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (1% NH₄OH 함유) 구배 (500:40)로 정제하여 0.300 g (69.1%)의 I-81을 수득하였다:
- [0603] **MS m/z (APCI-pos) M+1 = 463.**
- [0604] (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(2-모르폴리노에틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-88)
- [0605] 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 2-모르폴리노에탄아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5의 절차에 따라 N-(2-모르폴리노에틸)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 디히드로클로라이드 (109)를 제조하였다. 28을 109로 대체하고 22를 185로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:25)로 정제하여 0.120 g (25.0%)의 I-88을 수득하였다:
- [0606] **MS m/z (APCI-pos) M+1 = 479.**
- [0607] 실시예 12
- [0608] (S)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-16)
- [0609] 단계 1: 0℃로 냉각된 DMF (100 mL) 중 1-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에탄 (11.86 g, 57.843 mmol, CASRN 113337-38-5), 이미다졸 (5.91 g, 86.764 mmol) 및 DMAP (0.71 g, 5.7843 mmol)의 용액에 tert-부틸클로로디메틸실란 (10.898 g, 72.304 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하

고, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 플러그를 통과시켜 EtOAc/헥산 구배 (10 → 50% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)에탄논 (84) 12.15 g (82.0%)을 수득하였다. 단계 3에서 2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄논 (62)을 84로 대체한 것을 제외하고는 실시예 10의 단계 3 내지 5의 절차에 따라, 84의 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄아민 (85)로의 전환을 수행하였다. 단계 6에서 72를 26 대신에 사용하고 85를 68 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 10의 단계 6 및 7의 절차에 따라 표제 화합물을 85로부터 제조하여 136 mg (56%)의 I-16을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.55 (bs, 1H), 1.22 (d, 6H); LCMS (ACPI-pos) *m/z* 426.4 (M+H)⁺.

실시예 13

(S)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(2-이소프로필아미노-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일)-4-메틸아미노-부탄-1-온 (I-17)



단계 1: HOAc (50 mL) 중 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드 (10 g, 63.07 mmol) 및 아세트산암모늄 (4.861 g, 63.07 mmol)의 용액에 니트로메탄 (14.12 mL, 252.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 (120℃ 오일조) 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 물로 희석하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고체를 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (0 → 5% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (E)-1-클로로-2-플루오로-4-(2-니트로비닐)벤젠 (86) 1.736 g (13.65%)을 수득하였다.

단계 2: -78℃로 냉각된 THF (40 mL) 및 LDA의 THF 용액 (9.70 mL, 17.46 mmol, THF 중 1.8 M)의 용액에 THF 중 (S)-3-아세틸-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (3.827 g, 17.46 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (40 mL) 중 (E)-1-클로로-2-플루오로-4-(2-니트로비닐)벤젠 (3.06 g, 15.18 mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 퀀칭하고, DCM으로 추출하였다. 용액을 증발시키고, 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (20 → 50% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 생성물 2.673 g을 수득하였다. 혼합된 분획을 합하고, 유사한 조건을 사용하여 다시 크로마토그래피하여 또 다른 330 mg의 생성물을 수득하였다. 합한 배치로 (S)-4-벤질-3-((S)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-니트로부타노일)옥사졸리딘-2-온 (88) 3.003 g (47.0%)을 수득하였다.

단계 3: EtOAc/EtOH (1:1, 50 mL) 중 88 (1.55 g, 3.68 mmol)의 용액에 라니 니켈 현탁액 (0.316 g, 3.68 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소로 퍼징한 다음, 20시간 동안 40 psi 수소 하에 두었다. 라니 Ni 현탁액의 제2 분취액 (1 mL)을 첨가하고, 반응물을 수소 압력 하에 추가로 24시간 동안 두었다. 라니 Ni의 제3 분취액 (1 mL)을 첨가하고, 반응물을 45 psi의 수소 압력 하에 24시간 동안 두었다. 반응물을 셀라이트®의 플러그

를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (10 → 30% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (S)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)피롤리딘-2-온 (90) 400 mg (50.8%)을 수득하였다.

[0617] 단계 4: 90 (621 mg, 2.91 mmol), Boc₂O (761 mg, 3.49 mmol), DMAP (35.5 mg, 0.291 mmol) 및 MeCN (10 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, Et₂O로 희석하였다. 유기 상을 1 N HCl에 이어서 염수로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소피롤리딘-1-카복실레이트 (92) 912 mg (100%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0618] 단계 5: THF/H₂O (2:1; 15 mL) 중 92 (912 mg, 2.91 mmol)의 용액에 고체 LiOH (209 mg, 8.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl을 사용하여 약 pH 2 내지 3으로 산성화한 다음, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)부탄산 (100) 902 mg (93.5%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0619] 단계 6: 분말 KOH (1525 mg, 27.19 mmol)를 DMSO (3 mL)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액에 100 (902 mg, 2.719 mmol)을 첨가하고, 이에 즉시 이어서 아이오도메탄 (1.35 mL, 21.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 순차적으로 H₂O, 2 M HCl 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 10:1 DCM/EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 이로부터의 불순한 생성물을 유사한 조건 하에 다시 크로마토그래피하여 (S)-메틸 4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)부타노에이트 (102) 586 mg (59.90%)을 수득하였다.

[0620] 단계 7: 4:1 THF/H₂O (5 mL) 중 102 (632 mg, 1.756 mmol)의 용액에 3 M 수성 LiOH (5.855 mL, 17.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수용액을 2 N HCl을 사용하여 약 pH 2 내지 3으로 산성화한 다음, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)부탄산 (104) 598 mg (98.46%)을 수득하였다.

[0621] 단계 8: DMF (5 mL) 중 72 (102 mg, 0.401 mmol) 및 104 (126 mg, 0.364 mmol) 및 HATU (152 mg, 0.401 mmol)의 용액에 DIPEA (190 μL, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl, 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-(2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)-4-옥소부틸(메틸)카르바메이트 (106) 102 mg (53.8%)을 수득하였다.

[0622] 단계 9: MeOH (2 mL) 중 106 (106 mg, 0.204 mmol) 및 소량의 DCM의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (764 μL, 3.06 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (0 → 80% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 50.7 mg (54.5%)의 I-17을 수득하였다:

[0623] LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420.3 (M+H)⁺.

[0624] 실시예 14

[0625] N-((1S,2S)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카복사미드 (I-18)

[0626] 단계 1: (S)-메틸 2-히드록시프로파노에이트 (30.0 g, 288 mmol) 및 피롤리딘 (22.5 g, 317 mmol)을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 조 생성물을 SiO₂ 플리그를 통과시켜 80% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-히드록시-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (108) 41.1 g (99.6%)을 수득하였다.

[0627] 단계 2: DMF (100 mL) 중 108 (41.1 g, 287.0 mmol), 이미다졸 (29.31 g, 430.6 mmol) 및 DMAP (3.507 g,

28.70 mmol)의 용액에 tert-부틸클로로디메틸실란 (54.08 g, 358.8 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO₂ 플러그를 통과시켜 EtOAc/헥산 구배 (10 → 50% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(피롤리딘-1-일)프로판-1-온 (110) 56.93 g (77.04%)을 수득하였다.

[0628] 단계 3: -78℃로 냉각된 THF (50 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠 (4.93 g, 20.3 mmol)의 용액에 부틸 리튬 (8.11 mL, 20.3 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 THF (50 mL) 중 110 (4.35 g, 16.9 mmol)의 냉각된 용액 (-78℃)으로 캐놀라를 통해 옮겼다. 모든 아릴 리튬을 첨가한 후에 반응물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (1 → 5% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 불순한 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-온 (112)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0629] 단계 4: 0℃로 냉각된 112 (1.374 g, 3.921 mmol) 및 Et₂O (20 mL)의 용액에 아연 보로히드라이드 용액 (8.46 mL, 1.176 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 물을 천천히 첨가하고, 혼합물을 에테르로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (1R,2S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-올 (114)을 수득하였으며 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0630] 단계 5: 단계 6에서 72를 28 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 10의 단계 4 내지 6에 기재된 절차에 따라 N-((1S,2R)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (116)를 114로부터 제조하여 116을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0631] 단계 6: 0℃로 냉각된 116 (533 mg, 0.936 mmol) 및 THF (10 mL)의 용액에 TBAF (1.310 mL, 1.31 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 1% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 269 mg (63.1%)의 I-18을 수득하였다:

[0632] LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420.3 (M+H)⁺.

[0633] 실시예 15

[0634] N-((1S,2R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-19)

[0635] 단계 1: 0℃로 냉각된 I-18 (30.3 mg, 0.06653 mmol) 및 THF (50 mL)의 용액에 4-니트로벤조산 (22.24 mg, 0.1331 mmol) 및 PPh₃ (26.17 mg, 0.09979 mmol)을 첨가하고, 이어서 DEAD (39.28 μL, 0.09979 mmol, 톨루엔 중 40% 용액)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 단계 2에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0636] 단계 2: MeOH (1 mL) 중 (1S,2R)-1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미드)프로판-2-일 4-니트로벤조이트 (40 mg, 0.040 mmol)의 용액에 실온에서 2 M K₂CO₃ (40 μL, 0.079 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하였다. 회수한 생성물을 추가로 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/EtOAc (1 → 3% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 0.6 mg (3.3%)의 I-19를 수득하였다:

[0637] LCMS (ACPI-pos) *m/z* 420.3 (M+H)⁺.

[0638] 실시예 16

- [0639] N-((S)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-5-히드록시-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-20)
- [0640] 단계 1: THF (400 mL) 및 물 (30 mL) 중 에틸 2-(벤질아미노)아세테이트 (40 g, 207 mmol) 및 NaHCO₃ (20.9 g, 248 mmol)의 용액을 50℃로 가열하였다. 1-클로로프로판-2-온 (23.9 g, 259 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 2일 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 용액을 헥산으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 에틸 2-(벤질(2-옥소프로필)아미노)아세테이트 (118)를 추가 정제 없이 수득하였다.
- [0641] 단계 2: 118 (51.6 g, 207.0 mmol), Boc₂O (47.43 g, 217.3 mmol), 및 Pd/C (3.5 g, 32.89 mmol) 및 IPA (200 mL)의 현탁액을 18시간 동안 수소 (15 psi) 하에 교반하였다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 플러그를 통과시켜 EtOAc/헥산 구배 (20 → 25% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 에틸 2-(tert-부톡시카르보닐(2-옥소프로필)아미노)아세테이트 (120) 26.41 g (49.21%)을 수득하였다.
- [0642] 단계 3: 칼륨 tert-부톡사이드 (112.0 mL, 112.0 mmol)의 냉각된 용액 (0℃)에 에테르 (200 mL) 중 120 (26.41 g, 101.9 mmol) 용액을 1.5시간에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 첨가하였다. 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에테르로 세척하였다. 고체를 물 중에 용해시키고, HOAc를 사용하여 pH를 약 4로 조정하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 tert-부틸 3,5-디옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (122) 13.16 g (60.6%)을 수득하였다.
- [0643] 단계 4: 톨루엔 (120 mL) 중 122 (12.39 g, 58.11 mmol)의 용액에 1,1-디메톡시-N,N-디메틸메탄아민 (11.62 mL, 87.16 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃로 30분 동안 가열한 다음, 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시켜 조 tert-부틸 4-((디메틸아미노)메틸렌)-3,5-디옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (124) 16.5 g (105%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0644] 단계 5: 톨루엔 (10 mL) 중 124 (1.88 g, 5.04 mmol) 및 DIPEA (0.905 mL, 5.05 mmol)의 용액에 69 (1.80 g, 5.04 mmol)를 첨가하고, 환류 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물 (250 mL) 중에 현탁시키고, 포화 NH₄Cl (250 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 250 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 2-(이소프로필아미노)-5-옥소-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (126) 0.605 g (27.8%)을 수득하였다.
- [0645] 단계 6: 0℃로 냉각된 MeOH (1 mL) 중 126 (400 mg, 1.31 mmol)의 용액에 NaBH₄ (49.4 mg, 1.31 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 5-히드록시-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (128) 400 mg (99%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0646] 단계 7: 디옥산 (4 mL) 중 128 (400 mg, 1.30 mmol) 및 4 N HCl의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-5-올 히드로클로라이드 (130)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0647] 단계 8: 22를 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민으로 대체하고 28을 72로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 N-((S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-5-히드록시-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (132)를 130로부터 제조하여 170 mg (34.3%)의 132를 수득하였다.
- [0648] 단계 9: 0℃로 냉각된 THF (1 mL) 중 132 (35 mg, 0.0650 mmol)의 용액에 TBAF (91 µL, 0.0911 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 칼럼 (SP4) 상에서 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 17.2 mg (62.4%)의 I-20을 수득하였다:
- [0649] LCMS (ACPI-pos) *m/z* 424.1 (M+H)⁺.
- [0650] 실시예 17
- [0651] N-((R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피

리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-21)

[0652] 단계 a: 질소 분위기 하에 실온에서 1H-피라졸-1-카르복스아미드아미드 히드로클로라이드 (29.27 g, 199.7 mmol) 및 DMF (100 mL)의 용액에 순차적으로 DIPEA (46.38 mL, 266.3 mmol) 및 (S)-2-아미노프로판-1-올 (10.00 g, 133.1 mmol)의 DMF (15 mL) 용액을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. Et₂O (150 mL)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 에테르를 가만히 따르고, 진공 하에 농축시켜 (S)-1-(1-히드록시프로판-2-일)구아니딘 (134) 19.8 g (98%)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다:

[0653] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 118.1.

[0654] 단계 b: 500 mL 섭광 바이알에 21 (49.18 g, 131.5 mmol), EtOH (100 mL) 및 134 (19.75 g, 131.5 mmol)를 채운 다음, 45°C에서 10분 동안 교반하였다. 용액이 균질하게 되었을 때, 나트륨 에톡사이드 (98.18 mL, 263.0 mmol, EtOH 중 21%)를 첨가하고, 반응물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 농축시키고, EtOAc 중에 재현탁시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 2-(1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (136) 45 g (99%, 90% 순도)을 오렌지색 고체로서 수득하였다:

[0655] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 309.1.

[0656] 단계 c: 136 (39.5 g, 128 mmol), DCM (100 mL) 및 MeOH (100 mL)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl 용액 (160 mL, 640 mmol)을 첨가하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 잔류물을 DCM/7 N 메탄올성 NH₃ (100 mL, 9:1) 중에 녹이고, 혼합물을 5분 동안 초음파처리하였다. 무기 염 침전물을 여과에 의해 제거하고, 동일한 용매로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 점성 적색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 40 M)에 의해 DCM/7 N 메탄올성 NH₃ (7:1)으로 용리시키면서 정제하였다. 회수한 담갈색 오일을 결정화함으로써 갈색 고체로서의 21.2 g (95%)의 (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)프로판-1-올 (138)이 형성되었다:

[0657] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 209.1.

[0658] 실시예 10의 단계 3 내지 5에 기재된 절차에 따라 (R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-에틸아민 (140)을 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에타논 (CASRN 151945-84-5)으로부터 제조하였다. 28을 138로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 140 및 138의 축합을 수행하여 88 mg (23%)의 I-21을 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.99 (t, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.70-3.58 (m, 3H), 2.66 (t, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.25 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 408.1 (*M*+H)⁺.

[0659]

[0660] 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에타논 대신에 (4-클로로-2,5-디페닐)에타논을 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-((R)-1-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-22)를 제조하였다: 수율: 89 mg (26%).

[0661] N-((R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-38)

[0662] 단계 1에서 옥사졸-5-카르브알데히드를 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 및 2에 기재된 절차에 따라 (R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드 (139)를 제조하였다. 28을 138로 대체하고 22를 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판-1-아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 따라 (R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판-1-아민 및 138의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:40)로 용리시키면서 정제하여 0.30 g (75%)의 I-38을 수득하였다:

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ
8.06 (s, 1H), 7.51-7.47 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.64-4.55
(m, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 1H), 3.29-3.24
(m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.84 (t, 3H); MS m/z (APCI-pos)
M+1 = 422.

[0663]

N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-44)

[0664]

28을 138로 대체하고 22를 185로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 따라 185 및 138의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.004 g (1.31%)의 I-44를 수득하였다:

[0665]

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 424.

[0666]

(R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드를 위한 3,4-디클로로벤질아민을 140 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (S)-N-(3,4-디클로로벤질)-2-(1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-90)를 제조하였다:

[0667]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 1H),
5.37 (dd, 1H), 5.23 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (m,
4H), 2.63 (dd, 2H), 1.21 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 410.5.

[0668]

4-(아미노메틸)-2-클로로벤조니트릴 히드로클로라이드 (CASRN 202522-15-4)를 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-(3-클로로-4-시아노벤질)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-94)를 제조하였다.

[0669]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59
(s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 4H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz,
3H), 3.59 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.80 (d, J = 12.1 Hz, 2H),
1.48 (dd, J = 20.0, 10.9 Hz, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 427.1.

[0670]

(R)-1-페닐프로판-1-아민을 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-페닐프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-95)를 제조하였다:

[0671]

¹H NMR (400
MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.18 (t, J = 6.7, 1H), 6.91 (d, J = 8.1, 2H),
4.58 (dd, J = 14.8, 8.4, 1H), 4.42 – 4.23 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 19.1, 11.1, 3H), 3.65 – 3.51 (m,
2H), 3.36 (dd, J = 9.3, 7.5, 2H), 2.53 (t, J = 6.2, 2H), 1.85 – 1.58 (m, 4H), 1.47 (qd, J = 11.9, 4.2,
2H), 0.84 (t, J = 7.3, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 396.2.

[0672]

(R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드를 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-N-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-96)를 제조하였다:

[0673]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H),
7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 14.8, 7.3
Hz, 1H), 4.33 (q, J = 18.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 3.59 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J
= 11.5 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.72 (ddd, J = 20.4, 18.9, 8.4 Hz, 4H), 1.48 (dd, J =
20.4, 11.1 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 464.2.

[0674]

(R)-1-(4-클로로페닐)에탄아민을 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(4-클로로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-97)를 제조하였다:

[0675]

¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 416.1.

[0676]

(R)-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄아민 히드로클로라이드를 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-N-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-98)를 제조하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 3.85 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.37 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.80 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 21.8, 9.7 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 450.2.

[0678]

4-시아노-3-트리플루오로메틸-벤질아민 (4-브로모-3-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드로부터 제조됨, CASRN 101066-58-4)을 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)벤질)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-99)를 제조하였다:

¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.48 (td, J = 15.6, 4.0 Hz, 2H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 461.1.

[0680]

(R)-1-(4-플루오로페닐)프로판-1-아민 (CASRN 374898-01-8)을 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-100)를 제조하였다:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 15.0, 8.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 3H), 3.66 – 3.49 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 11.9, 10.1 Hz, 2H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 4H), 1.47 (qd, J = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 414.2.

[0682]

1-(4-플루오로페닐)에탄아민을 140 대신에 사용하고 28을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-101)를 제조하였다. 거울상이성질체를 키랄 SFC 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (10% 수율) 및 (S)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (15% 수율)를 수득하였다:

¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 5.7, 2H), 7.10 (t, J = 8.9, 2H), 6.97 (d, J = 7.8, 1H), 6.91 (d, J = 7.8, 1H), 4.84 (p, J = 7.1, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 16.1, 13.2, 3H), 3.56 (t, J = 5.6, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.79 (d, J = 12.6, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.36 (d, J = 7.1, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 400.2.

[0684]

(R)-1-페닐에탄아민을 140 대신에 사용하고 138을 138 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-페닐에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-102)를 제조하였다:

[0685]

¹H NMR (400

MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.30 (dt, *J* = 15.1, 7.4, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.0, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.9, 1H), 4.85 (p, *J* = 7.0, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 (d, *J* = 11.9, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.6, 2H), 3.36 (dd, *J* = 12.5, 10.8, 2H), 2.53 (dd, *J* = 10.1, 4.5, 2H), 1.79 (d, *J* = 12.6, 2H), 1.48 (ddd, *J* = 15.7, 12.1, 4.5, 2H), 1.37 (d, *J* = 7.1, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 382.2.

[0686]

(R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민을 140 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-((R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-147)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 2.5% MeOH/EtOAc로 용리시키면서 정제하여 102 mg (51%)의 I-147을 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.18-7.23

(m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.52-3.57 (m, 3H), 2.75 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 1.48 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz), 1.22 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz); MS (APCI-pos) *M*+1 = 407.5.

[0688]

실시예 18

[0689]

N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-23)

[0690]

단계 1: 질소를 바이알 내에 버블링하여 탈기된 tert-BuOH 중 IPA (80 mL), 1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (8.00 g, 32.9 mmol, CASRN 125733-43-9), 톨루엔 (15 mL) 및 칼륨 tert-부톡시드 (0.658 mL, 0.658 mmol)의 용액에 디클로로{(S)-(-)-2,2'-비스[디(3,5-크실릴)포스포노]-1-1'비나프틸}(2S)-(-)-1,1-비스(4-메톡시Ph)-3-Me-1,2-부탄디아민]Ru(II) (0.0402 g, 0.0329 mmol)을 첨가하였다. 비커를 오토클레이브 내에 놓고, 질소 순환을 통한 3회 진공-충전에 의해 이를 퍼징하였다. 수소를 150 psi의 압력에서 오토클레이브 내로 도입한 다음, 정지 밸브를 천천히 해제하여 20 psi로 감소시켰다. 이 절차를 3회 반복한 후에, 오토클레이브를 240 psi로 가압하였다 (수소가 200 psi로 재충전된 다음, 압력이 160 psi로 강하됨). 반응 혼합물을 실온에서 64시간 동안 격렬히 교반하였다. 압력을 방출시키고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르 (200 mL) 중에 용해시키고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (2:1)으로 용리시키면서 정제하여 고체 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄올 (142) 7.31 g (90.6%)을 수득하였다.

[0691]

단계 2: -10°C로 냉각된 시클로헥산 (20 mL) 중 142 (7.10 g, 29.0 mmol) 및 2,6-디메틸피리딘 (4.97 g, 46.4 mmol)의 용액에 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (12.3 g, 43.5 mmol)을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 90분 동안 교반하고, H₂O로 쟁칭하고, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술폰네이트 (144)를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0692]

단계 3: 시클로헥산 (200 mL) 중 144 (10.9 g, 28.9 mmol), K₂CO₃ (5.99 g, 43.4 mmol) 및 (3,4-디메톡시페닐)메탄아민 (6.77 g, 40.5 mmol)의 용액을 24시간 동안 65°C로 가열하였다. 물을 첨가하고, 유기 층을 농축시키고, 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (5 → 20% EtOAc)으로 용리시키면서 정제하여 1-(3,4-디클로로페닐)-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 (146) 4.11 g (36.1%)을 수득하였다.

[0693]

단계 4: DCM (50 mL) 중 146 (4.11 g, 10.43 mmol)의 용액에 TFA (2.410 mL, 31.28 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DCM 중에 용해시켰다. HCl의 용액 (20 mL, 2 M Et₂O)을 첨가하고, 용매를 고체로부터 가만히 따랐다. 고체를 15% MeOH/DCM 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 연화처리하고, 정치되도록 하였다. 생성된 고체를 여과하여 1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 (148) 1.904 g (74.8%)을 수득하였다.

[0694]

단계 5: DCM (10 mL) 중 148 (1.00 g, 4.01 mmol), 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트 (0.9085 g, 4.507 mmol) 및 피리딘 (0.7131 g, 9.015 mmol)의 용액을 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 농축시키고, SiO₂ 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 4-니트로페닐 1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸카르바메이트 (150) 1.511 g (90.0%)을 수득하

[0695]

였다.

- [0696] 단계 7: (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)프로판-1-올 (138, 0.215 g, 1.03 mmol), TBDMS-Cl (0.171 g, 1.14 mmol) 및 TEA (0.216 ml, 1.55 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 18시간 동안 교반하고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:50)로 용리시키면서 정제하여 (S)-N-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (152) 0.220 g (66.1%)을 수득하였다.
- [0697] 단계 8: 152를 28 대신에 사용하고 150을 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 (S)-N-(1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (152) 및 150의 축합을 수행하여, 2-((S)-1-(tert-부틸디메틸실릴옥시)프로판-2-일아미노)-N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (154) 89 mg (72%)을 수득하였다.
- [0698] 단계 9: DCM 중 154 (111 mg, 0.187 mmol)의 용액에 TBAF (187 μ L, 0.187 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SP4 역상 칼럼 크로마토그래피 상에서 MeCN/H₂O 구배 (5 \rightarrow 90% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 26.7 mg (29.8%)의 I-23을 수득하였다:
- [0699] LCMS (APCI+) *m/z* 480.5 (M+H)⁺.
- [0700] 152를 28 대신에 사용하고 143을 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드 (I-64)를 제조할 수 있다: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 442. 실시예 1의 단계 1 내지 3의 절차에 따라 1-(4-트리플루오로메틸-3-플루오로페닐)에타논 (CASRN 204339-72-0)을 4-트리플루오로메틸-3-플루오로벤즈알데히드로부터 제조할 수 있다. 실시예 10의 단계 3 내지 5에 기재된 절차에 따라 (R)-1-(4-트리플루오로메틸-3-플루오로-페닐)-에틸아민 (143)을 1-(4-트리플루오로메틸-3-플루오로페닐)에타논 (143a, CASRN 237761-81-8)으로부터 제조할 수 있다.
- [0701] 152를 28 대신에 사용하고 145를 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 [(R)-1-(3-클로로-5-플루오로-페닐)-에틸]-아미드 (I-65)를 제조하여 I-64를 수득할 수 있다: MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 408. 실시예 10의 단계 3 내지 5에 기재된 절차에 따라 (R)-1-(5-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸아민 (145)를 1-(5-클로로-3-플루오로페닐)에타논 (CASRN 842140-52-7)으로부터 제조할 수 있다.
- [0702] 실시예 19
- [0703] N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-24)
- [0704] 단계 1: 0°C로 냉각된 THF (100 mL) 및 2,2'-옥시비스(N,N-디메틸에탄아민) (9.18 g, 57.3 mmol)의 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (19.1 mL, 57.3 mmol, THF 중 3 N)를 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 용액을 -60°C로 냉각시키고, THF (20 mL) 중 3,4-디클로로벤조일 클로라이드 (10.0 g, 47.7 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 (Na₂SO₄)로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 40 M)에 의해 EtOAc/헥산 구배 (2 \rightarrow 10% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 6.0 g (85%, 53% 순도)의 1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-올 (156)을 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0705] 단계 2: 실온에서 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 MTBE (35 mL), (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피콜로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (2.51 mL, 2.51 mmol) 및 보란 디에틸알릴린 (4.45 mL, 25.1 mmol)의 용액을 채운 다음, 40°C로 가열하였다. 156 (6.00 g, 25.1 mmol)의 MTBE (20 mL) 용액을 적가하고, 반응물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, MeOH (5 mL)에 이어서 1 M HCl을 천천히 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 물을 제거하고, 나머지 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 담회

색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 100)에 의해 EtOAc/헥산 (1:3)으로 용리시키면서 정제하여 (S)-1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-올 (158)을 투명한 오일 3.45 g (66%)으로서 수득하였다.

[0706] 단계 3: 0℃로 냉각된 158 (3.45 g, 16.5 mmol) 및 THF (45 mL)의 용액에 이소인돌린-1,3-디온 (2.67 g, 18.1 mmol) 및 PPh₃ (6.49 g, 24.7 mmol)을 첨가하고, 이어서 순수한 DIAD (6.67 g, 33.0 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 2시간 동안 2 N NaOH (50 mL) 및 DCM (50 mL)과 함께 교반한 다음 (에멀전), DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc (1:1)로 연화처리하고, 침전된 POPH₃을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 헥산/EtOAc (9:1)로 용리시키면서 크로마토그래피 (이소라(Isolera))하여 (R)-2-(1-(3,4-디클로로페닐)프로필)이소인돌린-1,3-디온 (160) 2.05 g (32%)을 수득하였다.

[0707] 단계 4: 실온에서 160 (2.05 g, 5.21 mmol) 및 THF:MeOH (1:1, 40 mL)의 용액에 히드라진 일수화물 (1.31 mL, 26.1 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃로 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. THF (20 mL)를 첨가하고, 침전된 프탈이미드를 여과하여 폐기하였다. 여과물을 염수로 세척하고, DCM으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-1-(3,4-디클로로 페닐)프로판-1-아민 (162) 1.18 g (89%)을 점성 황색 오일로서 수득하였다. 모셔(Mosher) 아미드의 ¹⁹F NMR은 -69.28 및 -69.31에서의 피크에 기초하여 93%의 ee를 나타내었다.

[0708] 단계 5: 바이알에 CDI (0.584 g, 3.60 mmol), 162 (0.735 g, 3.60 mmol), DIPEA (1.88 mL, 10.8 mmol), DCM (7 mL) 및 DMF (2 mL)를 채웠다. 용액을 30분 동안 교반하고, DCM (3 mL) 중 138 (0.750 g, 3.60 mmol), DIPEA (1.88 mL, 10.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 염수 (4 mL)로 세척하고, 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시키고, 염수 (2 x 50 mL)로 세척한 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 액체 크로마토그래피 칼럼 (호리젠(Horizen) C18 바이오타지 40 M)에 의해 MeCN/H₂O (1:1)로 용리시키면서 정제하였다. 생성물을 ~50% MeCN/50% 물에서 용리시켜 0.905 g (55%)의 I-24를 담황색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.61 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 0.89 (t, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 438.1.

[0709] 단계 1에서 이소프로필마그네슘 브로마이드를 에틸마그네슘 브로마이드 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-메틸프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-32)를 제조하여 0.70 g (95%)의 1-(3,4-디클로로페닐)-2-메틸프로판-1-아민을 수득하였다:

[0711] *m/z* (APCI-pos) M+1 = 217.8.

[0712] 1-(3,4-디클로로페닐)-2-메틸프로판-1-아민 및 138의 축합으로 I-32를 수득하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (SP4 C18 바이오타지 40 M) 칼럼에 의해 MeCN/H₂O 구배로 용리 (약 50% MeCN에서 용리)시키면서 정제하여 표제 화합물 (73 mg)을 수득하였다. 키랄 HPLC 분리를 1 mL/분의 유량으로 헥산/EtOH (6:4)로 용리시키면서 테크 IC 칼럼 (4.6 mm X 250 mm, 1 mL/분, 220 nM)으로 달성하였다. 피크를 4.7분 및 5.9분에서 용리시켰다. 회수한 오일을 SP4 바이오타지 25 M 칼럼 상에서 30 칼럼 부피에 걸쳐 MeCN/H₂O 구배 (0 → 70% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 0.010 g (32%)의 I-32를 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.35 (m, 3H), 4.03 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 0.71 (d, 3H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 452.1.

[0713]

[0714] 실시예 20

[0715] N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3,3,3-트리플루오로프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-34)

[0716] 40 mL 바이알에 CDI (0.584 g, 3.60 mmol), 1-(3,4-디클로로페닐)-3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 (0.929 g, 3.60 mmol), DIPEA (1.88 mL, 10.8 mmol), DCM (7 mL) 및 DMF (2 mL)를 채웠다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, DCM (3 mL) 중 138 (0.750 g, 3.60 mmol) 및 DIPEA (1.88 mL, 10.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (4 mL)로 세척하고, 유기 상을 분리시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 재현탁시키고, 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (호리젠 C18 바이오타지 40 M)에 의해 MeCN/H₂O 구배로 용리 (약 50% MeCN에서 용리)시키면서 정제하여 925 mg을 수득하였으며, 이를 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해 분리하고 실시예 19에 기재된 바와 같이 다시 정제하여 0.212 g (23%)의 I-34를 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.06 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.79 (m, 4H), 1.20 (d, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 492.0.

[0717]

[0718] 실시예 21

[0719] N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사아미드 (I-25)

[0720] 단계 1: 질소 하에 실온에서 DMF (45 mL) 중 (1S,3S)-3-아미노시클로펜탄올 (9.00 g, 89.0 mmol) (ASID 파마슈티칼스(ASID pharmaceuticals)로부터 입수)의 교반 용액에 DIPEA (31.0 mL, 178 mmol)에 이어서 1H-피라졸-1-카르복사아미드아미드 히드로클로라이드 (14.7 g, 133 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, Et₂O (150 mL)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하였다. Et₂O를 가만히 따르고, 고진공 하에 농축시켜 1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)구아니딘 (164) 21 g (99%)을 어두운 오렌지색 오일로서 수득하였다:

[0721] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 144.1

[0722] 단계 2: 21 (10.99 g, 41.90 mmol), EtOH (10 mL) 및 1-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸)구아니딘 (10.0 g, 41.90 mmol)의 용액을 45°C에서 10분 동안 교반하였다. 용액이 균질하게 되었을 때, 나트륨 에톡사이드 (31.29 mL, 83.81 mmol, EtOH 중 21%)를 첨가하고, 반응물을 45°C에서 18시간 동안 교반하였다. 조 물질을 농축시키고, EtOAc 중에 재현탁시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 25 M)에 의해 EtOAc/MeOH (9:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 2-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (166) 10.9 g (50%)를 황색 발포체로서 수득하였다:

[0723] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 335.1.

[0724] 단계 3: 166 (10.85 g, 21.09 mmol), DCM (100 mL) 및 MeOH (10 mL)의 용액에 HCl/디옥산 (26.36 mL, 105.4 mmol, 디옥산 중 4 N 용액)을 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 잔류물에 DCM/메탄올성 NH₃ (100 mL, 9:1, 7 N)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 초음파처리하였다. 여과물을 농축시켜 농후한 적색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 40 M)에 의해 DCM/7 N 메탄올성 NH₃ (4:1 → 9:1 용액)로 용리시키면서 정제하여 (1S,3S)-3-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)시클로펜탄올 (168) 4.1 g (80%)을 담갈색 오일로서 수득하였다:

[0725] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 235.2.

[0726] 단계 4: 22를 168로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 조 생성물을 EtOAc/MeOH (9:1)로 전개하는 정제용 TLC (2.0 mm 두께)에 의해 정제하고, 약 0.6의 R_f를 갖는 생성물을 용리시켜 0.026 g (24% 수율)의 I-25를 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s,

1H), 7.38 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.4-1.4(m, 8H), 0.91 (t, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 464.1.

[0727]

- [0728] N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-42)
- [0729] 28을 168로 대체하고 22를 185로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 따라 185 및 168의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:30)로 용리시키면서 정제하여 0.066 g (61.3%)의 I-42를 수득하였다:
- [0730] MA m/z (APCI-pos) M+1 = 450.
- [0731] N-((R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-37)
- [0732] 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-벤조일 클로라이드를 3,4-디클로로벤조일 클로라이드 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 19의 단계 1 내지 4에 기재된 절차에 따라 (R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-아민 (167)을 제조할 수 있다. 162를 167로 대체하고 132를 168로 대체한 것을 제외하고는 실시예 19의 단계 5에 따라, 167 및 168의 축합을 수행하였다. 생성물을 EtOAc/MeOH (9:1)로 전개하는 정제용 SiO₂ TLC 플레이트 (1.0 mm 두께) 상에서 정제하여 0.030 g (48%)의 I-42를 백색 고체로서 수득하였다:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 482.1.
- [0733]
- [0734] N-((R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-((1S,3S)-3-히드록시시클로펜틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-52)를 유사하게 제조하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (12 M 호리젠 C18 칼럼)에 의해 MeCN/H₂O로 용리 (생성물을 약 25% MeCN으로 용리)시키면서 단리시켜 0.059 g (48%)의 I-52를 백색 고체로서 수득하였다:
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.45 (m, 4H); m/z (APCI-pos) M+1 = 468.2.
- [0735]
- [0736] 실시예 22
- [0737] N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-26)
- [0738] (1R,4R)-4-아미노시클로헥산을 (1S,3S)-3-아미노시클로펜탄을 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 21의 단계 1 내지 3에 따라 (1R,4R)-4-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)시클로헥산을 (170)을 제조하였다.
- [0739] 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-((1R,4R)-4-히드록시시클로헥실아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-26)를 170으로부터 제조하였다. 수율 29.1 mg (8%);
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.13 (d, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.43 (m, 2H), 1.26 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 466.5 (M+H)⁺.
- [0740]
- [0741] 실시예 23
- [0742] (R)-N-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-27)
- [0743] 실시예 1의 단계 1 및 2의 절차에 따라 (R)-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로판-1-아민을 4-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드로부터 제조하였다. 실시예 1의 단계 6에 따라 (R)-1-(4-(디플루오로메톡시)

페닐)프로판-1-아민 및 28의 축합을 수행하였다. 생성물을 역상 크로마토그래피 (SP4 C18)에 의해 30 칼럼 부피에 걸쳐 MeCN/H₂O 구배 (1 → 60% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 0.113 g (56%)의 I-27을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (m, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 462.1.

[0744]

실시예 24

[0745]

(R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3-메톡시프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-28)

[0746]

단계 1: 0℃로 냉각된 N₂ 분위기 하의 (R)-3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로판산 (10.0 g, 42.7 mmol, CASRN 909709-44-0) 및 THF (57.0 mL, 42.7 mmol)의 용액에, 내부 온도를 20℃에서 유지하는 속도로 LiAlH₄ (32.0 mL, 32.0 mmol, THF 중 1 M 용액)를 적가하였다 (10분 적가). 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 2 M HCl (20 mL)로 킨칭한 다음, 2 M NaOH (30 mL) 및 염수 (50 mL)를 순차적으로 첨가하였다. 백색 고체를 셀라이트를 통한 여과에 의해 제거하고, THF (100 mL) 및 EtOAc (50 mL)로 행구었다. 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-올 (172) 5.25 g (56%)을 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다:

MS *m/z* (APCI-pos) M+1 = 220.0.

[0748]

단계 2: THF (50 mL, 22.7 mmol) 중 172 (5.00 g, 22.7 mmol), NaOH (2 M 수성) (34.1 mL, 68.2 mmol)의 용액에 Boc₂O (5.45 g, 25.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 NaOH (2 M 수성) (34.1 mL, 68.2 mmol)를 첨가하여 pH를 약 12에서 안정화하였다. 추가의 Boc₂O (3.0 g)를 첨가하고, pH를 약 12에서 유지하였다. 3시간 후, Et₂O를 첨가하고, 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 100)에 의해 EtOAc/헥산 (1:1)으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 1-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (174) 3.40 g (41%)을 황색 고체로서 수득하였다: 약 90% ee (OJ 칼럼을 사용한 키랄 HPLC).

[0749]

단계 3: 0℃로 냉각되고 N₂ 분위기 하에 유지된 174 (2.22 g, 6.93 mmol) 및 THF (30 mL)의 용액에 NaH (0.333 g, 8.32 mmol, 미네랄 오일 중 60%)를 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 용액을 30분 동안 교반한 다음, MeI (0.519 mL, 8.32 mmol)를 첨가하고, 황색 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 H₂O로 희석하고, Et₂O로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 50)에 의해 헥산/EtOAc (4:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 1-(3,4-디클로로페닐)-3-메톡시프로필카르바메이트 (176) 0.660 g (28%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[0750]

단계 4: 실시예 1의 단계 5의 절차에 따라 176의 탈보호를 수행하여 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-메톡시프로판-1-아민 (178) 0.375 g (80%)를 수득하였다:

m/z (APCI-pos) M+1 = 234.0.

[0752]

단계 5: 실시예 1의 단계 6에 따라 178 및 28의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 칼럼 상에 로딩하고, MeOH/DCM (1:4)로 용리시킨 다음, 역상 칼럼 (SP4 C18) 상에서 MeCN/H₂O 구배 (1 → 70% MeCN)로 용리시키면서 다시 정제하여 0.013 g (12%)의 I-28을 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.29 (d, 2H), 4.93 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.99 (m, 3H), 3.57 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H); *m/z* (APCI-pos) M+1 = 494.1.

[0754]

실시예 25

[0755]

- [0756] (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-29)
- [0757] 단계 1: 질소 하에 실온에서 THF (10 mL) 중 (E)-벤질 (1H-피라졸-1-일)메탄디일리덴디카르바메이트 (1.95 g, 5.15 mmol, CASRN 152120-55-3)의 교반 용액에 DIPEA (2.24 mL, 12.9 mmol)를 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 1-메틸-1H-피라졸-5-아민 (0.500 g, 5.15 mmol)을 첨가하고, 3일 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc를 사용하여 50 mL로 희석하고, 순차적으로 2 N HCl (2 x 50 mL), 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 50 mL) 및 염수 (1 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (Z)-벤질 (벤질옥시카르보닐아미노)(1-메틸-1H-피라졸-5-일아미노)메틸렌카르바메이트 (180) 1.00 g (90% 순도, 43%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다:
- [0758] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 408.3
- [0759] 단계 2: 실온에서 EtOH/THF (1:1, 35 mL) 중 180 (1.00 g, 2.45 mmol)의 교반 용액에 펄만(Pearlman) 촉매 (0.172 g, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 수소 기체로 진공/퍼징 순환을 3회 가한 다음, 수소 압력의 1 기압 풍선 하에 유지하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 GF/F 여과지를 통해 EtOH와 함께 여과하고, 여과물을 농축시켜 1-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)구아니딘 (182) 0.31 g (90%)을 투명한 유리로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다:
- [0760] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 140.0.
- [0761] 단계 3: 밀봉가능한 압력 튜브에, 실온에서 질소로 플러싱된 THF/EtOH (1:1, 10 mL) 중 182 (0.310 g, 2.23 mmol)를 채우고, 21 (0.567 g, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 용액을 100°C로 24시간 동안 가온하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 tert-부틸 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 0.556 g (70%)를 백색 유리질 고체로서 수득하였다:
- [0762] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 331.1.
- [0763] 단계 4: DCM/ EtOH (5 mL, 1:1) 중 tert-부틸 2-(1-메틸-1H-피라졸-5-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (0.556 g, 1.68 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (4.21 mL, 16.8 mmol)을 첨가하고, 용액을 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 오렌지색 고체를 수득하였으며, 이를 7 N NH₃/MeOH와 함께 교반하여 중화시키고, DCM으로 세척하였다. 침전물을 여과하고, SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 25)에 의해 MeOH/DCM 구배 (0 → 20% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 N-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (184) 0.223 g (75% 순도, 44% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다:
- [0764] MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 231.2.
- [0765] 단계 5: 바이알에 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)에탄아민 (185, 0.046 g, 0.24 mmol, CASRN 150520-10-8), CDI (0.040 g, 0.24 mmol), DIPEA (0.085 mL, 0.49 mmol) 및 DCM (1 mL)을 채우고, 밀봉하고, 30분 동안 교반하였다. 184 (0.075 g, 0.24 mmol), DIPEA (0.085 mL, 0.49 mmol) 및 DCM (1 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하고, 염수 (4 mL)로 세척하고, 정제용 SiO₂ TLC (1.0 mm 두께) 상에 로딩하였다. 플레이트를 EtOAc/MeOH (95:5)로 전개하여 0.0041 g (4%)의 I-29를 수득하였다:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.49 (m, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 446.0.
- [0766]
- [0767] 단계 1에서 1-메틸-1H-피라졸-5-아민을 1-에틸-1H-피라졸-4-아민으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1-에틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-30)를 제조하였다. I-30을 정제용 SiO₂ TLC (1.0 mm 두께) 상에서 정제하고, EtOAc/MeOH (95:5)로 전개하여 0.0185 g (12%)의 생성물을 투명한 유리로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17

(s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.49 (m, 6H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 460.1.

[0768]

[0769]

단계 1에서 1-메틸-1H-피라졸-5-아민을 1-메틸-1H-피라졸-4-아민으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1-메틸-1H-피라졸-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-31)를 제조하였다. I-31을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지)에 의해 MeOH/EtOAc (5/95)로 용리시키면서 정제하여 82 mg (86%)의 I-31을 수득하였다.

[0770]

실시예 26

[0771]

N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-33)

[0772]

단계 1: 둥근 바닥 플라스크에 (R)-3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-올 (9.25 g, 42.0 mmol, CASRN 147611-61-8), DMAP (0.513 g, 4.20 mmol) 및 DCM (84.1 mL)을 채운 다음, TBDMS-Cl (6.65 g, 44.1 mmol) 및 DCM (10 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:8 → 500:10)로 용리시키면서 정제하여 (R)-3-(tert-부틸 디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-아민 (186) 10.2 g (72%)을 수득하였다:

[0773]

m/z (APCI-pos) *M*+1 = 334.0.

[0774]

키랄 ee 분석을 모셔 아미드를 사용하여 수행하였다 (아민을 모셔 산 염화물, DIPEA 및 CDCl₃와 함께 15분 동안 교반함). 라세미체와 비교하여, -69.26 및 -69.33에서의 피크의 ¹⁹F NMR 분석은 81%의 ee를 나타내었다. (R)-3-(tert-부틸 디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-아민 10.2 g (100% 순도, 72% 수율)을 수득하였다.

[0775]

단계 2: 바이알에 186 (0.161 g, 0.480 mmol), CDI (0.0779 g, 0.480 mmol), DIPEA (0.167 mL, 0.960 mmol) 및 DCM (1 mL)을 채웠다. 용액을 30분 동안 교반한 다음, (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)프로판-1-올 (0.100g, 0.480 mmol), DIPEA (0.167 mL, 0.960 mmol) 및 DCM (1 mL)의 용액을 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 염수 (4 mL)로 세척하고, 정제용 SiO₂ TLC (1.0 mm 두께) 상에 로딩하고, DCM/ MeOH (9:1)로 전개하였다. 생성물을 용리시키고, 83 mg의 생성물을 실릴 에테르로서 수득하였으며, 이를 DCM/MeOH (4:1, 5 mL)로 희석하고, 4 N HCl/디옥산 용액을 첨가하고, 반응물을 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 제거하고, 조 생성물을 정제용 SiO₂ 플레이트 상에서 정제하고, DCM/7 M 메탄올성 NH₃ (9:1)으로 용리시키면서 전개하였다. 회수한 물질을 추가로 바이오타지 12 M 호리젠 C18 칼럼 상에서 MeCN/H₂O (~20 → 25% (H₂O/MeCN))로 용리시키면서 정제하여 0.045 g (20%)의 I-33을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.46

(m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.53 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.16 (d, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 454.1.

[0776]

[0777]

실시예 27

[0778]

(R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(2-에톡시피리딘-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-35)

[0779]

단계 1에서 1-메틸-1H-피라졸-5-아민을 2-에톡시피리딘-4-아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 25의 단계 1 내지 4에 기재된 절차에 따라 N-(2-에톡시피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도 [3,4-d]피리미딘-2-아민 (186)을 제조하였다.

[0780]

바이알에 185 (0.105 g, 0.553 mmol), CDI (0.0896 g, 0.553 mmol) 및 DCM (2 mL)을 채우고, 30분 동안 교반하였다. 용액에 186 (0.150 g, 0.553 mmol) 및 DIPEA (0.193 mL, 1.11 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응물을 3일

동안 교반하였다. 반응물을 염수 (4 mL)로 세척하고, 유기 상을 농축시키고, 정제용 SiO₂ 플레이트 (1.0 mm 두께) 상에 로딩하고, EtOAc/ MeOH (95:5)로 전개하고 용리시켜 0.038 g (13%)의 I-35를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.72 (d, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.39 (t, 3H); *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 487.2.

[0781]

실시예 28

[0782]

(R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(2-메틸피리딘-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-36)

[0783]

24를 구아니딘으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 4에 기재된 절차에 따라 tert-부틸 2-아미노-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (187)를 제조하였다.

[0784]

단계 1: 튜브에 187 (300 mg, 1.20 mmol), Pd(dba)₂ (34.5 mg, 0.0599 mmol), Binap-rac (74.6 mg, 0.120 mmol), 4-클로로-2-메틸피리딘 (229 mg, 1.80 mmol) 및 NaO-tert-Bu (230 mg, 2.40 mmol) 및 톨루엔 (3 mL)을 채우고, 밀봉하고, 5분 동안 질소로 탈기한 다음, 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트®의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 역상 칼럼 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 85% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 2-(2-메틸피리딘-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (188) 136 mg (33.2%)을 수득하였다.

[0785]

단계 2: 188 (136 mg, 0.398 mmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 15분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 N-(2-메틸피리딘-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (190)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0786]

단계 3: 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 190 및 185의 축합을 수행하여 70 mg (72%)의 I-36을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.19 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.50 (d, 3H); LCMS (APCI+) *m/z* 461.1 (*M*+H)⁺.

[0788]

실시예 29

[0789]

(S)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-41)

[0790]

단계 1: 0℃로 냉각된 2-메톡시아세틸 클로라이드 (10 g, 92.1 mmol) 및 DCM (100 mL)의 용액에 N,O-디메틸히드로실아민 히드로클로라이드 (9.89 g, 101 mmol) 및 TEA (38.5 mL, 276 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:50)로 용리시키면서 정제하여 N,2-디메톡시-N-메틸아세트아미드 12 g (97.8%)을 수득하였다.

[0791]

단계 2: -78℃로 냉각된 4-브로모-1,2-디클로로벤젠 (2.04 g, 9.01 mmol) 및 에테르 (5 mL)의 용액에 n-BuLi (3.61 mL, 9.01 mmol)을 정상 스트림으로서 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한 다음, N,2-디메톡시-N-메틸아세트아미드 (1.0 g, 7.51 mmol) 및 에테르 (10 mL)의 용액으로 캐놀라를 통해 옮기고, 이를 추가로 20분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 분획을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (9:1)로 용리시키면서 정제하여 1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에탄올 (192) 1.30 g (79.0%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0792]

단계 3: (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.593 mL, 0.593 mmol) 및 보란 디에틸아닐린 (1.05 mL, 5.93 mmol) 및 MTBE (15 mL)의 용액을 실온에서 제조한 다음, 40℃로 가열하였다. 이어서, 192 (1.30 g, 5.93 mmol) 및 MTBE (15 mL)의 용액을 상기 용액에 적가하고, 반응물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH로 켄칭하는 것에 이어서 1 M HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피

[0793]

에 의해 헥산/EtOAc 구배 (6:1 → 4:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에탄올 (194) 1.25 g (95.3%)을 수득하였다.

[0794] 단계 4: 실온에서 194 (1.25 g, 5.65 mmol) 및 THF (10 mL)의 용액에 순차적으로 이소인돌린-1,3-디온 (0.915 g, 6.22 mmol) 및 PPh_3 (2.22 g, 8.48 mmol)을 첨가하고, 이어서 DEAD (3.34 mL, 8.48 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 에테르 (300 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 폐기하였다. 이어서, 여과물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM으로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에틸)이소인돌린-1,3-디온 (196) 1.9 g (96.0%)을 수득하였다.

[0795] 단계 5: 실온에서 196 (2.0 g, 5.7 mmol) 및 THF:MeOH (1:1, 20 mL)의 용액에 히드라진 일수화물 (2.9 g, 57 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:30)로 용리시키면서 정제하여 (S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에탄아민 (198) 1.1 g (88%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0796] 단계 7: 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 198 및 28의 축합을 수행하여 0.110 g (31%)의 I-41을 수득하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:10 → 500:15)로 용리시키면서 정제하였다:

[0797] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 480.

[0798] 단계 1에서 4-브로모-1,2-디클로로벤젠을 4-브로모-1-클로로-2-플루오로-벤젠으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (S)-N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-45)를 제조하여 (S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-메톡시에탄아민 (197)을 수득하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10 → 500:15)로 용리시키면서 정제하였다:

[0799] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 464.

[0800] 단계 1에서 28을 138으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-48)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:15 → 500:25)로 용리시키면서 정제하였다:

[0801] m/z (APCI-pos) M+1 = 454.

[0802] 단계 1에서 28을 138로 대체하고 단계 7에서 198을 197로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-((S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-55)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:5 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.205 g (47.7%)의 I-55를 수득하였다:

[0803] m/z (APCI-pos) M+1 = 438.

[0804] 실시예 30

[0805] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-46)

[0806] 실온에서 (S)-N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (0.250 g, 0.443 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액에 TBAF (0.532 mL, 0.532 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:20 → 500:30)로 용리시키면서 정제하여 0.100 g (50.2%)의 I-46을 수득하였다:

¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 3H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 450.

[0807]

실시예 31

[0808]

(S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸 아세테이트 (I-47)

[0809]

실온에서 I-46 (0.150 g, 0.333 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 순차적으로 TEA (0.139 mL, 1.00 mmol) 및 Ac₂O (0.0346 mL, 0.367 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/헥산 (500:20)으로 용리시키면서 정제하여 0.150 g (91.5%)의 I-47을 수득하였다:

[0810]

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 492.

[0811]

(S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸 피발레이트 (I-67)

[0812]

실온에서 I-46 (0.100 g, 0.222 mmol), TEA (0.0929 mL, 0.667 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 순차적으로 피발산 무수물 (0.0496 mL, 0.244 mmol) 및 DMAP (0.0272 g, 0.222 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50℃로 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10)로 용리시키면서 정제하여 0.060 g (50.5%)의 I-67을 수득하였다:

[0813]

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 534.

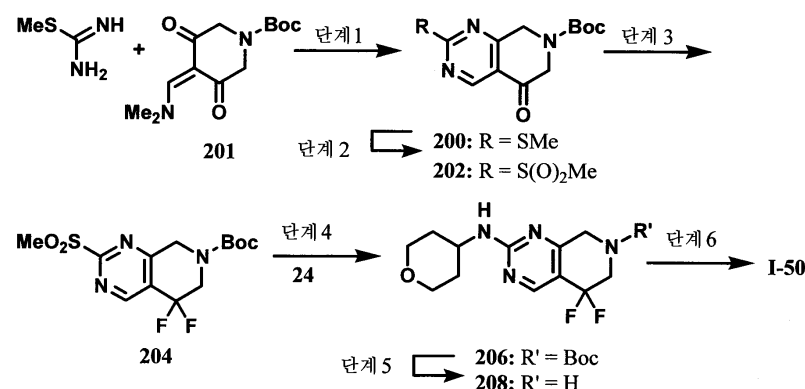
[0814]

실시예 32

[0815]

(R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-50)

[0816]



[0817]

단계 1: 질소 하에 실온에서 EtOH (105 mL) 중 메틸 카르바미도티오에이트 헤미수페이트 (14.72 g, 52.89 mmol, CASRN 867-44-7)의 교반 현탁액에 DIPEA (20.10 mL, 115.4 mmol)를 피펫을 통하여 순수한 상태로 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 30분 동안 가열한 다음, 무수 EtOH (45 mL) 중 1,1-디메틸에틸 4-[(디메틸아미노)메틸렌]-3,5-디옥소-1-피페리딘카르복실레이트 (201, 12.90 g, 48.08 mmol, CASRN 478623-90-4)의 용액을 피펫을 통하여 첨가하고, 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 회전증발기에서 부분적으로 농축시켰다. 혼합물을 EtOAc 및 포화 수성 NaHCO₃ (400 mL, 1:1) 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 유기 상을 염수 (1 x 200 mL)로 세척하였다. 유기 층을 단리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM을 포함하는 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 65 M) 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 (15/85)으로 용리시켰다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(메틸티오)-5-옥소-5,6-디히드로

[0818]

피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (200) 3.3 g (23%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0819] 단계 2: 질소 하에 실온에서 DCM (66 mL) 중 200 (3.3 g, 11.2 mmol)의 교반 용액에 고체 MCPBA (6.91 g, 28.0 mmol, 공업용, 65 - 70 중량%)를 순수한 상태로 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 10% 티오황산나트륨 용액 (0.63 M, 110 mL)으로 키텔하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 DCM 및 포화 수성 NaHCO₃ (1:1)을 사용하여 400 mL로 희석하고, 진탕시켰다. 층을 분리하고 (에멀전이 형성됨), 수성 상을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 단리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 2-(메틸술포닐)-5-옥소-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (202) 2.7 g (73%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0820] 단계 3: 마개가 덮인 폴리에틸렌 바이알 내 실온의 DCE (18 mL) 중 202 (2.0 g, 6.110 mmol)의 교반 용액에 테옥소플루오르 (1.239 mL, 6.721 mmol)를 시린지를 통해 순수한 상태로 첨가하였다. 반응물을 50℃로 가온하고, 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙냉 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL)에 교반하면서 부었다. 15분 후, pH는 여전히 염기성 (대략 pH=9)이었다. 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 추가로 5분 동안 교반하였다. 층을 분리하고 (에멀전), 수성 상을 DCM (1 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기부를 포화 수성 NaHCO₃ (1 x 100 mL)으로 세척하고, 단리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 40 M 칼럼)에 의해 정제하였다. 조 물질을 DCM을 포함하는 칼럼 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 (3/7)으로 용리시켜 연황색 발포체를 수득하였다. 발포체를 EtOAc/헥산 (1/1)으로 연화처리하고, 생성된 고체를 여과하고, 고진공 하에 건조시켜 tert-부틸 5,5-디플루오로-2-(메틸술포닐)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (204) 850 mg (40%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0821] 단계 4: 질소 하에 실온에서 IPA (3 mL) 중 204 (349 mg, 1 mmol)의 교반 현탁액에 순차적으로 순수한 DIPEA (174 μ L, 1 mmol) 및 순수한 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (101 mg, 1 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열였고, 이는 균질하게 되었다. 60분 동안 가열을 계속한 다음, 실온으로 냉각시키고, EtOAc를 사용하여 30 mL로 희석하고, 순차적으로 10% 시트르산 용액 (2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 단리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 투명한 오일로 농축시켰다. 오일을 초음파처리하며 헥산/EtOAc (4/1)로 연화처리하여 침전물을 수득하였으며, 이를 여과하고, 헥산/EtOAc (4/1)로 행구었다. 모액을 회수하고, 다시 침전시켰다. 침전된 두 배치 모두를 합하여 tert-부틸 5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (206) 215 mg (58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0822] 단계 5: 질소 하에 실온에서 DCM (4 mL) 중 206 (215 mg, 0.5805 mmol)의 교반 용액에 IPA 중 5 M HCl (1.161 mL, 5.805 mmol)을 피펫에 의해 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 회전증발기 및 고진공에 의해 농축 건조시켜 5,5-디플루오로-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드 (208) 106 mg (100%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0823] 단계 6: 실시예 25의 단계 5의 절차에 따라 208 및 185의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 소형 SiO₂ 중력 칼럼 (1 x 2 cm) 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 (1/1 포함)로 용리시켜 4 mg (47%)의 I-50을 황색 발포체로서 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.94 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.48 (d, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487.3.

[0824] (S)-N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-51)

[0826] 197 (0.0854 g, 0.293 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 순차적으로 TEA (0.123 mL, 0.880 mmol) 및 CDI (0.0476 g, 0.293 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용액에 TEA (0.123 mL, 0.880 mmol), 208 (0.090 g, 0.293 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 적가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성

물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 2% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 0.060 g (40.9%)의 I-51을 수득하였다:

[0827] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 499.

[0828] (S)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-53).

[0829] 단계 2에서 (4-클로로-3-플루오로페닐) 마그네슘 브로마이드를 (3-클로로-4-플루오로페닐) 마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 10의 단계 1 내지 5에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄아민 (210)을 제조하였다.

[0830] 28을 208로 대체하고 22를 210으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 208 및 210의 혼합을 수행하여 (S)-N-(2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-5,5-디플루오로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (212)를 수득하였다. 실시예 10의 단계 7의 절차에 따라 212의 실릴 보호기의 제거를 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:30 → 500:40)로 용리시키면서 정제하여 0.070 g (86.5%)의 I-53을 수득하였다:

[0831] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 486.

[0832] 실시예 33

[0833] (S)-((S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미드)에틸) 2-아미노-3-메틸부타노에이트 (I-54)

[0834] 단계 1: 실온에서 I-46 (0.100 g, 0.222 mmol) 및 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (0.0531 g, 0.244 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 DMAP (0.0543 g, 0.445 mmol) 및 DCC (0.0504 g, 0.244 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:15)로 용리시키면서 정제하여 (S)-((S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미드)에틸) 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부타노에이트 (214) 0.130 g (90.1%)을 수득하였다.

[0835] 단계 2: 214 (0.130 g, 0.200 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 HCl (0.334 mL, 2.00 mmol)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:40 → 500:50)로 용리시키면서 정제하여 0.090 g (81.9%)의 I-54을 수득하였다:

[0836] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 549.

[0837] 단계 1에서 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산을 2-메톡시아세트산으로 대체하고 단계 2를 생략한 것을 제외하고는 유사하게 (S)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미드)에틸 2-메톡시아세테이트 (I-56)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:15)로 용리시키면서 정제하여 0.120 g (76.6%)의 I-56을 수득하였다:

[0838] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 522.

[0839] 실시예 34

[0840] N-((R)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)프로필)-2-((S)-1-히드록시부탄-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-57)

[0841] 단계 1에서 (S)-2-아미노프로판-1-올을 (S)-2-아미노부탄-1-올로 대체한 것을 제외하고는 실시예 17의 단계 1 내지 3에 기재된 방법에 따라 (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)부탄-1-올 히드록로라이드 (216)를 제조하였다. 고진공 하에 건조시킨 후, 상기 방법으로 216을 흡습성 고체로서 수득하였다.

- [0842] 단계 1: 실온에서 139 (0.173 g, 0.773 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 TEA (0.235 g, 2.32 mmol) 및 CDI (0.125 g, 0.773 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 216 (0.200 g, 0.773 mmol), TEA (0.235 g, 2.32 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액을 적가하고, 생성된 용액을 4시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:40)로 용리시키면서 정제하여 0.050 g (14.8%)의 I-57을 수득하였다:
- [0843] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 436.
- [0844] 실시예 35
- [0845] N-((R)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로 피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-58)
- [0846] 단계 1: 실온에서 3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤즈알데히드 (2.8 g, 12 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (2.7 g, 22 mmol) 및 THF (25 mL)의 용액에 테트라에톡시티타늄 (9.3 mL, 45 mmol)을 첨가하고, 반응물을 65°C로 12시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)을 첨가하고, 고체를 여과하고, 폐기하였다. 여과물을 EtOAc로 추출하고, 유기 분획을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10)로 용리시키면서 정제하여 (R,E)-N-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (218) 3.8 g (98%)을 수득하였다.
- [0847] 단계 2: -78°C로 냉각된 218 (3.8 g, 12 mmol) 및 THF (40 mL)의 용액에 에테르 중 에틸마그네슘 브로마이드 (5.8 mL, 17 mmol)의 용액을 적가하고, 용액을 1시간 동안 교반하고, 물로 킨칭하고, Et₂O로 추출하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (35 → 40% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (R)-N-((R)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (220) 3.5 g (84%)을 수득하였다.
- [0848] 단계 3: 220 (3.5 g, 9.8 mmol) 및 DCM (10 mL)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (17 mL, 68 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. Et₂O를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반하고, 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 (R)-1-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드 (222) 2.5 g (88%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0849] 단계 4: 22를 222로 대체하고 28을 138로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 222 및 138의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (45 → 50% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 0.12 g (28.5%)의 I-58을 수득하였다:
- [0850] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 488.
- [0851] 실시예 36
- [0852] (R)-N-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-시아노에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-59)
- [0853] 단계 1: 실온에서 (S)-tert-부틸 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸카르바메이트 (0.75 g, 2.59 mmol) 및 DCM (15 mL)의 용액에 TEA (0.541 mL, 3.88 mmol) 및 MsCl (0.210 mL, 2.72 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:5)로 용리시키면서 정제하여 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸 메탄술포네이트 (224) 0.8 g (84%)을 수득하였다.
- [0854] 단계 2: 224 (1.5 g, 4.1 mmol) 및 THF/아세톤 (24 mL, 5:1)의 용액에 NaI (3.1 g, 20 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 (S)-tert-부틸 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-아이오도에틸카르바메이트 1.6 g (98%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0855] 단계 3: 아이오다이드 (1.6 g, 4.0 mmol) 및 DMSO (10 mL)의 용액에 NaCN (0.22 g, 4.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80℃로 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기 분획을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (4:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-시아노에틸카르바메이트 (226) 0.75 g (63%)을 수득하였다.
- [0856] 단계 4: 디옥산 (5 mL) 중 226 (0.350 g, 1.17 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (2.93 mL, 11.7 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켜 (R)-3-아미노-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)프로판니트릴 히드로클로라이드 (228) 0.2 g (72.6%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0857] 단계 5: 22를 228로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 228 및 28의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 10% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 0.035 g (8.96%)의 I-59를 수득하였다:
- [0858] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 488; MS m/z (APCI-pos) M+1 = 459.
- [0859] 실시예 37
- [0860] N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(1-플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-60)
- [0861] 단계 1: 페닐메탄아민 (5.63 g, 52.6 mmol) 및 1-플루오로프로판-2-온 (4.0 g, 52.6 mmol) 및 DCE (50 mL)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (15.6 g, 73.6 mmol) 및 HOAc (3.01 mL, 52.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 마개로 막고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:5 → 500:10)로 용리시키면서 정제하여 N-벤질-1-플루오로프로판-2-아민 (230) 6.2 g (70.5%)을 수득하였다.
- [0862] 단계 2: 230 (2.5 g, 15 mmol), Pd/C (3.2 g, 1.5 mmol) 및 MeOH (30 mL)의 현탁액을 수소 (H₂ 충전된 풍선) 하에 5시간 동안 교반하였다. 용액에 IPA 중 6 M HCl (12 mL, 75 mmol)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 농축 건조시켜 1-플루오로프로판-2-아민 히드로클로라이드 (232) 1.5 g (88%)을 수득하였다.
- [0863] 단계 3: 튜브에 (Z)-벤질 (1H-피라졸-1-일)메틸렌디카르바메이트 (4.2 g, 11 mmol), DIPEA (3.9 mL, 22 mmol)를 채우고, THF (20 mL)에 이어서 1-플루오로프로판-2-아민 히드로클로라이드 (1.4 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 60℃로 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM으로 용리시키면서 정제하여 (Z)-벤질 (벤질옥시카르보닐아미노)(1-플루오로프로판-2-일아미노)메틸렌디카르바메이트 (234) 4.8 g (>100%)을 수득하였다.
- [0864] 단계 4: 실온에서 234 (4.8 g, 12 mmol), Pd(OH)₂/C (0.87 g, 1.2 mmol) 및 EtOH/THF (95%, 1:1, 60 mL)의 현탁액을 수소 분위기 (H₂ 충전된 풍선) 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, THF로 세척하고, 농축시켜 1-(1-플루오로프로판-2-일)구아니딘 (236) 1.4 g (95%)을 수득하였다.
- [0865] 단계 5 및 6: 실시예 1의 단계 4 및 5에 기재된 절차에 따라 tert-부틸 2-(1-플루오로프로판-2-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐카르바메이트 (238)를 236 및 21로부터 제조할 수 있다.
- [0866] 단계 7: 22를 185로 대체하고 28을 238로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 N-((S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1-플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (240)를 238 및 185로부터 제조할 수 있다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:7)로 용리시키면서 정제하였다.
- [0867] 단계 8: 실온에서 240 (0.500 g, 0.898 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 IPA (1.50 mL, 8.98 mmol) 중 6 M HCl을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물을 수성 Na₂CO₃ 및 DCM 사이에 분배하였

다. 유기 분획을 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:30 → 500:35)로 용리시키면서 정제하여 0.34 g (85.6%)의 I-60을 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다:

[0868] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442.

[0869] 라세미 혼합물을 키랄 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 분할하였다.

[0870] 실시예 38

[0871] N-((S)-(3,4-디클로로페닐)((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-61)

[0872] 단계 2에서 4-브로모-1-(트리플루오로메틸)벤젠을 1-브로모-3,4-디클로로벤젠으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 11의 단계 1 및 2에 따라 (R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-카르복실산을 (R)-tert-부틸 2-(3,4-디클로로벤조일)-피롤리딘-1-카르복실레이트)로 전환할 수 있다. 실시예 11의 단계 4 및 5의 절차에 따라 케톤의 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤을 사용한 환원 및 이소인돌린-1,3-디온과의 축합을 수행하여 (R)-tert-부틸 2-((S)-(3,4-디클로로페닐)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (242)를 수득할 수 있다.

[0873] 단계 1: 242 (0.120 g, 0.252 mmol) 및 DCM (1 mL)의 용액에 IPA (10 mL) 중 5 M HCl을 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켜 2-((S)-(3,4-디클로로페닐)((R)-피롤리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 히드로클로라이드 (242) 0.086 g (82.7%)을 수득하였다.

[0874] 단계 2: 실온에서 242 (0.400 g, 0.972 mmol) 및 DCE (10 mL)의 용액에 TEA (0.295 g, 2.91 mmol) 및 포름알데히드 (0.631 g, 7.77 mmol)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한 후, NaBH(OAc)₃ (0.824 g, 3.89 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na₂CO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 구배 (3:1 → 1:1)로 용리시키면서 정제하여 2-((S)-(3,4-디클로로페닐)((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온 (244) 0.3 g (79.3%)을 수득하였다.

[0875] 단계 3: 244 (0.40 g, 1.03 mmol) 및 MeOH:THF (1:1, 10 mL)의 용액에 히드라진 일수화물 (0.514 g, 10.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:50)로 용리시키면서 정제하여 (S)-(3,4-디클로로페닐)((R)-1-메틸피롤리딘-2-일)메탄아민 (246) 0.130 g (48.8%)을 수득하였다.

[0876] 단계 4: 28을 138로 대체하고 22를 246으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 246 및 138의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:20 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.100 g (41.8%)의 I-61을 수득하였다:

[0877] m/z (APCI-pos) M+1 = 477.

[0878] 실시예 39

[0879] N-((1S,2S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2,3-디히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-62)

[0880] 단계 1: 실온에서 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (4.7 g, 39 mmol) 및 DCM (15 mL)의 용액에 무수 CuSO₄ (14 g, 85 mmol)에 이어서, (R)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-2-카르브알데히드 (6.0 g, 35 mmol) 및 DCM (20 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 셀라이트를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (9:1 → 7:1)로 용리시키면서 정제하여 (S,Z)-N-((S)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-2-일메틸렌)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (248) 4.7 g (49%)을 수득하였다.

[0881] 단계 2: -78℃로 냉각된 248 (2.0 g, 7.3 mmol) 및 톨루엔 (30 mL)의 용액에 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로

마이드 (29 mL, 15 mmol)를 첨가하고, 0°C로 30분 동안 가온하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 구배 (4:1 → 1:1)로 용리시키면서 정제하여 (S)-N-((S)-(3,4-디클로로페닐))((S)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-2-일)메틸)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (250) 1.8 g (59%)을 수득하였으며, 이는 ¹H NMR에 의하면 약 10:1의 부분입체이성질체 혼합물인 것으로 보인다.

[0882] 단계 3: 250 (1.8 g, 4.3 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 IPA 중 HCl (7.1 mL, 43 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 디옥산 (5 당량) 및 H₂O (1 mL) 중 4 M HCl을 첨가하여 시클로헥실 케탈을 절단시켰다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켜 (2S,3S)-3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로판-1,2-디올 히드로클로라이드 (252) 1.1 g (94%)을 수득하였다.

[0883] 단계 4: 실온에서 252 (0.50 g, 1.83 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 TEA (1.28 mL, 9.17 mmol)에 이어서 TBDMSOTf (1.05 mL, 4.59 mmol)를 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NaHCO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc/DCM (8:1:1)으로 용리시키면서 정제하여 (1S,2S)-2,3-비스-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-아민 (254) 0.280 g (32.9%)을 수득하였다.

[0884] 단계 5: 28을 138로 대체하고 22를 254로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 254 및 138의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:5)로 용리시키면서 정제하여 N-((1S,2S)-2,3-비스-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (256) 0.240 g (60.5%)을 수득하였다.

[0885] 단계 6: 256 (0.240 g, 0.351 mmol) 및 DCM (2 mL)의 용액에 IPA (0.586 mL, 3.51 mmol) 중 6 N HCl을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 Na₂CO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:30 → 500:50)로 용리시키면서 정제하여 0.078 g (48.8%)의 I-62를 수득하였다:

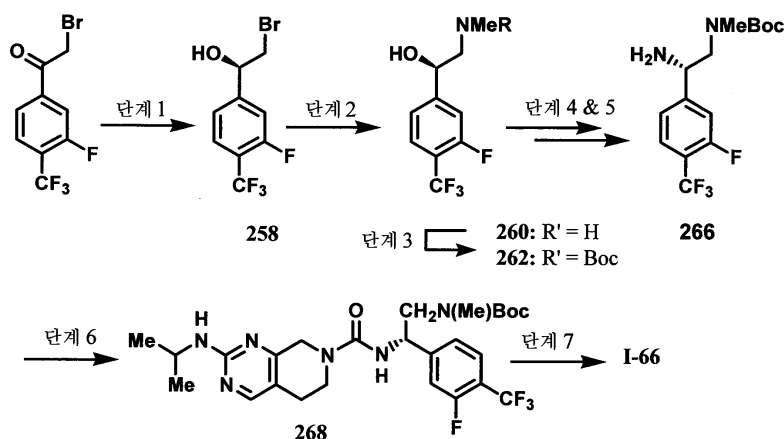
[0886] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 454.

[0887] 단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (3-플루오로-4-클로로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-((1S,2S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,3-디히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-63)를 제조하였다:

[0888] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 438.

[0889] 실시예 40

[0890] (S)-N-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 히드로클로라이드 (I-66)



[0891]

[0892] 단계 1: MTBE (25 mL) 중 (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.83 mL, 1.4

mmol) 및 보란 디에틸아닐린 (2.5 mL, 14 mmol)의 용액을 실온에서 제조하고, 40℃로 가열하였다. 2-브로모-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 (143a, 4.0 g, 14 mmol, CASRN 54429-22-3) 및 MTBE (30 mL)의 용액을 상기 용액에 적가하고, 반응물을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 MeOH에 이어서 1 M HCl을 첨가하여 쉼튼한 다음, 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (9:1)으로 용리시키면서 정제하여 (R)-2-브로모-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 (258) 3.2 g (79%)을 수득하였다.

[0893] 단계 2: 실온에서 258 (1.0 g, 3.5 mmol) 및 THF (20 mL)의 용액에 메틸아민 (2.7 g, 35 mmol, 물 중 40%)을 첨가하고, 반응물을 밀봉하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시켜 (R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(메틸아미노)에탄올 (260) 0.83 g (100%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0894] 단계 3: 실온에서 260 (0.80 g, 3.4 mmol) 및 THF:H₂O (2:1, 18 mL)의 용액에 Boc₂O의 용액 (0.81 g, 3.7 mmol) 및 THF (5 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응이 완결될 때까지 K₂CO₃ (0.47 g, 3.4 mmol)을 첨가한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 상에서 헥산/EtOAc 구배 (9:1 → 3:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-히드록시에틸(메틸)카르바메이트 (262) 0.9 g (79%)을 수득하였다.

[0895] 단계 4: 0℃로 냉각된 262 (0.98 g, 2.91 mmol) 및 THF (30 mL)의 용액에 순차적으로 이소인돌린-1,3-디온 (0.470 g, 3.20 mmol) 및 PPh₃ (1.14 g, 4.36 mmol)을 첨가하는 것에 이어서 DEAD (1.72 mL, 4.36 mmol) 및 THF (10 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 농축 건조시키고, Et₂O (300 mL)를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, 폐기하였다. 이어서, 여과물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM:MeOH (500:2)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸(메틸)카르바메이트 (264) 0.99 g (73.1%)을 수득하였다.

[0896] 단계 5: 264 (0.4 g, 0.86 mmol) 및 THF:MeOH (10 mL, 1:1)의 용액에 히드라진 일수화물 (0.43 g, 8.6 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 THF로 희석하고, 여과하였다. 고체를 폐기하고, 여과물을 농축시켜 THF를 제거한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:20)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 2-아미노-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸(메틸)카르바메이트 (266) 0.28 g (97%)을 수득하였다.

[0897] 단계 6: 266을 28 대신에 사용하고 72를 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸(메틸)카르바메이트 (268)를 제조하여 I-64를 수득하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:8)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸(메틸)카르바메이트 (268) 0.180 g (64.2%)을 수득하였다.

[0898] 단계 7: 실온에서 268 (0.075 g, 0.14 mmol) 및 DCM (3 mL)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 그 다음, 수득한 생성물을 최소량의 DCM 중에 (용해도 증가를 위해 MeOH와 함께) 용해시키고, 이를 교반하며 에테르 중 1 M HCl 용액에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 0.050 g (75%)의 I-66을 수득하였다:

[0899] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 455.

[0900] (S)-N-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 히드로클로라이드 (I-68)

[0901] 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 4-플루오로-아닐린으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5에 따라 2-(4-플루오로페닐아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (270)을 제조할 수 있다. 단계 6에서 270을 72 대신에 사용한 것을 제외하고는 본 실시예 단계 6 및 7의 절차에 따라 266 및 270의 축합을 수행하여 I-68을 수득할 수 있다:

[0902] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 507.

[0903] 실시예 41

[0904] N-((R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2-((S)-1-히드록시부탄-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-69)

[0905] 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 (S)-1-히드록시부탄-2-일 아민으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5에 따라 (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)-부탄-1-올 (272)을 제조할 수 있다. 단계 6에서 272를 72 대신에 사용하고 143을 266 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 40의 단계 6 및 7의 절차에 따라 143 및 272의 축합을 수행하여 I-69를 수득할 수 있다:

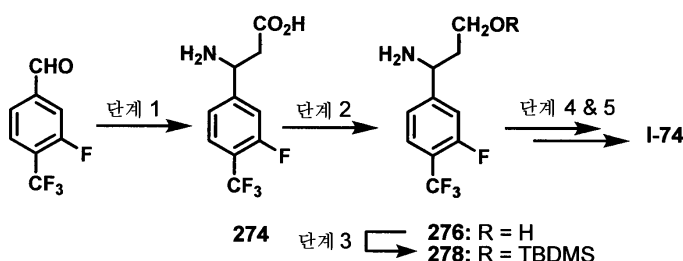
[0906] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 456.

[0907] 197을 143 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-((S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2-((S)-1-히드록시부탄-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-71)를 제조하였다:

[0908] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 452.

[0909] 실시예 42

[0910] N-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-70)



[0911]

[0912] 단계 1: 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (4.8 g, 25 mmol), 말론산 (2.6 g, 25 mmol), 아세트산 암모늄 (0.85 g, 50 mmol) 및 EtOH (30 mL)의 용액을 80°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, Et₂O (50 mL)로 희석하고, 여과하여 3-아미노-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로피온산 (274) 2.0 g (16%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0913] 단계 2: 0°C에서 N₂ 하에 274 (2.0 g, 8.0 mmol) 및 THF (25 mL)의 교반 현탁액에 THF (12 mL, 12 mmol) 중 1 M LiAlH₄를 적가하고, 반응물을 0°C에서 빙조에서 1.5시간 동안 교반하였다. 빙조에서 냉각시키고 적절히 배기시킨 로셸(Rochelle) 염의 포화 용액 (50 mL)을 반응 혼합물에 주의하여 첨가하여, 차가운 반응 혼합물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 빙조가 용융됨에 따라 실온으로 천천히 가온하며 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하여 고체를 제거하였으며, 이를 EtOAc로 수차례 행구었다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (30 mL)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM 중 MeOH 중 5% 7 N NH₃ (칼럼을 예비-세척하기 위한 500 mL에 이어서 용리액 500 mL, 이어서 DCM 중 MeOH 중 7.5% 7 N NH₃ 500 mL)로 용리시키면서 정제하여 3-아미노-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-올 (276) 0.43 g (22%)을 수득하였다.

[0914] 단계 3: 276 (0.200 g, 0.843 mmol), TBDMS-Cl (0.153 g, 1.01 mmol), DIPEA (0.294 mL, 1.69 mmol), DMAP

(0.0103 g, 0.0843 mmol) 및 DCM (6 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, H₂O에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:5)로 용리시키면서 정제하여 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-아민 (278) 0.210 g (70.9%)을 수득하였다.

[0915] 단계 4: 278을 28 대신에 사용하고 72를 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 278 및 72의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:5)로 용리시키면서 정제하여 N-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (280) 0.123 g (28.1%)을 수득하였다.

[0916] 단계 5: 0℃에서 280 (0.100 g, 0.176 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액에 TBAF (0.228 mL, 0.228 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.032 g (40.0%)의 I-70을 수득하였다:

[0917] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 456.

[0918] 단계 1에서 3-플루오로-4-트리플루오로메틸벤즈알데히드를 4-클로로-3-플루오로벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-74)를 제조하여 I-74를 수득하였다:

[0919] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.

[0920] 실시예 43

[0921] (R)-N-(3-아미노-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-72)

[0922] 단계 1: 50℃로 가열된 258 (0.8 g, 2.8 mmol) 및 EtOH:물 (4:1)의 용액에 NaCN (0.20 g, 4.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 냉각시키고, 농축 건조시킨 다음, H₂O 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc 구배 (4:1 → 3:1)로 용리시키면서 정제하여 (S)-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시프로판니트릴 (282) 0.5 g (77%)을 수득하였다.

[0923] 단계 2: 282 (0.5 g, 2.1 mmol) 및 THF (10 mL)의 용액에 BH₃-SMe₂ (2.1 mL, 4.3 mmol)를 첨가하고, 반응물을 65℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/MeOH/NH₄OH (90/9/1)로 용리시키면서 정제하여 (S)-3-아미노-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-올 (284) 0.48 g (94%)을 수득하였다.

[0924] 단계 3: 실온에서 284 (0.48 g, 2.0 mmol) 및 THF/물 (9 mL, 2:1)의 용액에 Boc₂O (0.49 g, 2.2 mmol)의 THF 용액 (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:5)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (286) 0.60 g (88%)을 수득하였다.

[0925] 단계 4: 0℃로 냉각된 286 (0.600 g, 1.78 mmol) 및 THF (15 mL)의 용액에 이소인돌린-1,3-디온 (0.288 g, 1.96 mmol) 및 PPh₃ (0.700 g, 2.67 mmol)을 첨가하고, 이어서 DEAD (0.420 mL, 2.67 mmol)의 THF (6 mL) 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 에테르로 연화 처리하고, 여과하였다. 생성된 여과물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (4:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필카르바메이트 (288) 0.350 g (42.4%)을 수득하였다.

- [0926] 단계 5: 288 (0.350 g, 0.750 mmol) 및 MeOH:THF (6 mL, 1:1)의 용액에 히드라진 일수화물 (0.188 mL, 3.75 mmol)을 첨가하고, 반응물을 4일 동안 50℃로 가열하였다. 이어서, 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:20)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-아미노-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필카르바메이트 (290) 0.150 g (59.4%)을 수득하였다.
- [0927] 단계 7: 290을 28 대신에 사용하고 72를 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 290 및 72의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:8 → 500:15)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미드)프로필카르바메이트 (292) 0.090 g (39.0%)을 수득하였다.
- [0928] 단계 8: 실온에서 292 (0.090 g, 0.16 mmol) 및 DCM (3 mL)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 그 다음, 수득한 생성물을 최소량의 DCM 중에 (용해도를 보조하기 위해 MeOH 사용) 용해시키고, 에테르 중 1 M HCl의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 0.060 g (75%)의 I-72를 수득하였다:
- [0929] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 455.
- [0930] (R)-N-(3-아세트아미도-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-85)
- [0931] 실온에서 I-72 (0.048 g, 0.0978 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 TEA (0.0409 mL, 0.293 mmol) 및 Ac₂O (0.0102 mL, 0.108 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:10 → 500:20)로 용리시키면서 정제하여 0.020 g (41.2%)의 I-85를 수득하였다:
- [0932] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 497.
- [0933] 실시예 44
- [0934] (S)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-2-메톡시에틸)-2-(2-히드록시에틸아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-73)
- [0935] 단계 1에서 (S)-2-아미노-프로판-1-올을 아미노에탄올로 대체한 것을 제외하고는 실시예 17의 단계 a 내지 c의 절차에 따라 2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)에탄올 (294)을 제조하였다. 28을 294로 대체하고 22를 198로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 294 및 198의 축합을 수행하여 I-73을 수득하였다:
- [0936] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 440.
- [0937] 실시예 45
- [0938] (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1,3-디히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-75)
- [0939] 단계 1: 실온에서 1H-피라졸-1-카르복스이미드아미드 히드로클로라이드 (12 g, 82 mmol) 및 DMF (40 mL)의 용액에 DIPEA (19 mL, 110 mmol) 및 2-아미노프로판-1,3-디올 (5.0 g, 55 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. Et₂O (15 mL)를 첨가하고, 반응물을 10분 동안 교반한 후, 반응물이 침강되도록 하고, 에테르 층을 가만히 따랐다. 나머지 조 오일을 고진공 하에 농축시켜 1-(1,3-디히드록시프로판-2-일)구아니딘 (296) 7.3 g (100%)을 수득하였으며, 이는 잔류 DMF를 함유하였다.
- [0940] 단계 2 및 3: 단계 4에서 24를 296로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 4 및 5에 기재된 절차에 따라 테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)프로판-1,3-디올 히드로클로라이드 (298)를 제조하였다. 생성물을 농축 건조시키고, 진공 하에 건조시켜 298을 흡습성 고체로서 수득하였다.
- [0941] 단계 4: 298을 28 대신에 사용하고 185를 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차

에 따라 298 및 185의 측합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:30 → 500:50)로 용리시키면서 정제하여 I-75를 수득하였다:

[0942] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 440.

[0943] 185를 143으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-2-(1,3-디히드록시프로판-2-일아미노)-N-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-82)를 제조하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:20 → 500:30)로 용리시키면서 정제하여 0.200 g (57.0%)의 I-82를 수득하였다:

[0944] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 458.

[0945] 실시예 46

[0946] N-((S)-1-(3,4-디클로로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-76)

[0947] 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 1,1,1-트리플루오로-2-아미노-프로판 및 1H-피라졸-1-카르복스이미드아미데이트의 비스-CBZ 유도체로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5의 절차에 따라 N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 (300)을 제조하여 탈보호 후에 라세미 N-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에틸)-구아니딘을 수득하였다.

[0948] 단계 1: 실온에서 85 (0.104 g, 0.325 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 TEA (0.136 mL, 0.975 mmol) 및 CDI (0.0527 g, 0.325 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 300 (0.080 g, 0.325 mmol), TEA (0.136 mL, 0.975 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:7)로 용리시키면서 정제하여 N-((S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (302) 0.160 g (83.1%)을 수득하였다.

[0949] 단계 2: 실온에서 302 (0.160 g, 0.270 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 IPA (0.450 mL, 2.70 mmol) 중 6 M HCl을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na₂CO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:20 → 500:30)로 용리시키면서 정제하여 0.010 g (7.74%)의 I-76을 수득하였다:

[0950] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 478.

[0951] N-((4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-84)

[0952] 단계 2에서 (3,4-디클로로페닐)마그네슘 브로마이드를 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1 및 2의 절차에 따라 (4-클로로-3-플루오로페닐)(옥사졸-5-일)메탄아민을 제조하였다. 300을 28 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 300 및 22의 측합을 수행하였다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/H₂O (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 0.160 g (45.3%)의 I-84를 수득하였다:

[0953] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 499.

[0954] 실시예 47

[0955] N-(1-(3,4-디플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-77)

[0956] 단계 1: 0℃로 냉각된 N₂ 하의 THF (100 mL) 중 3-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로피온산 히드로클로라이드 (17 g, 72 mmol, < 30% 순도)의 교반 현탁액에 THF 중 1 M LiAlH₄ 용액 (215 mL, 215 mmol)을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 빙조에서 1.5시간 동안 교반하였다. 빙냉 용액에 로셀 염의 빙냉 포화 수용액 (300 mL)을 유의

하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조가 용융됨에 따라 천천히 실온으로 가온하며 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 이를 EtOAc로 수차례 행구었다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (200 mL)로 재추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (바이오타지 플래쉬 65)에 의해 5% MeOH (7 N NH_3 함유)/DCM (칼럼을 예비-세척하기 위한 1L에 이어서 용리를 위한 1L)에 이어서 DCM (1 L) 중 10% MeOH (7 N NH_3 함유)로 용리시키면서 정제하여 3-아미노-3-(3,4-디플루오로페닐)프로판-1-올 (304) 0.92 g (6%)을 수득하였다.

[0957] 단계 2: 304 (0.400 g, 2.14 mmol), TBDMS-Cl (0.386 g, 2.56 mmol), DIPEA (0.744 mL, 4.27 mmol), DMAP (0.0261 g, 0.214 mmol) 및 DCM (10 mL)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:7)로 용리시키면서 정제하여 3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디플루오로페닐)프로판-1-아민 (306) 0.45 g (69.9%)을 수득하였다.

[0958] 72를 28 대신에 사용하고 306을 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 306 및 72의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:5 → 500:8)로 용리시키면서 정제하여 N-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (308) 0.11 g (31.9%)을 수득하였다. 실시예 42의 단계 5에 기재된 절차에 따라 TBAF를 사용하여 실릴 기를 제거하였다. 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.010 g (12.8%)의 I-77을 수득하였다:

[0959] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 406.

[0960] 실시예 48

[0961] N-(1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(메틸아미노)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-78)

[0962] 단계 1: 0°C로 냉각된 I-74 (0.050 g, 0.119 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 순차적으로 TEA (0.0496 mL, 0.356 mmol) 및 MsCl (9.17 μL , 0.119 mmol)을 첨가하고, 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-3-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미도)프로필 메탄술포네이트 (310) 0.59 g (99.6%)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0963] 단계 2: 310 (0.059 g, 0.12 mmol) 및 THF (3 mL)의 용액에 메틸아민 (0.092 g, 1.2 mmol, 40% 수용액)을 첨가하고, 반응물을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:30)로 용리시키면서 정제하여 3 mg (5.8%)의 I-78을 수득하였다:

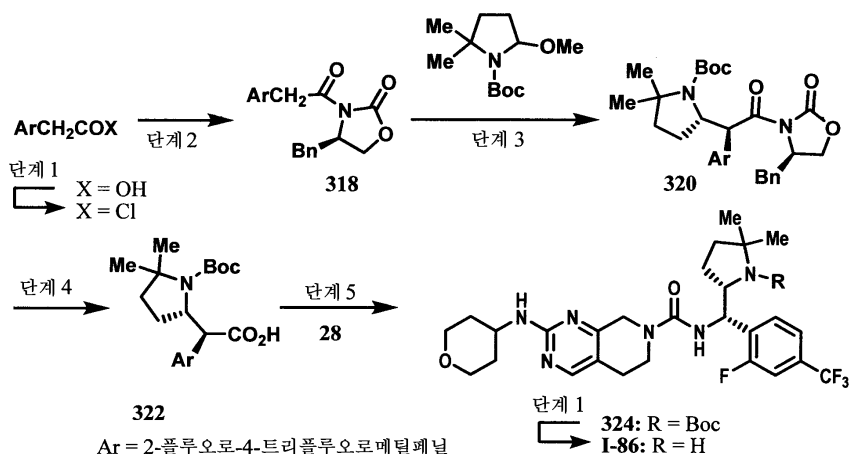
[0964] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 435.

[0965] 실시예 49

[0966] N-((S)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메톡시에틸)-2-((S)-1-히드록시부탄-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-79)

[0967] 단계 1: (R)-1-메틸-3,3-디페닐헥사히드로피롤로[1,2-c][1,3,2]옥사자보롤 (0.83 mL, 1.4 mmol) 및 보란 디에틸아닐린 (2.5 mL, 14 mmol)의 MTBE (25 mL) 용액을 실온에서 제조하고, 40°C로 가열하였다. 이어서, 2-브로모-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 (4.0 g, 14 mmol) 및 MTBE (30 mL)의 용액을 상기 용액에 적가하고, 반응물을 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, MeOH를 첨가하는 것에 이어서 1 M HCl을 첨가하고, 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SiO_2 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (9:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-2-브로모-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 3.2 g (79%)을 수득하였다.

- [0968] 단계 2: (R)-2-브로모-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄올 (3.0 g, 10 mmol), K₂CO₃ (2.9 g, 21 mmol) 및 아세톤 (50 mL)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, H₂O에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (9:1)로 용리시키면서 정제하여 (R)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)옥시란 (312) 2.0 g (93%)을 수득하였다.
- [0969] 단계 3: 312 (0.600 g, 2.91 mmol) 및 MeOH (1 mL)의 용액에 MeOH 중 NaOMe (11.6 mL, 5.82 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3일 동안 교반한 다음, 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10)로 용리시키면서 정제하여, 소량의 위치이성질체 에폭시드 고리-개환 생성물로 오염된 (R)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메톡시에탄올 (314) 0.630 g (90.9%)을 수득하였다.
- [0970] 단계 4 및 5: 실시예 10의 단계 4 및 5에 기재된 절차와 유사하게 314의 (S)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-메톡시에탄아민 (316, 0.630 g, 2.65 mmol)으로의 전환을 수행하였다.
- [0971] 단계 6: 272를 28 대신에 사용하고 316을 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6에 기재된 절차에 따라 316 및 272의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:15 → 500:25)로 용리시키면서 정제하여 0.085 g (45.3%)의 I-79를 수득하였다:
- [0972] MS m/z (APCI- pos) M+1 = 486.
- [0973] 실시예 50
- [0974] N-((S)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(메틸아미노)에틸)-2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 히드로클로라이드 (I-80)
- [0975] 단계 1: 0℃로 냉각된 (S)-tert-부틸 2-아미노-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸(메틸)카르바메이트 (0.220 g, 0.654 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 순차적으로 TEA (0.365 mL, 2.62 mmol) 및 CDI (0.106 g, 0.654 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 138 (0.160 g, 0.654 mmol), TEA (0.365 mL, 2.62 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:10 → 500:20)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(2-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸(메틸)카르바메이트 (318) 0.100 g (26.8%)을 수득하였다.
- [0976] 단계 2: 실온에서 318 (0.100 g, 0.175 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켰다. 그 다음, 조 생성물을 최소량의 DCM 중에 (용해도를 보조하기 위해 MeOH 사용) 용해시키고, 에테르 중 1 M HCl의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 0.070 g (78.8%)의 I-80을 수득하였다:
- [0977] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 471.
- [0978] 실시예 51
- [0979] N-((S)-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-86)



[0980]

[0981]

단계 1: DCM (112 mL, 22.509 mmol) 중 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (5 g, 22.509 mmol, CASRN 209991-64-0)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (2.94 mL, 33.8 mmol) 및 3 방울의 DMF를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축 건조시켜 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸 클로라이드 5.2 g (88.2%)을 수득하였다.

[0982]

단계 2: -78℃에서 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (4.0615 g, 22.921 mmol) 및 무수 THF (100 mL)의 교반 용액에 n-BuLi (15.0 mL, 24.012 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25분 동안 교반한 다음, 무수 THF (50 mL) 중 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸 클로라이드 (5.2517 g, 21.829 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 이 용액을 90분 동안 교반한 다음, H₂O로 킨칭하고, EtOAc로 희석하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (5 → 20% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (R)-4-벤질-3-(2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (318) 2.5 g (30.8%)을 수득하였다.

[0983]

단계 3: -78℃로 냉각된 318 (12.35 g, 32.39 mmol) 및 무수 DCM (300 mL)의 용액에 TiCl₄ (34.01 mL, 34.01 mmol)를 첨가하였다. 냉각된 용액에 DIPEA (0.59 mL, 3.40 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 15분 동안 교반한 다음, DCM (50 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (13.37 g, 58.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 -10℃ (아세톤/얼음)로 2시간 동안 가온하였다. 반응물을 NH₄Cl로 킨칭하고, 층을 분리하고, 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (5% → 10%)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (320) 16.21 g (86.5%)을 수득하였다.

[0984]

단계 4: THF/물 (2:1, 240 mL) 중 LiOH·H₂O (0.3177 g, 7.570 mmol)의 용액에 30% H₂O₂ (0.91 mL, 9.46 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, THF (10 mL) 중 320 (2.19 g, 3.785 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 1 M Na₂SO₃ (10 mL)으로 처리하고, 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 수성 상을 H₂SO₄를 사용하여 pH 약 1 - 2로 산성화하고, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 농축시키고, 조 생성물을 C18 정제용 MPLC (아날로직스(Analogix) 200 g C18 칼럼)로 정제하여 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (322) 1.321 g (83.2%)을 수득하였다.

[0985]

단계 5: 0℃로 냉각된 322 (0.341 g, 0.813 mmol) 및 벤젠 (8 mL)의 용액에 TEA (0.154 mL, 1.11 mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드 (0.239 mL, 1.11 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 3시간 동안 환류하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 28 (0.200 g, 0.739 mmol), TEA (0.154 mL, 1.11 mmol) 및 DMF (3 mL)의 용액을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로

마토그래피에 의해 DCM/MeOH (500:10)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)메틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (324) 0.360 g (74.9%)을 수득하였다.

[0986] 단계 6: 324 (0.380 g, 0.584 mmol) 및 DCM (5 mL)의 용액에 IPA 중 6 M HCl (0.973 mL, 5.84 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, Na₂CO₃에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:40 → 500:50)로 용리시키면서 정제하여 0.210 g (65.3%)의 I-86을 수득하였다:

[0987] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 551.

[0988] 실시예 52

[0989] N-((1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-89)

[0990] 단계 1: 질소 하에 0℃로 냉각된 MeOH (18 mL) 중 (S)-2-아미노-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에탄올 히드로클로라이드 (1.89 g, 9.97 mmol, CASRN 496856-52-1)의 교반 용액에 순차적으로 TEA (4.17 mL, 29.9 mmol) 및 MeOH (2 mL) 중 (Boc)₂O (2.18 g, 9.97 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 부분적으로 농축시키고, DCM을 사용하여 50 mL로 희석하고, 순차적으로 2 N HCl (2 x 50 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 분리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸카르바메이트 (326) 2.55 g (85%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0991] 단계 2: 질소 하에 0℃로 냉각된 326 (1.134 g, 3.914 mmol) 및 DCM (8 mL)의 교반 용액에 NaHCO₃ (0.9864 g, 11.74 mmol)에 이어서 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난 (2.490 g, 5.871 mmol) (둘 다 고체로서)을 첨가하였다. 3시간 후에, TLC에 의하면 반응물은 약 50% 완결되었다. 반응물을 1시간 동안 실온으로 가온한 다음, 반응물을 Et₂O (10 mL)로 희석하고, 중아황산나트륨 (15 gm)을 함유하는 빙냉 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL)에 부었다. 15분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성 상을 Et₂O (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 50 mL) 및 염수 (1 x 50 mL)로 순차적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-tert-부틸 1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-옥소에틸카르바메이트 (328) 0.814 g (72%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0992] 단계 3: 질소 하에 -78℃로 냉각된 Et₂O (20 mL) 중 새로이 제조한 328 (1.2 g, 4.171 mmol)의 교반 용액에 MeMgBr (2.781 mL, 8.342 mmol, Et₂O 중 3 M 용액)을 시린지를 통해 적가하였다. 생성된 현탁액은 그리냐르(Grignard) 첨가가 진행됨에 따라 점성이 되었고, 결국 교반이 불가능한 상태가 되었다. 교반을 보조하기 위해 Et₂O (20 mL)를 첨가하고, 반응물을 0℃로 가온하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 교반 포화 수성 NH₄Cl (50 mL) 용액에 부었다. 층을 분리하고, 수성 상을 Et₂O (1 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (1 x 100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 투명한 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 40 M) 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 (25/75)으로 용리시켰다. 보다 높은 R_f의 물질은 잔류 알데하이드였다. 보다 낮은 R_f의 물질을 분리시키고, 농축시켜 tert-부틸 (1S,2S)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시프로필카르바메이트와 tert-부틸 (1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시프로필카르바메이트의 5:1 혼합물 (330) 354 mg (28%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[0993] 단계 4: 질소 하에 실온에서 THF (5.5 mL) 중 330 (354 mg, 1.165 mmol)의 교반 용액에 4-니트로벤조산 (194.8 mg, 1.165 mmol)에 이어서 Ph₃P (305.7 mg, 1.165 mmol)를 첨가하고, 최종적으로 순수한 DIAD (225.7 μL, 1.165 mmol)를 시린지를 통해 적가하였다. 경미한 발열이 검출가능하였다. 1시간 후, 또 다른 0.5 당량의 4-니트로벤조산, 트리페닐포스핀 및 DIAD를 이전과 같이 첨가하고, 반응물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 최소량의 DCM을 포함하는 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 40S) 칼럼 상에 직접 로딩하고, 헥산/EtOAc (9/1)로 용리시켰다. 급속하게 용리된 생성물 함유 분획은 불순하였다. 분획을 합하고, 황색 고체로 농축시켰다. 조

생성물을 초음파처리하면서 Et₂O로 연화처리하여 분말을 수득하였으며, 이를 여과하고, 에테르로 행구어 주요 부분입체이성질체인 (1S,2R)-1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)프로판-2-일 4-니트로벤조에이트 300 mg (57%) (332)을 수득하였다. 키랄 HPLC 분석은 라세미 물질에 대한 선명하게 분할된 2개의 피크 및 본 실시예에서 제조된 물질에 대한 >95%의 추정 ee를 갖는 단 1개의 피크를 나타내었다.

[0994] 단계 5: 질소 하에 실온에서 DCM (2.2 mL) 중 332 (103 mg, 0.227 mmol)의 교반 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 회전증발기 및 고진공에서 농축 건조시켰다. 조 물질로 추정되는 TFA 염을 DCM (5 mL) 중에 재용해시키고, 10% 수성 Na₂CO₃ (5 mL)와 함께 급속하게 교반하였다. 5분 후, 유기 상을 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (1S,2R)-1-아미노-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)프로판-2-일 4-니트로벤조에이트 (334) 80 mg (100%)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0995] 단계 6: 질소 하에 실온에서 DCM (1.1 mL) 중 334 (80 mg, 0.227 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 순수한 CDI (40.5 mg, 0.249 mmol)를 첨가하고, DIPEA (79.0 μ L, 0.454 mmol)를 시린지를 통해 순수한 상태로 첨가하였다. 30분 후, 72 (43.6 mg, 0.227 mmol)를 고체로서 순수한 상태로 첨가하였다. 밤새 교반한 후, LC/MS는 목적 생성물에 대한 주요 LC 및 MS 피크를 나타내었다. 반응물을 DCM을 사용하여 30 mL로 희석하고, 10% 시트르산 (2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 (1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)프로판-2-일 4-니트로벤조에이트 (336) 116 mg (90%)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0996] 단계 7: 질소 하에 실온에서 MeOH (2 mL) 중 336 (116 mg, 0.203 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (112 mg, 0.813 mmol)을 고체로서 순수한 상태로 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 DCM을 사용하여 30 mL로 희석하고, H₂O (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 단리시키고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 황색 오일로 농축시키고, 이를 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 12 M) 상에 로딩하고, EtOAc로 용리시켜 46 mg (54%)의 I-89를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0997] 단계 3에서 에틸 마그네슘 브로마이드를 메틸 마그네슘 브로마이드 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 N-((1S,2R)-1-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시부틸)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-91)를 제조하였다:

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.64 (dd, 2H), 2.64 (dd, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 436.5.

[0998] 실시예 53

[1000] N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-2-(1,1,1-트리플루오로-3-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-92)

[1001] 단계 1: 질소 하에 0°C에서 디옥산 (9 mL) 및 1 M Na₂CO₃ (9 mL) 중 2-아미노-3,3,3-트리플루오로프로피온산 (250 mg, 1.75 mmol, CASRN 17463-43-3)의 교반 용액에 Boc₂O (381 mg, 1.75 mmol)를 고체로서 순수한 상태로 첨가하였다. 2시간 후, 겔-유사 혼합물을 회전증발기에서 부분적으로 농축시킨 다음, EtOAc (30 mL) 및 30 mL의 2 N HCl (pH < 3)로 희석하였다. 혼합물을 간략하게 교반하고, 층을 분리하였다. 유기 상을 염수 (1 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,3,3-트리플루오로프로피온산 (338) 294 mg (69%)을 투명한 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1002] 단계 2: 질소 하에 0°C에서 THF (10 mL) 중 338 (294 mg, 1.209 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 NMM (159.5 μ L, 1.451 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (138.7 μ L, 1.451 mmol)를 시린지를 통해 순수한 상태로 첨가하였다. 45분 후, 생성된 현탁액을 GF/F 여과지를 통해 THF와 함께 여과하고, 여과물을 단리시키고, 질소 하에 0°C에서 교반하였다. H₂O (2 mL) 중 NaBH₄ (45.74 mg, 1.209 mmol)의 용액을 첨가하고, 냉각조를 제거하였다. 약 15분 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 교반하면서 Et₂O (30 mL) 및 H₂O (30 mL) 중에 재현탁시켰다. 5분

동안 교반한 후, 층을 분리하고, 유기 상을 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 (tert-부틸 1,1,1-트리플루오로-3-히드록시프로판-2-일카르바메이트 (340) 240 mg (86%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1003] 단계 3: 질소 하에 0°C에서 DCM (3 mL) 중 340 (240 mg, 1.047 mmol)의 교반 용액에 고체 이미다졸 (71.29 mg, 1.047 mmol)에 이어서 tert-부틸클로로디페닐실란 (272.3 μL , 1.047 mmol)을 시린지에 의해 순수한 상태로 첨가하였다. 4시간 후, 반응물을 DCM을 사용하여 30 mL로 희석하고, 2 N HCl (2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 단리시키고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일카르바메이트 (342) 460 mg (94%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1004] 단계 4: 질소 하에 0°C에서 DCM (3.3 mL) 중 342 (229 mg, 0.490 mmol)의 교반 용액에 TFA (1.6 mL)를 피펫에 의해 순수한 상태로 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 고진공 하에 회전증발기에서 농축시킨 다음, DCM (30 mL) 및 1 M Na_2CO_3 (30 mL)의 혼합물 중에 재용해시켰다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 DCM (1 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (344) 180 mg (100%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1005] 단계 5: 질소 하에 실온에서 THF (1.5 mL) 중 344 (180 mg, 0.490 mmol)의 교반 용액에 고체 벤질 (1H-피라졸-1-일)메틸렌디카르바메이트 (186 mg, 0.490 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM을 사용하여 30 mL로 희석하고, 2 N HCl (2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 황색 발포체로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (바이오타지 25S 칼럼)에 의해 헥산/ EtOAc (4/1)로 용리시키면서 정제하여 (Z)-벤질 11,11-디메틸-3-옥소-1,10,10-트리페닐-7-(트리플루오로메틸)-2,9-디옥사-4,6-디아자-10-실라데칸-5-일리덴카르바메이트 (346) 210 mg (63%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1006] 단계 6: 95% EtOH/THF (5 mL, 1:1) 중 346 (210 mg, 0.310 mmol)의 교반 용액에 펄만 촉매 (21.8 mg, 0.0310 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 수소 기체로 진공/퍼징 순환 3회를 통과하게 한 다음, 1기압의 수소 압력에서 밤새 유지하였다. 이어서, 혼합물을 GF/F 여과지를 통해 95% 에탄올과 함께 여과하고, 여과물을 농축시켜 1-(3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)구아니딘 (348) 127 mg (100%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1007] 단계 7: 질소 하에 실온에서 무수 EtOH (10 mL) 중 348 (1.37 g, 3.35 mmol)의 교반 용액에 고체 21 (0.851 g, 3.35 mmol)을 고체로서 순수한 상태로 첨가하였다. 반응물을 마개가 덮인 반응 바이알 내에 밀봉하고, 80°C로 가열하고, 60시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 회전증발기에서 고진공 하에 농축시켜 황색 발포체를 수득하였다. 조 생성물을 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ (3/7)으로 예비-평형화된 SiO_2 칼럼 (바이오타지 40 M) 상에 로딩하고, 용리시켰다. 제1 다회로인 양성 반점이 용리된 후에, 용리액을 $\text{EtOAc}/\text{헥산}$ (1/1)으로 변화시켰고, 제2 다회로인 양성 반점이 용리되었다. 생성물 함유 분획을 합하고, 별도로 농축시켜 연황색 발포체를 수득하였다. 높은 R_f 의 다회로인 양성 반점은 TBDPS 보호된 생성물에 상응하였고, 150 mg (8%)의 tert-부틸 2-(3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (350) 및 250 mg (21%)의 tert-부틸 2-(1,1,1-트리플루오로-3-히드록시프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (352)를 수득하였다.

[1008] 단계 8: 질소 하에 실온에서 DCM (750 μL) 중 352 (53 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 TFA (750 μL)를 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 회전증발기에서 고진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (10 mL) 중에 재용해시키고, 1 M Na_2CO_3 (10 mL)과 함께 5분 동안 급속하게 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켜 3,3,3-트리플루오로-2-(5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일아미노)프로판-1-올 (354) 29 mg (76%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

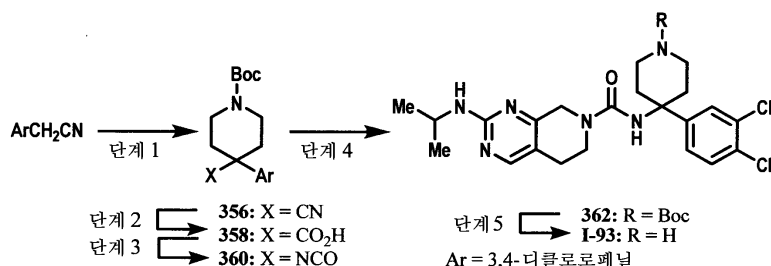
[1009] 단계 9: 질소 하에 실온에서 DCM (1 mL) 중 185 (21.0 mg, 0.111 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 DIPEA (38.5 μL , 0.221 mmol)를 시린지에 의해 순수한 상태로 첨가하는 것에 이어서 CDI (17.9 mg, 0.111 mmol)를 고체로서 순수한 상태로 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용액을 고체 354 (29 mg, 0.111 mmol)를 함유하는 플라스

크에 피펫에 의해 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 DCM을 사용하여 30 mL로 희석하고, 순차적으로 2 N HCl (2 x 30 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (2 x 30 mL)으로 세척하였다. 유기부를 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 황색 발포체로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (바이오타지 12 S)에 의해 EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 생성물 함유 분획을 합하고, 농축시켜 10 mg (19%)의 I-92를 황색 잔류물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 5.57 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.69 (dd, 2H), 1.48 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 478.5.

실시예 54

N-(4-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-4-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-93)



단계 1: 질소 하에 0℃에서 DMF (75 mL) 중 2-(3,4-디클로로페닐)아세트니트릴 (3.50 g, 18.8 mmol, CASRN 3218-49-3) 및 15-크라운-5 (0.414 g, 1.88 mmol)의 교반 용액에 NaH (1.88 g, 47.0 mmol, 60% 미네랄 오일 분산액)를 두 번에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 35분 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시켰다. NaI (2.82 g, 18.8 mmol)를 첨가하는 것에 이어서, DMF (10 mL) 중 새로이 제조한 tert-부틸 비스-(2-클로로에틸)카르바메이트 (4.56 g, 18.8 mmol)의 용액을 시린지를 통하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 교반하면서 빙냉 포화 NH₄Cl 용액 (250 mL)에 붓고, 혼합물을 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 40L) 상에 로딩하고, 헥산/EtOAc (6/1)로 용리시켜 tert-부틸 4-시아노-4-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (356) 4.54 g (68%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

단계 2: 356 (4.54 g, 12.78 mmol) 및 진한 HCl (106.5 mL, 1278 mmol)의 용액을 환류 하에 가열하고, 주말에 걸쳐 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 분별 깔대기로 옮기고, Et₂O (1 x 200 mL)로 추출하였다. 수성 층을 회전증발기에서 고진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 10% NaOH (20.45 g, 51.12 mmol) 중에 용해시켰다. 용액에 디옥산 (30 mL)에 이어서 Boc₂O (2.929 g, 13.42 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, 에테르 (1 x 100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 고체 KHSO₄를 사용하여 산성화한 다음, DCM (200 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1-(tert-부톡시카르보닐)-4-(3,4-디클로로페닐)피페리딘-4-카르복실산 (358)을 백색 발포체 1.98 g (41%)으로서 수득하였다.

단계 3: 질소 하에 실온에서 DMF (1.5 mL) 중 358 (187 mg, 0.4997 mmol)의 교반 용액에 순수한 TEA (167.1 μL, 1.199 mmol)에 이어서 순수한 DPPA (129.6 μL, 0.5996 mmol)를 시린지에 의해 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 60℃로 가온하였다. 60℃에서 3시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc를 사용하여 30 mL로 희석하였다. 유기 추출물을 H₂O (3 x 30 mL) 및 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기부를 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-(3,4-디클로로페닐)-4-이소시아네이트피페리딘-1-카르복실레이트 (360) 170 mg (91%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

단계 4: 마개가 덮인 반응 바이알에 들은 실온에서의 THF (1.8 mL) 중 360 (133 mg, 0.358 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (125 μL, 0.716 mmol)에 이어서 고체 72 (81.9 mg, 0.358 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 초기에는 현탁액이었으나, 약 30분에 걸쳐 갈색 용액이 되었다. 밤새 교반한 후, 반응물을 EtOAc를 사용하여 30 mL로 희

석하고, 순차적으로 10% 시트르산 용액 (2 x 30 mL), 수성 포화 NaHCO₃ (2 x 30 mL) 및 염수 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 투명한 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 칼럼 (바이오타지 12 M) 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 (3/2)으로 용리시켜 tert-부틸 4-(3,4-디클로로페닐)-4-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (362) 102 mg (50%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[1018] 단계 5: 마개가 덮인 플라스크에 들은 실온에서의 DCM (1.8 mL) 중 362 (102 mg, 0.1810 mmol)의 교반 용액에 MeOH (180 μ L)에 이어서 4 M HCl 디옥산 용액 (452.5 μ L, 1.810 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 Et₂O (5 mL)로 희석하였고, 알갱이가 굵은 황색 침전물이 생성되었다. 고체를 여과하고, 충분한 양의 에테르로 세척하여 80 mg (80%)의 I-93을 연황색 고체로서 수득하였으며, 이를 고진공 하에 건조시켰다:

[1019] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 463.4.

[1020] 실시예 55

[1021] (R)-N-(3-시아노-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-103)

[1022] 단계 1: 0°C에서 THF (30 mL) 중 174 (1.327 g, 4.144 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.6931 mL, 4.973 mmol) 및 MsCl (0.3528 mL, 4.559 mmol)을 첨가하고, 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 묽은 HCl 용액, 수성 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (R)-3-(tert-부톡시 카르보닐아미노)-3-(3,4-디클로로페닐)프로필 메탄술포네이트 (364) 1.51 g (91%)을 수득하였다. 생성물은 상응하는 염화물 약간을 함유할 수 있다.

[1023] 단계 2: 실온에서 THF (25 mL) 및 아세톤 (5 mL) 중 364 (750 mg, 1.88 mmol)의 교반 용액에 NaI (1411 mg, 9.41 mmol)를 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켜 (R)-tert-부틸 1-(3,4-디클로로페닐)-3-아이오도프로필카르바메이트 (366) 810 mg (100%)을 수득하였다.

[1024] 단계 3: 실온에서 DMSO (4 mL) 중 366 (810 mg, 1.88 mmol)의 교반 용액에 NaCN (102 mg, 2.07 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-시아노-1-(3,4-디클로로페닐)프로필카르바메이트 (368) 534 mg (86%)을 수득하였다.

[1025] 단계 4: DCM (5 mL) 중 368 (534 mg, 1.62 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl (811 μ L, 3.24 mmol)을 첨가하고, 교반을 12시간 동안 계속하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하고, 건조시켜 (R)-4-아미노-4-(3,4-디클로로페닐)부탄니트릴 히드로클로라이드 (370) 225 mg (52%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1026] 단계 5: 22를 370로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 370 및 28의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 \rightarrow 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 49 mg (46%)의 I-103을 회백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08

(s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.38

(d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.68 (t, 2H),

2.41 (t, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (br d, 2H), 1.53 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489.1.

[1027]

[1028] 72를 28 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(3-시아노-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-104)를 제조하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 \rightarrow 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 72 mg (61%)의 I-104를 회백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.66 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 447.1.

[1029]

[1030] 실시예 56

[1031] (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸술포닐)프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-105)

[1032] 단계 1: DMSO (4 mL) 중 366 (810 mg, 1.88 mmol) 및 나트륨 메탄티올레이트 (158 mg, 2.26 mmol)의 용액을 50 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 (R)-tert-부틸 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸티오)프로필카르바메이트 (372) 395 mg (60%)을 수득하였다.

[1033] 단계 2: 0°C에서 DCM (20 mL) 중 372 (660 mg, 1.88 mmol)의 교반 용액에 MCPBA (1393 mg, 5.65 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 24시간 동안 계속하였다. NaOH의 묽은 용액을 첨가하고, 혼합물을 DCM으로 2회 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸술포닐)프로필카르바메이트 (374) 609 mg (84%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1034] 단계 3: DCM (5 mL) 중 374 (395 mg, 1.03 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1.03 mL, 4.13 mmol)을 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 여과하고, 건조시키고, 농축시켜 (R)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸술포닐)프로판-1-아민 히드로클로라이드 (376) 248 mg (75%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1035] 단계 4: 22를 376으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 376 및 28의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 I-105를 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.44 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.67 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.01 (br d, 2H), 1.53 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 542.1.

[1036]

[1037] 72를 28 대신에 사용한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸술포닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-106)를 제조하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 52 mg (60%)의 I-106을 회백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.66 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.23 (d, 6H); m/z (APCI-pos) M+1 = 500.1.

[1038]

[1039] 실시예 57

[1040] N-(1-(1H-인돌-6-일)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-107)

[1041] 22를 1-(1H-인돌-6-일)에탄아민 (30.8 mg, 0.192 mmol, 스피크스 사이언티픽(Sphinx Scientific))으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 반응 혼합물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/EtOAc 구배 (0 → 1% MeOH)로 용리시키면서 정제하였다. 회수한 고체를 역상 칼럼 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18) 상에서 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 다시 정제하여 36 mg (44%)의 I-107을 분홍색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (br s, 1H)

8.05 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.00 (br d, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.51 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 421.1.

[1042]

[1043]

거울상이성질체를 키랄 hplc로 분리하여 (R)-N-(1-(1H-인돌-6-일)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 및 (S)-N-(1-(1H-인돌-6-일)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드를 수득하였다.

[1044]

실시예 58

[1045]

(R)-N-(3-시아노-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-108)

[1046]

단계 1: THF (50 mL) 중 4-(디플루오로메톡시)벤즈알데히드 (10 g, 58 mmol) 및 (S)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (13 g, 105 mmol)의 교반 용액에 Ti(OEt)₄ (43 mL, 209 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 염수 (400 mL)에 붓고, 10분 동안 교반하고, 여과하고, 여과된 고체를 추가의 THF/EtOAc로 행구었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 건식 로딩하고, EtOAc/헥산 구배 (10 → 15% EtOAc)로 용리시키면서 SiO₂ 플러그를 통과시켜 (S,E)-N-(4-(디플루오로메톡시)벤질리덴)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (378) 16 g (100%)을 연황색 액체로서 수득하였다.

[1047]

단계 2: 0°C에서 THF (80 mL) 중 다이소프로필아민 (16.70 mL, 119.1 mmol)의 교반 용액에 2.5 M n-부틸리튬 (48.82 mL, 122.0 mmol)을 적가하고, 교반을 15분 동안 계속하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, 메틸 아세테이트 (9.219 mL, 116.2 mmol)를 적가하고, 교반을 30분 동안 계속하였다. THF (20 mL) 중 Ti(O-iPr)₃Cl (58.30 mL, 244.1 mmol)의 용액을 -78°C에서 적하하며 도입하고, 45분 동안 교반을 계속하였다. 이어서, THF (20 mL) 중 378 (16 g, 58.12 mmol)의 용액을 적가하고, 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl을 적가하여 -78°C에서 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (20 → 60% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 8.67 g (43%)의 (R)-메틸 3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-((S)-1,1-디메틸에틸술폰아미도)프로파노에이트 (380)를 저융점 백색 고체로서, 9.67 g의 불순한 물질과 함께 수득하였다.

[1048]

단계 3: MeOH (60 mL) 및 DCM (30 mL) 중 380 (8.98 g, 25.7 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl (12.9 mL, 51.4 mmol)을 첨가하고, 교반을 실온에서 60분 동안 계속하였다. HCl을 건조 N₂ 스트림으로 제거하고, 용매 대부분을 회전 증발기에서 제거하였다. 에테르를 잔류물에 첨가하고, 침전된 백색 고체를 여과하여 (R)-메틸 3-아미노-3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로파노에이트 히드로클로라이드 (382) 7.23 g (100%)을 수득하였으며, 이는 키랄 hplc에 의하면 약 95% ee였다.

[1049]

단계 4: 실온에서 DCM (50 mL) 중 382 (7.2 g, 25.6 mmol)의 교반 혼합물에 Boc₂O (5.86 g, 26.8 mmol) 및 TEA (3.92 mL, 28.1 mmol)를 첨가하고, 교반을 6시간 동안 계속하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (10 → 30% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 소량의 용매를 함유하는 9 g (100%)의 (R)-메틸 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로파노에이트 (384)를 수득하였다.

[1050]

단계 5: -78°C에서 THF (150 mL) 중 384 (7.1 g, 20.6 mmol)의 교반 혼합물에 1 M LiAlH₄ (30.8 mL, 30.8 mmol)를 적가하고, 교반을 3 내지 4시간 동안 계속하였다. 혼합물을 THF로 희석하고, Na₂SO₄를 조금씩 첨가하여 켄칭하고, 여과하였다. 고체를 추가의 THF로 행구고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (386) 3.58 g (55%)을 투명한 점성 액체로서 수득하였으며, 이는 키랄 HPLC에 의하면 약 95% ee였다.

[1051]

단계 6: 0°C에서 DCM (20 mL) 중 386 (550 mg, 1.73 mmol)의 교반 용액에 TEA (290 μL, 2.08 mmol) 및

MeSO₂Cl (148 μL, 1.91 mmol)을 첨가하고, 교반을 0℃에서 1시간 동안 계속하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 순차적으로 물, 묽은 HCl 용액, 수성 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜, 상응하는 클로라이드 약간을 함유하는 685 mg (100%)의 (R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필 메탄술포네이트 (388)를 수득하였다.

[1052] 단계 7: DMSO (5 mL) 중 388의 교반 용액에 NaCN (92.0 mg, 1.88 mmol) 및 NaI (25.6 mg, 0.171 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85℃에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 H₂O (100 mL)로 희석하고, 30분 동안 교반하고, 여과하여 황갈색 고체를 수득하였다. 고체를 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (0 → 25% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-시아노-1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)프로필카르바메이트 (390) 261 mg (47%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1053] 단계 8: DCM (5 mL) 중 390의 교반 용액에 디옥산 중 4 M HCl 용액 (400 μL, 1.60 mmol)을 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물을 농축시키고, 에테르로 연화처리하여 (R)-4-아미노-4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)부탄니트릴 히드로클로라이드 (292) 204 mg (87%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1054] 단계 9: 22를 292로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 292 및 28의 축합을 수행하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 SP4 C18)에 의해 MeCN/H₂O 구배 (5 → 95% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 67 mg (60%)의 I-108을 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.00 (br d, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.51 (m, 2H); m/z (APCI-pos) M+1 = 487.2.

[1055]

실시예 59

[1056]

2-((S)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복실산 (2-트리플루오로메틸-피리미딘-5-일메틸)-아미드 (I-109)

[1057]

실시예 17의 절차에 따라 138 및 ((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)메틸)아민 (CASRN 608515-92-0)을 축합하여 (S)-2-(1-히드록시프로판-2-일아미노)-N-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)메틸)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-109)를 제조하였다;

[1058]

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 412.2.

[1059]

실시예 60

[1060]

N-(3-아미노-1-(3,4-디클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-110)

[1061]

단계 1: EtOH (115 mL) 중 3-(3,4-디클로로페닐)-3-옥소프로판니트릴 (5.16 g, 24.1 mmol, CASRN 4640-68-0)의 용액에 NaBH₄ (0.912 g, 24.1 mmol)를 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 고체로 농축시키고, 수성 NH₄Cl 및 EtOAc 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 3-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시프로판니트릴을 THF (90 mL) 중에 녹이고, 0℃ 조에서 냉각시키고, BH₃-THF (1 M, 75.5 mL)를 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 2.5시간 동안 가열하고, 0℃로 냉각시키고, H₂O로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 DCM 중에 용해시킨 다음, 1 M HCl/디옥산을 첨가하였다. 용액을 Et₂O로 희석하고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, Et₂O로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 3-아미노-1-(3,4-디클로로페닐)프로판-1-올 히드로클로라이드 (294) 4.41g (72%)을 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.53 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

[1063]

단계 2: 0℃에서 디옥산 (40 mL) 및 5 N NaOH (8.59 mL) 중 294 (4.41 g, 17.2 mmol)의 용액에 디옥산 (40 mL)

[1064]

중 Boc_2O (5.63 g, 25.8 mmol)의 용액을 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, EtOAc로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 순차적으로 NaHCO_3 로 세척하는 것에 이어서 염수로 3회 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 투명한 유리로 농축시켰다. 조 생성물을 THF (100 mL) 중에 용해시키고, 이소인돌린-1,3-디온 (2.78 g, 18.9 mmol) 및 PPh_3 (7.17 g, 25.8 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 0°C로 냉각시켰다. 용액에 DEAD (4.49 mL, 25.8 mmol)를 적가하고, 반응물을 교반하면서 실온으로 밤새 가온하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (4:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)프로필카르바메이트 (296) 4.71 g (61%)을 무색 유리로써 수득하였다:

[1065] LRMS (APCI pos) $m/e = 348.9$ (M-Boc).

[1066] 단계 3: MeOH 중 296 (4.71 g, 10.5 mmol)의 용액에 히드라진 (0.336 g, 10.5 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농후한 백색 현탁액을 뜨거운 MeOH 중에 녹이고, 초음파처리하고, 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 tert-부틸 3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐)프로필카르바메이트 (298) 2.98g (89%)을 연황색 발포체로서 수득하였다:

[1067] LRMS (APCI pos) $m/e = 319.0$ (M+H).

[1068] 단계 4: DCM (2 mL) 중 298 (35 mg, 0.11 mmol)의 용액에 DIPEA (0.032 mL, 0.18 mmol)에 이어서 CDI (15 mg, 0.091 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액에 72 (21 mg, 0.091 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (15 mL)로 희석하고, DCM (2 x 15 mL)으로 추출하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM (5:95)으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)프로필카르바메이트 (300) 29 mg (59%)을 연황색 고체로서 수득하였다:

[1069] LRMS (APCI pos) $m/e = 537.1$ (M+H).

[1070] 단계 5: DCM (2 mL) 중 300 (29 mg, 0.0540 mmol)의 용액에 TFA (1 mL, 13.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축시키고, DCM (15 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 MeOH/DCM/ NH_4OH (9/90/1)로 전개하는 정제용 SiO_2 TLC 플레이트 (0.5 mm) 상에서 정제하여 11 mg (47%)의 I-110을 무색 유리로써 수득하였다:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.89 (br s, 2H), 2.64 (t, 2H) 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.21 (d, 6H);

[1071] LRMS (APCI pos) $m/e = 437.1$ (M+H).

[1072] 실시예 61

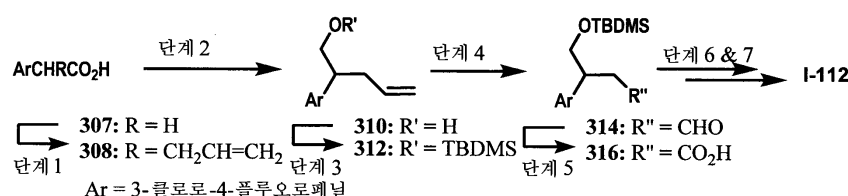
[1073] N-((1H-인돌-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-114)

[1074] 실온에서 (1H-인돌-2-일)메탄아민 히드로클로라이드 (50 mg, 0.27 mmol, CASRN 21109-25-1) 및 DCM (2.5 mL)의 용액에 순차적으로 TEA (50 μL , 0.36 mmol) 및 CDI (44 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 DCM (5 mL) 중 28 (55 mg, 0.229 mmol) 및 TEA (95.7 μL , 0.687 mmol)의 용액에 첨가하고, 합한 용액을 밤새 교반하였다. 이 용액을 직접 SiO_2 크로마토그래피 칼럼에 로딩하고, 헥산/EtOAc (0 \rightarrow 10% EtOAc) 구배로 용리시켜 57 mg (61.1%)의 I-114를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.34 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 4.87 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz), 4.50 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz), 4.34 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 3H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H); MS (APCI-pos) *M*+1 = 407.4.

실시예 62

3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-4-히드록시-1-(2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)부탄-1-온 (I-112)



단계 1: -10℃ 조에서 냉각된 THF (40 mL) 중 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)아세트산 (1 g, 5.303 mmol)의 용액에 THF 중 1 M 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (11.67 mL, 11.67 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 알릴 브로마이드 (1.147 mL, 13.26 mmol)를 적가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 M HCl (50 mL) 및 EtOAc (50 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)펜트-4-엔산 (308) 1.28 g (105%)을 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 3.62 (t, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

단계 2: THF (40 mL) 중 308 (1.165 g, 5.095 mmol)의 용액에 THF 중 1 M LiAlH₄ (10.19 mL, 10.19 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 N₂ 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O (0.4 mL), 1 M NaOH (0.4 mL)에 이어서 H₂O (1.2 mL)로 킨칭하고, 여과하고, THF로 행구고, 농축시켜 642 mg (59%)의 (2-(3-클로로-4-플루오로페닐)펜트-4-엔-1-올 (310)을 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (m, 1H).

단계 3: 0℃로 냉각된 DCM (25 mL) 중 310 (642 mg, 2.99 mmol) 및 DIPEA (0.781 mL, 4.49 mmol)의 용액에 TBDMSCl (473 mg, 3.14 mmol) 및 DMAP (37 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 6시간 후, 반응물을 H₂O (50 mL)로 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)펜트-4-엔일옥시)디메틸실란 (312) 514 mg (52%)을 무색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.67 (d, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.05 (d, 2H).

단계 4: THF (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 312 (400 mg, 1.22 mmol)의 용액에 OsO₄ (0.762 mL, 0.0608 mmol, tert-BuOH 중 2.5%)를 첨가하였다. 반응물을 10분 동안 교반한 다음, NaIO₄ (650 mg, 3.04 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, THF로 행구었다. 여과물을 EtOAc (50 mL) 및 H₂O (50 mL) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한

유기 추출물을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)부탄알 (314) 302 mg (75%)을 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

단계 5: tert-BuOH (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 314 (302 mg, 0.913 mmol)의 용액에 THF 중 2 M 2-메틸-2-부텐 용액 (4.56 mL, 9.13 mmol)에 이어서 NaH₂PO₄ (1.204 g, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5분 교반한 다음, NaClO₂ (495 mg, 5.48 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 EtOAc (50 mL) 및 0.5 M HCl (30 mL) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 10% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)부탄산 (316) 270 mg (85%)을 회색 결정질 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27

(dd, *J* = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), -0.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H); MS LRMS (APCI neg) *m/e* = 345.1 (M-H).

단계 6: MeCN (3 mL) 중 316 (30 mg, 0.086 mmol)의 용액에 순차적으로 72 (15 mg, 0.079 mmol), NMM (0.026 mL, 0.24 mmol) 및 HATU (36 mg, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물을 DCM (15 mL) 및 H₂O (15 mL)로 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM으로 용리시키면서 44 mg (105%)의 (4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-3-(3-클로로-4-플루오로페닐)-1-(2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)부탄-1-온 (318)을 무색 잔류물로서 수득하였다:

LRMS (APCI pos) *m/e* = 521.2 (M+H).

단계 7: THF (1 mL) 중 318 (36 mg, 0.069 mmol)의 용액에 TBAF 수화물 (25 mg, 0.090 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (10 mL) 및 H₂O (10 mL) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 10% MeOH/DCM로 전개하는 정제용 SiO₂ TLC 플레이트 (0.5 mm 플레이트) 상에서 정제하여 19 mg (68%)의 I-112를 무색 검으로서 수득하였다:

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 4.92 (dd, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.66 (t, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.22 (t, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -118.4; LRMS (APCI pos) *m/e* = 407.0 (M+H).

실시예 63

(S)-3-(4-클로로페닐)-1-(2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)-4-(메틸아미노)부탄-1-온 (I-113)

단계 1: 316을 320으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 62의 단계 6에 기재된 절차에 따라 (S)-4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-클로로페닐)부탄산 (320, CASRN 78215-13-1) 및 72의 축합을 수행하여 (S)-tert-부틸 2-(4-클로로페닐)-4-(2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)-4-옥소부틸(메틸)카르바메이트 (322) 28 mg (89%)을 연황색 잔류물로서 수득하였다:

- [1096] LRMS (APCI, pos) m/e = 502.2 (M+H).
- [1097] 단계 2: MeOH (2 mL) 중 322 (28 mg, 0.056 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (0.6 mL, 2.4 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (25 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (25 mL)으로 희석하고, 상을 분리하고, 수성 상을 10% MeOH/DCM (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1)로 전개하는 정제용 SiO₂ TLC 플레이트 (0.5 mm) 상에서 정제하여, 6 mg (25%)의 I-113을 연황색 잔류물로서 수득하였다:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 0.6H), 8.02 (s, 0.4H), 7.15-7.30 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.79-2.92 (m, 3H), 2.51-2.73 (m, 3H), 2.42 (s, 1.2H), 2.39 (s, 2.8H), 1.87 (br s, 2H), 1.22 (m, 6H); LRMS (M+H) (APCI pos) m/e = 402.1.
- [1098]
- [1099] 실시예 64
- [1100] (R)-N-(1-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-154)
- [1101] 단계 1: 0℃에서 N₂ 하에 THF (30 mL) 중 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로피온산 (710 mg, 3.56 mmol, CASRN 131690-61-4)의 현탁액에 Et₂O 중 1 M LiAlH₄ (5.33 mL, 5.33 mmol)를 천천히 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O (0.2 mL), 15% NaOH (0.2 mL)에 이어서 H₂O (0.6 mL)로 켄칭하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, THF로 행구고, 농축시켜 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올 (324) 593 mg (90%)을 무색 오일로서 수득하였다:
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.25 (t, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (br s, 2H); LRMS (APCI, pos) m/e = 185.9 (M+H).
- [1102]
- [1103] 단계 2: 310을 324 (243 mg, 1.31 mmol)로 대체한 것을 제외하고는 실시예 62의 단계 3에 기재된 절차에 따라 324의 실릴화를 수행하여 (R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 (328) 383 mg (98%)을 무색 오일로서 수득하였다:
- LRMS (APCI pos) m/e = 300.0 (M+H).
- [1104]
- [1105] 단계 3: 316을 328로 대체한 것을 제외하고는 실시예 62의 단계 6에 기재된 절차에 따라 (S)-4-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-클로로페닐)부탄산 (328) 및 72의 축합을 수행하여 (R)-N-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (324) 90 mg (87%)을 황색 점성 오일로서 수득하였다:
- LRMS (APCI pos) m/e = 518.6 (M+H)..
- [1106]
- [1107] 단계 4: 실시예 62의 단계 7에 기재된 절차에 따라 324의 탈실릴화를 수행하여 32 mg (46%)의 I-154를 황색 유리로서 수득하였다:
- LRMS (APCI pos) m/e = 404.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.59-3.75 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).
- [1108]
- [1109] 단계 1에서 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로피온산을 3-아미노-3-(3,4-디클로로페닐 포함)프로피온산으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3-히드록시프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-115)를 제조하여 I-115를 연황색 발포체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.60-3.76 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.23 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 438.4 (M+H).

[1110]

[1111]

[1112]

실시예 65

(R)-N-(3-아미노-1-(4-클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-116)

[1113]

단계 1: 실시예 60의 단계 2의 절차에 따라 (R)-tert-부틸 1-(4-클로로페닐)-3-히드록시프로필카르바메이트 (326)를 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올 ((S)-이성질체는 CASRN 886061-26-3임)로부터 제조하였다. 생성물은 무색 시럽이었다:

[1114]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.04 (br m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.69 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); LRMS (APCI pos) m/e = 185.9 (M-Boc 단편).

[1115]

단계 2: 0°C에서 THF (25 mL) 중 326 (861 mg, 3.013 mmol)의 용액에 PPh₃ (1.185 g, 4.519 mmol)에 이어서 DIAD (0.5836 mL, 3.013 mmol)를 첨가하고, 용액을 15분 동안 교반한 다음, 디페닐포스포릴 아지드 (0.974 mL, 4.519 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 22시간 후, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl (50 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 헥산으로 용리시키면서 정제하여 (R)-tert-부틸 3-아지도-1-(4-클로로페닐)프로필카르바메이트 (328) 720 mg (77%)을 백색 고체로서 수득하였다:

[1116]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[1117]

단계 3: DCM (10 mL) 중 328 (620 mg, 1.99 mmol)의 용액에 TFA (5 mL, 64.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하고, 농축시키고, DCM (15 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL) 사이에 분배하고, 상을 분리하고, 수성 상을 10% MeOH/DCM (15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 조 연황색 오일 414 mg을 수득하였다. 조 오일의 일부분 (314 mg)을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 5% MeOH/DCM으로 용리시키면서 정제하여 (R)-3-아지도-1-(4-클로로페닐)프로판-1-아민 (330) 137 mg (33%)을 황갈색 오일로서 수득하였다:

[1118]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 4.04 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (br s, 2H); LRMS (APCI pos) m/e = 210.9 (M+H).

[1119]

단계 4: 316을 330으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 62의 단계 6에 기재된 절차에 따라 330 및 72의 축합을 수행하여 (R)-N-(3-아지도-1-(4-클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (332) 226 mg (81%)을 황색 고체로서 수득하였다:

[1120]

LRMS (APCI pos) m/e = 429.4 (M+H).

[1121]

단계 5: THF (2 mL) 및 H₂O (2 mL, 0.12 mmol) 중 332 (53 mg, 0.12 mmol)의 용액에 PPh₃ (65 mg, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C 오일 조 중에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 부분적으로 농축시킨 다음, MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1)로 전개하는 정제용 TLC 플레이트 (0.5 mm) 상에서 정제하여 32 mg (64%)의 I-116을 연황색 유리로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.23-7.29 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 403.3 (M+H).

[1122]

단계 1에서 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올을 (R)-3-아미노-3-(3-클로로페닐)프로판-1-올로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(3-아미노-1-(3-클로로페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-118)를 제조하여 20 mg (71%)의 I-118을 황색 고체로서 수득하였다:

[1123]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.17-7.28 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (br s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 403.2 (M+H).

[1124]

단계 1에서 (R)-3-아미노-3-(4-클로로페닐)프로판-1-올을 (R)-3-아미노-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판-1-올로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-N-(3-아미노-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-119)를 제조하여 8 mg (42%)의 I-119를 옅은색 오일로서 수득하였다:

[1125]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.57-3.74 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.24 (br s, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.8; LRMS (APCI pos) m/e = 437.3 (M+H).

[1126]

실시예 66

[1127]

(R)-N-(1-(4-클로로페닐)-3-(메틸아미노)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-117)

[1128]

PS-PPh₃ (278 mg, 2.28 mmol/g, 0.634 mmol) 및 THF (5 mL)의 현탁액을 5분 동안 정치되도록 한 다음, THF (1 mL) 중 332 (136 mg, 0.317 mmol)의 용액을 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, MeI (0.0593 mL, 0.951 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 소결 깔때기를 통해 여과하고, 수지를 THF (5 x 10 mL) 및 DCM (5 x 10 mL)으로 세척하였다. 수지를 압력 튜브로 옮기고, MeOH (8 mL) 중에 현탁시키고, MeOH (2 mL) 중 KOH (178 mg, 3.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 65°C로 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 수지를 DCM (4 x 3 mL) 및 MeOH (2 x 3 mL)로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합하고, 백색 고체로 농축시켰다. 조 생성물을 DCM 및 묽은 수성 NaHCO₃ 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1)로 전개하는 정제용 TLC 플레이트 (0.5 mm) 상에서 정제하여 50 mg (38%)의 I-117을 연황색 발포체로서 수득하였다:

[1129]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 4.95 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 417.4 (M+H).

[1130]

실시예 67

[1131]

N-(1-(3,4-디클로로페닐)-3-(메틸아미노)프로필)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-111)

[1132]

N₂ 하에 THF (5 mL) 중 tert-부틸 3-(3,4-디클로로페닐)-3-(2-(이소프로필아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미도)프로필카바메이트 (89 mg, 0.17 mmol)의 용액에 BH₃·THF 착체 (0.36 mL, 0.36 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 환류 하에 19시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고,

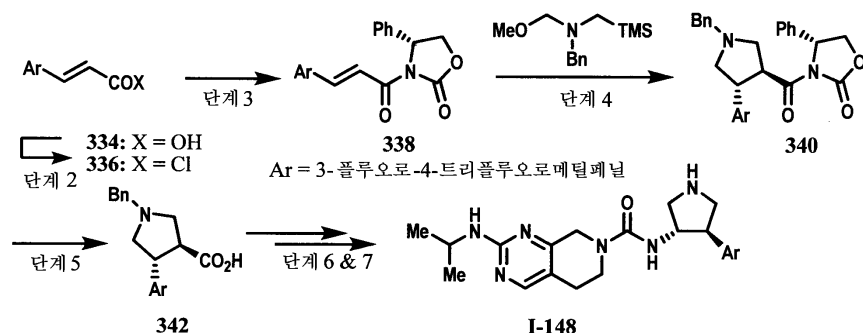
[1133]

MeOH (10 mL)로 켄칭하고, 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축시킨 다음, DCM (25 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (25 mL) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 MeOH/DCM/NH₄OH (9/90/1)로 전개하는 정제용 SiO₂ TLC (1mm) 상에서 정제하여 11 mg (15%)의 I-111을 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.13 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.64-2.75 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.22 (dd, 6H); LRMS (APCI pos) m/e = 451.1 (M+H).

실시예 68

N-((3S,4R)-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 (I-148)



단계 1: 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드 (12.8 g, 66.9 mmol), 말론산 (7.65 g, 73.5 mmol) 및 피리딘 (8.11 mL, 100 mmol)의 혼합물을 100℃로 가열하고, 6시간 교반하였다. 냉각시킨 후, 잔류물을 1시간 동안 3 M HCl (100 mL)과 함께 교반하고, 침전물을 여과하고, H₂O로 세척하고, 건조시켜 (E)-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴산 (334) 14.1 g (90.2%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 정제 없이 사용하였다.

단계 2: 334 (2.07 g, 8.84 mmol), 톨루엔 (25 mL) 및 옥살릴 클로라이드 (1.54 mL, 17.7 mmol)의 현탁액에 한 방울의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 증발시켜 (E)-3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴로일 클로라이드 (336) 2.23 g (99.9%)을 호박색 오일로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

단계 3: 드라이 아이스/아세톤 조에서 -78℃로 냉각된 (R)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (1.40 g, 8.58 mmol) 및 무수 THF (25 mL)의 용액에 THF 중 1 M 리튬 비스-(트리메틸실릴)아미드 (8.75 mL, 8.75 mmol)를 15분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 용액에 336 (2.23 g, 8.83 mmol) 및 THF (5 mL)의 용액을 천천히 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 포화 수성 NaHCO₃ (50 mL)으로 켄칭하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 순차적으로 H₂O 및 EtOAc로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켜 조 (R,E)-3-(3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아크릴로일)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (338) 3.18 g (97.7%)을 황갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 사용하였다.

단계 4: 톨루엔 (25 mL) 중에 용해되고 0℃로 냉각된 338 (2.10 g, 5.54 mmol) 및 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴메틸)벤질아민 (1.98 mL, 7.75 mmol)의 용액에 TFA (0.0427 mL, 0.554 mmol) 및 벤젠 (1 mL)의 용액을 15분에 걸쳐 천천히 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 순차적으로 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고 물로 2회 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 구배 (20 → 40% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (R)-3-((3S,4R)-1-벤질-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-카르보닐)-4-페닐옥사졸리딘-2-온 (340) 1.62 g (57.1%)을 백색 발포성 고체로서 수득하였다.

단계 5: 0℃로 냉각된 1 M LiOH 용액 (8.20 mL, 8.20 mmol)에 30% 과산화수소 (1.06 mL, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 다음, 15분에 걸쳐 0℃로 냉각된 THF (15 mL) 중 340 (2.10 g,

4.10 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 2 M 아황산나트륨 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 2 M KHSO₄를 사용하여 pH를 약 5 - 6으로 조정하고, 혼합물을 50 mL 분량의 3:1 CHCl₃/IPA로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (5 → 10% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 (3S,4R)-1-벤질-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-카르복실산 (342) 1.28 g (85.0%)을 백색 고체로서 수득하였다:

MS m/z (APCI-neg) M-1 = 366.

단계 6: 342 (0.175 g, 0.476 mmol) 및 톨루엔 (5 mL)의 용액에 DIPEA (0.166 mL, 0.953 mmol)에 이어서 디페닐포스포릴 아지드 (0.154 mL, 0.715 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 100℃로 천천히 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 72 (109 mg, 0.476 mmol)를 냉각된 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 조 생성물을 SiO₂ 칼럼 상에 로딩하고, MeOH/DCM 구배 (1 → 3% MeOH)로 용리시켜 N-((3S,4R)-1-벤질-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (344) 0.160 g (60.3%)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

단계 7: 344 (0.160 g, 0.287 mmol) 및 MeOH (10 mL)의 용액에 Pd/C (10% 데구사(Degussa), 50% 습윤, 100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 (H₂ 충전된 풍선) 밤새 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여과물을 증발시켜 0.130 (97%)의 I-148을 수득하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 467.

실시예 69

N-((3S,4R)-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-120)

I-148 (0.045 g, 0.0965 mmol) 및 MeOH (2 mL)의 용액에 포름알데히드 (0.0359 mL, 0.482 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, THF 중 1 M NaBH₄ 용액 (0.579 mL, 0.579 mmol)을 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 1 M NaOH 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 CHCl₃/IPA (3:1) 혼합물로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 포화 수성 NaHCO₃으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해, 0.1 M의 암모니아를 첨가하며 MeOH/DCM 구배 (5 → 10%까지)로 용리시키면서 정제하여 0.020 g (43.1%)의 I-120을 백색 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.85-2.63 (m, 4H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 481.

실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3,4-디플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-121)를 제조하여 I-121을 수득하였다:

¹H

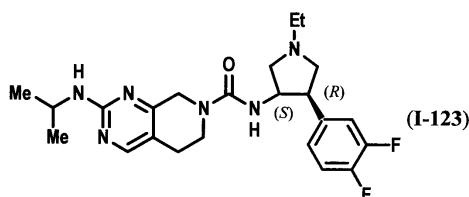
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 5.00 (d, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, 1H), 1.22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 431.

실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3-플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-122)를 제조하여 I-122를 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.09-6.90 (m, 3H), 5.02 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (t, 1H), 1.22 (d, 6H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 413.

[1154]



[1155]

[1156]

실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3,4-디플루오로-벤즈알데히드로 대체하고, 실시예 69의 절차에서 포름알데히드를 아세트알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1-에틸피롤리딘-3-일)-2-(이소프로필아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-123)를 제조하여 I-123을 수득하였다:

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.15-7.02 (m, 3H), 5.64 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.38 (t, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.22 (d, 6H), 1.17 (t, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 445.

[1157]

[1158]

실시예 68의 단계 6에서 72를 28로 대체하고 실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3-플루오로-4-클로로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-124)를 제조하여 I-124를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

8.06 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.39 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 489.

[1159]

[1160]

실시예 68의 단계 6에서 72를 28로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-125)를 제조하여 I-125를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s,

1H), 7.52 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.01-4.89 (m, 2H), 4.42 (bs, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (m, 3H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (t, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 523.

[1161]

[1162]

실시예 68의 단계 6에서 72를 28로 대체하고 실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3,4-디플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3,4-디플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-126)를 제조하여 I-126을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s,

1H), 7.16-7.02 (m, 3H), 4.89 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99 (m, 3H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (t, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.52 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 473.

[1163]

[1164]

실시예 68의 단계 6에서 72를 28로 대체하고 실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 3-플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-

7(8H)-카르복사미드 (I-127)를 제조하여 I-127을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.09-6.88 (m, 3H), 5.02-4.93 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.54 (m, 2H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 455.

[1165]

단계 3에서 각각 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 (S)-1,1,1-트리플루오로-2-아미노-프로판 (CASRN 125278-10-6) 및 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-아미노-프로판 (CASRN 779303-24-1)으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 3 내지 5에 따라, N-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 ((S)-300) 및 N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 ((R)-300)을 제조하였다.

[1167]

실시예 68의 단계 6에서 72를 (S)-300으로 대체하고, 실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 4-클로로-3-플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69에 따라 N-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-128)를 제조하여 I-128을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, 1H), 1.38 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501.

[1168]

실시예 68의 단계 6에서 72를 (R)-300으로 대체하고, 실시예 68의 단계 1에서 3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드를 4-클로로-3-플루오로-벤즈알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 68 및 69의 절차에 따라 N-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-129)를 제조하여 I-129를 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (t, 1H), 1.38 (d, 3H); MS m/z (APCI-pos) M+1 = 501.

[1170]

실시예 70

[1171]

(S)-(2-페닐피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-130)

[1172]

0°C로 냉각된 트리포스겐 (0.0127 g, 0.0427 mmol) 및 THF의 용액에 DIPEA (0.0446 mL, 0.256 mmol)를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 용액에 THF 중 28 (0.020 g, 0.0854 mmol) 및 DIPEA (0.0446 mL, 0.256 mmol)의 슬러리를 첨가하고, 반응물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. (S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드 (0.0157 g, 0.0854 mmol, CASRN 56523-58-1)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc 및 0.1 N HCl 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 추출물을 순차적으로 물 (2회), 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.014 g (41%)의 (I-130)을 고체로서 수득하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 408.2.

[1174]

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 (R)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드 (CASRN 56523-48-9)로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-(2-페닐피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-131)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 408.2.

[1176]

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-(4-클로로페닐)피롤리딘 (CASRN 38944-14-3)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-(4-클로로페닐)피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도

[1177]

[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-132)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442.2, 444.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-(3-클로로페닐)피롤리딘 (CASRN 298690-74-1)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-(3-클로로페닐)피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-133)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 442.2, 444.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-(4-플루오로페닐)피롤리딘 (CASRN 72215-06-9)로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-(4-플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-134)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 426.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-페닐아제티딘 (CASRN 473443-15-1)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-페닐아제티딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-135)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 394.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘 (CASRN 1218935-60-4)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (R)-2-(2,5-디플루오로페닐)피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-136)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 444.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-벤질-피롤리딘 (CASRN 3584091-6)로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-벤질피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-137)을 제조하였다: MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-(3-피리딘-2-일)피롤리딘 (CASRN 67209-89-6)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-(피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-138)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.2.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-(티아졸-2-일)피롤리딘 (CASRN 524674-17-7)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)(2-(티아졸-2-일)피롤리딘-1-일)메타논 (I-139)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 415.0.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-페닐-피페리딘 (CASRN 3466-80-6)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-페닐-피페리딘-1-일)-[2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-일]-메타논 (I-140)을 제조하였다:

MS m/z (APCI-pos) M+1 = 422.3.

(S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 tert-부틸 3-페닐피페라진-1-카르복실레이트 (CASRN 502649-25-4)로 대체한 것을 제외하고는 유사하게 (2-페닐피페라진-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-141)을 제조하였다.

tert-부틸 3-페닐-4-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트 (0.0446 g, 0.0853 mmol)를 0°C에서 3:1 DCM/TFA 중에 용해시킨 다음, 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 7 N NH₃/MeOH 0.1 mL를 첨가하고, 용액을 농축시켰다. DCM을

첨가하고, 여과에 의해 고체를 제거하였다. 모액을 농축시켜 (2-페닐피페라진-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논을 수득하였다:

[1196] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 423.4.

[1197] (S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 2-페닐-모르폴린 (CASRN 138713-44-7)으로 대체한 것을 제외하고는 유사하게

(3-페닐모르폴리노)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-142)을 제조하였다:

[1198] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 424.3.

[1199] (2-페닐피페라진-1-일)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-일)메타논 (I-143)

[1200] 단계 1: -78℃로 냉각된 THF 중 (R)-tert-부틸 2-(2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (문헌 [A. Furstner and J.W.L. Kennedy, Chem.—Eur. J. 2006 12(28):7398-7410])의 용액에 (3-클로로-4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (0.720 mL, 0.360 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 1시간 동안 가온하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2R)-tert-부틸 2-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (301) 0.0745 g (72%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1201] 단계 2: 0℃로 냉각된 THF 중 301 (0.0754 g, 0.219 mmol), 이소인돌린-1,3-디온 (0.0387 g, 0.263 mmol) 및 PPh₃ (0.127 g, 0.482 mmol)의 용액에 DEAD (0.0760 mL, 0.482 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 오일로 농축시켰다. 조 오일을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2R)-tert-부틸 2-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (303) 0.0507 g (49%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1202] 단계 3: 303 (0.0507 g, 0.1072 mmol) 및 THF/MeOH (1:1)의 용액에 히드라진 일수화물 (0.080 mL, 1.072 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 농후한 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 셀라이트를 통해 여과하였다. 용액을 농축시키고, SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여 (2R)-tert-부틸 2-(2-아미노-2-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (305) 0.0214g (58%)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1203] 단계 4: (S)-2-페닐피롤리딘 히드로클로라이드를 305으로 대체한 것을 제외하고는 실시예 70에 기재된 바와 같이 (2R)-tert-부틸 2-(2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2-(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (309)를 제조하였고, 조 생성물을 정제 없이 사용하였다.

[1204] 단계 5: 0℃에서 309 및 DCM/TFA (3:1)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 7 N NH₃/MeOH 0.1 mL를 첨가하고, 용액을 재농축시켰다. DCM을 첨가하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 모액을 농축시켜 0.0193g (두 단계 동안 62%)의 I-143을 투명한 오일로서 수득하였다:

[1205] MS m/z (APCI-pos) M+1 = 503.4, 505.4.

[1206] 실시예 71

[1207] N-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)((R)-모르폴린-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 및 N-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)((S)-모르폴린-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드 혼합물 (I-144)

[1208] 단계 1: 얼음/염에서 냉각된 DCM (10 mL) 중 NMM (300 μL)의 용액에 에틸 클로로포르메이트 (0.5210 mL, 5.449 mmol)를 첨가하였다. 이 용액에 4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-2-카르복실산 (0.63 g, 2.724 mmol)

을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉각시키며 20분 동안 교반한 다음, 냉각된 교반 용액에 NMM (600 μ L)을 첨가하는 것에 이어서 N-메틸메톡실아민 히드로클로라이드 (0.5315 g, 5.449 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 물로 세척하였다. DCM을 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 증발시켜 1.1 g의 불순한 tert-부틸 2-(메톡시(메틸)카르바모일)모르폴린-4-카르복실레이트 (302)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1209] 단계 2: -78°C 로 냉각된 THF (10 mL) 중 조 302 (1.1 g, 4.0 mmol)에 (4-클로로-3-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드의 0.5 M THF 용액 (8.0 mL, 4.0 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였다. 1 시간 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 증발시켜 황색 오일 1.15 g을 수득하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (바이오타지 50 g SNAP 칼럼)에 의해 헥산/EtOAc (4:1)로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 2-(4-클로로-3-플루오로벤조일)모르폴린-4-카르복실레이트 0.70 g (51%) (304)을 소량의 불순물을 함유하는 무색 오일로서 수득하였다.

[1210] 단계 3: 얼음에서 냉각된 MeOH (20 mL) 중 304 (0.70 g, 2.0 mmol)의 용액에 NaBH_4 (0.077 g, 2.0 mmol)를 첨가하고, 용액을 0°C 에서 교반하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 H_2O 로 희석하고, DCM으로 추출하였다. DCM을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 증발시켜 무색 오일 0.68 g을 수득하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (50 g 바이오타지 SNAP 칼럼)에 의해 헥산/EtOAc (2:1)로 용리시키면서 정제하였다. 분획 30-36은 (R)-tert-부틸 2-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 혼합물 (306a)로서 시험적으로 지정된 백색 고체 0.10 g (14.3%)을 함유하였다. 분획 42-50은 (S)-tert-부틸 2-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (R)-tert-부틸 2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(히드록시)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 혼합물 (306b)로서 시험적으로 지정된 무색 오일 0.23 g (32.9%)을 함유하였다.

[1211] 단계 4: 얼음에서 냉각된 THF (5 mL) 중 306b (0.10 g, 0.2892 mmol)의 용액에 프탈이미드 (0.04680 g, 0.3181 mmol) 및 PS-트리페닐포스핀 (0.22 g, 0.4338 mmol, 1.99 mmol/g)을 첨가하는 것에 이어서 0°C 에서 DEAD (68.31 μ L, 0.4338 mmol)를 적가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하고, 순차적으로 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 증발시켜, (R)-tert-부틸 2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 불순한 혼합물 (308b) 0.19 g (138.3%)을 무색 오일로서 수득하였으며 이는 응고되었다.

[1212] 단계 5: THF/MeOH (5 mL, 1:1) 중 308b의 혼합물에 히드라진 일수화물 (0.1399 mL, 2.885 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 잔류물을 약간의 THF로 세척하였다. 여과물을 증발시켜 연황색 반고체 0.15 g을 수득하였으며, 이를 EtOAc로 연화처리하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, SiO_2 크로마토그래피 (10 g 바이오타지 SNAP 칼럼)에 의해 DCM/MeOH (10:1)로 용리시키면서 정제하였다. 분획 5-8은 0.10 g의 불순한 생성물을 함유하였으며, 이를 EtOAc 중에 용해시키고, 순차적으로 물로 2번, 염수로 세척한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고 증발시켜 (R)-tert-부틸 2-((R)-아미노(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((S)-아미노(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 혼합물 (310b) 82 mg (82.44%)을 DEAD 부산물로 오염된 무색 필름으로서 수득하였다.

[1213] 단계 6: 얼음에 냉각된 DCM (3 mL) 중 310b (0.082 g, 0.238 mmol)의 혼합물에 TEA (99.4 μ L, 0.713 mmol) 및 CDI (0.0386 g, 0.238 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, DCM (3 mL) 중 28 (0.0557 g, 0.238 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 DCM 사이에 분배하였다. DCM을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 증발시켜 0.13 g의 무색 필름을 수득하였다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (10 g 바이오타지 SNAP 칼럼)에 의해 DCM/MeOH (10:1)로 용리시키면서 정제하였다. 분획 3-6은 황색 오일로서의 0.084 g (58.4%)의 (R)-tert-부틸 2-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트 및 (S)-tert-부틸 2-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복스아미도)메틸)모르폴린-4-카르복실레이트의 혼합물

(312b)을 함유하였다.

[1214] 단계 7: DCM (2 mL) 중 312b (0.084 g, 0.139 mmol)의 혼합물에 TFA (0.30 mL, 0.389 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃으로 처리하고, DCM으로 추출하였다. 수성 층을 또 다른 양의 DCM으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 증발시켜 76 mg 연황색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (10 g 바이오타지 SNAP 칼럼)에 의해 DCM/MeOH/NH₄OH (90/10/1)로 용리시키면서 정제하였다. 분획 7-10은 황색 필름으로서의 0.281g (40.1%)의 I-144의 혼합물을 함유하였다.

[1215] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.79-4.76 (m, 1H), 4.43 (dd, 2H), 4.00-3.87 (m, 5H), 3.78-3.47 (m, 5H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H), (2.42-2.53 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H); MS *m/z* 505.3 (LC/MS 양성 이온화) [M+1].

[1216] N-((R)-(4-클로로-3-플루오로페닐)((S)-모르폴린-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 및 N-((S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)((R)-모르폴린-2-일)메틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 혼합물의 혼합물을 306a로부터 유사하게 제조하여 표제 화합물 0.0683 g (51.2%)을 황색 필름으로서 수득하였다:

[1217] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 4.79-4.77 (d, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 3H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H); MS *m/z* 505.3 (LC/MS 양성 이온화) [M+1].

[1218] 실시예 72

[1219] N-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-145)

[1220] 단계 1: (Z)-벤질 (1H-피라졸-1-일)메탄디일리덴카르바메이트 (9.071 g, 23.97 mmol), 4-플루오로-2-메틸아닐린 (2.664 mL, 23.97 mmol), TEA (0.3341 mL, 2.397 mmol) 및 THF (15 mL)의 용액을 45°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 THF (30 mL)로 희석하고, 격렬히 교반하며 MeOH (250 mL)로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과하고, MeOH (50 mL)로 3회 세척하여 (Z)-벤질 (벤질옥시카르보닐아미노)(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)메틸렌카르바메이트 (314) 8.4 g (80.5%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[1221] 단계 2: THE (160 mL) 및 MeOH (40 mL) 중 314 (8.4 g, 19.3 mmol)의 용액에 5% Pd/C (6.16 g, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂로 수차례 퍼징한 다음, H₂로 채우고, 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)구아니딘 (316) 1.98 g (69.4%)을 백색 고체로서 수득하였다:

[1222] MS (APCI-pos) M+1 = 168.1.

[1223] 단계 3: 316 (1.98 g, 11.8 mmol) 및 21 (4.52 g, 17.8 mmol) 및 n-부탄올 (24 mL)의 용액을 20시간 동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시킨 다음, DCM 중에 용해시키고, SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복실레이트 (318) 2.08 g (49.0%)을 백색 고체로서 수득하였다:

[1224] MS (APCI-pos) M+1 = 359.0.

[1225] 단계 4: DCM (1 mL) 중 318 (2.08 g, 5.80 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl 용액 (14.5 mL, 58.0 mmol)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 N-(4-플루오로-2-메틸페닐)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-아민 히드로클로라이드 (320) 1.8 g (96%)을 수득하였다:

MS (APCI-pos) M+1 = 259.2.

단계 5: THF (1 mL) 중 320 (86 mg, 0.23 mmol) 및 TEA (98 μ L, 0.70 mmol)의 용액을 (3R,4S)-tert-부틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-이소시아네이트피롤리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.23 mmol, 톨루엔 중 1 mL)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시킨 후, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/EtOAc 구배 (0 → 50% EtOAc)로 용리시키면서 정제하여 (3R,4S)-tert-부틸 3-(4-클로로-3-플루오로페닐)-4-(2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-5,6,7,8-테트라히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7-카르복사미도)피롤리딘-1-카르복실레이트 (322)를 수득하였다.

단계 6: DCM (810 μ L) 중 322 (70 mg, 0.117 mmol)의 용액을 TFA (90.0 μ L, 1.17 mmol)로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, DCM (1 mL)으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (1 mL)로 세척한 다음, 바로 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/EtOAc 구배 (0 → 10% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 N-((3S,4R)-4-(4-클로로-3-플루오로페닐)피롤리딘-3-일)-2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (324) 50 mg (86%)을 수득하였다:

MS (APCI-pos) M+1 = 499.1.

단계 7: MeOH (1 mL) 중 324 (20 mg, 0.0401 mmol)의 용액에 수성 포름알데히드 (11.9 μ L, 0.160 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, THF (1 mL) 중 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 (42.5 mg, 0.200 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (3 mL)로 희석한 다음, 포화 수성 NaHCO₃ (2 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시킨 다음, SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/EtOAc 구배 (0 → 10% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 18 mg (83%)의 I-145를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.92 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 4.35-4.41 (m, 3H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.31-2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H); MS (APCI-pos) M+1 = 513.2.

실시예 73

2-(4-플루오로-2-메틸페닐아미노)-N-((3S,4R)-4-(3-플루오로페닐)-1-메틸피롤리딘-3-일)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-146)

N-(3S,4R)-1-벤질-4-(3-플루오로페닐)피롤리딘-3-카르복실산을 실시예 72에서의 N-boc 유사체 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 72의 절차에 따라 표제 화합물을 제조하였다. 실시예 68의 단계 7의 절차에 따라 피롤리딘의 탈벤질화를 수행하고, 실시예 69의 절차에 따라 피롤리딘의 N-메틸화를 수행하였다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM 구배 (3 → 5% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 0.048 g (66.6%)의 I-146를 투명한 유리질 고체로서 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.01 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.28 (s, 3H); MS (APCI-pos) M+1 = 479.2.

실시예 74

N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-7-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-3,4-디히드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복사미드 (I-149)

단계 1: 바이알에 tert-부틸 7-클로로-3,4-디히드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트 (175 mg, 0.651 mmol, CASRN 1060816-50-3), Pd₂(dba)₃ (29.8 mg, 0.0326 mmol), Binap-rac (40.5 mg, 0.0651 mmol), (S)-2-아미노프로판-1-올 (97.8 mg, 1.30 mmol), 및 NaO-tert-Bu (125 mg, 1.30 mmol) 및 톨루엔 (3 mL)을 채우고, 밀봉하고, 5분 동안 질소로 탈기한 다음, 4시간 동안 90℃로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 역상 크로마토그래피 (SP4)에 의해 MeCN/H₂O 구

배 (5 → 95% ACN)로 용리시키면서 정제하여 (S)-tert-부틸 7-(1-히드록시프로판-2-일아미노)-3,4-디히드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복실레이트 (326) 56 mg (28%)을 수득하였다.

[1239] 단계 2: 326 (56 mg, 0.18 mmol) 및 TFA (2 mL)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시켜 조 (S)-2-(5,6,7,8-테트라히드로-2,6-나프티리딘-3-일아미노)프로판-1-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (328)를 수득하였으며, 이를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1240] 단계 3: (R)-1-(3,4-디클로로페닐)에탄아민을 22 대신에 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 6의 절차에 따라 328로부터 N-((R)-1-(3,4-디클로로페닐)에틸)-7-((S)-1-히드록시프로판-2-일아미노)-3,4-디히드로-2,6-나프티리딘-2(1H)-카르복사미드를 제조하여 32 mg (41%)의 I-149를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.40

(m, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (bs, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.55 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.23 (d, 3H); m/z (APCI-pos) M+1 = 423.3.

[1241]

[1242] 실시예 75

[1243] (R)-N-((S)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복사미드 (I-150) (반응식 E)

[1244] (S)-에틸 2-히드록시-4-아이오도부타노에이트

[1245] N₂ 하에 0℃로 냉각된 (S)-3-히드록시디히드로푸란-2(3H)-온 (10 g, 98.0 mmol), EtOH (4.51 g, 98.0 mmol) 및 DCM (70 mL)의 용액에 TMS-I (19.6 g, 98.0 mmol)를 20분에 걸쳐 첨가 갈때기를 통해 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 3시간 동안 가온하였다. 혼합물을 H₂O (100 mL) 및 DCM 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 순차적으로 NaHCO₃, 1% NaHSO₃ 및 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 50)에 의해 헥산/EtOAc (1:1) → EtOAc (100%)로 용리시키면서 정제하여 (S)-에틸 2-히드록시-4-아이오도부타노에이트 (392) 18.3 g (65%)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[1246] (S)-에틸 4-아이오도-2-(트리에틸실릴옥시)부타노에이트: N₂ 하에 유지되며 0℃로 냉각된 392 (15.5 g, 60.1 mmol), 2,6-루티딘 (21.0 mL, 180 mmol) 및 DCM (125 mL)의 용액에 트리에틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (17.5 g, 66.1 mmol)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 유기 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (SNAP 100)에 의해 EtOAc/헥산 (9:1)으로 용리시키면서 정제하여 (S)-에틸 4-아이오도-2-(트리에틸실릴옥시)부타노에이트 (396) 18.9 g (76%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1247] 단계 1: 디메틸 말로네이트 (6.155 mL, 53.72 mmol), (S)-에틸 4-아이오도-2-(트리에틸실릴옥시)부타노에이트 (10.00 g, 26.86 mmol) 및 THF (100 mL), 디메틸 말로네이트, (S)-에틸 4-아이오도-2-(트리에틸실릴옥시)부타노에이트 (10.00 g, 26.86 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, N₂ 하에 유지하였다. 용액에 수소화나트륨 (2.149 g, 53.72 mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)을 조금씩 5분에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O를 첨가하여 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (4:1)으로 용리시키면서 정제하여 (S)-4-에틸 1,1-디메틸 4-(트리에틸실릴옥시)부탄-1,1,4-트리카르복실레이트 (398) 4.2 g (41%)을 수득하였다.

[1248] 단계 2: 398 (3.75 g, 9.46 mmol), 24 (1.63 g, 11.4 mmol), EtOH (30 mL) 및 NaOEt (3.86 g, 11.4 mmol)의 용액을 85℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 디옥산 중 4 N HCl (2.37 mL, 9.46 mmol)을 첨가하여 반응물을 켄칭하고, 용액을 농축시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (물을 사용하여 로딩된 C18 샘플릿을 사용한 바이오타지 40 M C18)에 의해 30 칼럼 부피에 걸쳐 MeCH/H₂O 크로마토그래피 (0 → 60% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 (S)-에틸4-(4,6-디히드록시-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노) 피리미딘

-5-일)-2-히드록시부타노에이트 (400) 1.25 g (37%)을 수득하였다:

MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 342.1$.

[1249]

단계 3: 플라스크에 PPh_3 (0.807 g, 3.08 mmol), 무수 THF (20 mL) 및 DEAD (0.655 g, 3.08 mmol)를 채웠다. 용액을 N_2 하에 10분 동안 교반한 다음, 400, THF (5 mL) 및 DMF (5 mL)의 용액을 첨가하고, 용액을 18시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (C18 바이오타지 40 샘플릿을 사용한 SP4 바이오타지 40 M C18)에 의해 MeCN/ H_2O 구배 (0 → 60% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 담황색 오일을 수득하였으며, 이는 고진공 하에 응고되었다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (SNAP 25)에 의해 DCM/MeOH (95:5)로 용리시키면서 다시 정제하여, 수득한 (R)-에틸 4-히드록시-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실레이트 (402) 중 0.42 g (60%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

[1251]

m/z (APCI-pos) $M+1 = 324.0$

[1252]

단계 4: 402 (0.500 g, 1.55 mmol) 및 $POCl_3$ (2.83 mL, 30.9 mmol)의 용액을 100°C로 3시간 동안 가열한 다음, 고진공 하에 농축시켜 과량의 $POCl_3$ 을 제거하였다. 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 2분 동안 초음파처리하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 0.52 g (78%)의 (R)-에틸 4-클로로-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실레이트 (404)로 농축시켰다:

[1253]

MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 342.0$.

[1254]

단계 5: 404 (0.525 g, 1.23 mmol) 및 EtOAc (15 mL)의 용액에 진공/질소 퍼징 순환을 가한 다음, Pd/C (0.392 g, 0.369 mmol, 10% 테구사)를 첨가하고, 용액을 H_2 (H_2 풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척하고, 여과물을 0.45 마이크로미터 프릿에 통과시킨 다음, 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피에 의해 MeOH/DCM (5:95)으로 용리시키면서 정제하여 (R)-에틸 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실레이트 (406) 0.32 g (77%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

[1255]

MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 308.1$.

[1256]

단계 6: 406 (0.310 g, 1.01 mmol), THF (5 mL), $LiOH \cdot H_2O$ (0.0508 g, 1.21 mmol) 및 물 (1 mL)의 용액을 3시간 동안 교반하였다. 용액에 디옥산 중 4 N HCl (0.303 mL, 1.21 mmol)을 첨가하고, 농축시켜, 0.31 g (95%)의 (R)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 (408)을 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다:

[1257]

MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 280.1$.

[1258]

단계 7: 바이알에 408 (0.050 g, 0.15 mmol), HATU (0.069 g, 0.18 mmol), 68 (0.055 g, 0.18 mmol), DIPEA (1 mL), DCM (2 mL) 및 DMF (1 mL)을 채우고, 18시간 동안 교반하였다. 용액에 포화 수성 Na_2CO_3 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 크로마토그래피 (SNAP 25)에 의해 DCM/MeOH (95:5)로 용리시키면서 정제하여 (R)-N-((S)-2-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에틸)-2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복스아미드 (410) 0.041 g (43%)을 수득하였다:

[1259]

MS m/z (APCI-pos) $M+1 = 565.0$.

[1260]

단계 8: 디옥산 (1 mL) 중 410 (0.041 g, 0.071 mmol), DCM/MeOH (4:1, 3 mL) 및 4 N HCl의 용액을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 Na_2CO_3 (5 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 유기 상을 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피 (바이오타지 12 M 샘플릿을 사용한 SP4 바이오타지 40 M C18)에 의해 MeCN/ H_2O 구배 (0 → 60% MeCN)로 용리시키면서 정제하여, 수득한 (R)-에틸 2-(테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-6,7-디히드로-5H-피라노[2,3-d]피리미딘-7-카르복실레이트 (406) 0.32 g (77%)을 투명한 오일로서 수득하였다:

플릿으로 로딩한 SP4 C18)에 의해 30 칼럼 부피에 걸쳐 MeCH/H₂O 구배 (0 → 60% MeCN)로 용리시키면서 정제하여 0.017 g (52%)의 I-150을 수득하였다:

¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ7.96 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.51 (m, 2H). ¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ-114.8 (m); MS *m/z* (APCI-pos) *M*+1 = 451.0.

[1261]

[1262]

[1263]

2-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3.4-d]피리미딘-7-카르복실산 [4-(4-클로로-3-플루오로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘-3-일]-아미드 (I-151) (반응식 F)

[1264]

단계 1: tert-부틸 2H-피롤-1(5H)-카르복실레이트 (25.0 g, 0.148 mol, CASRN 73286-70-1) 및 DCM (300 mL)의 용액에 MCPBA (38.2 g, 0.221 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na₂HSO₃ (10%, 500 mL) 및 포화 NaHCO₃ (3 x 200 mL)으로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 tert-6-옥사-3-아자-비시클로[3.1.0]헥산-3-카르복실레이트 (412) 25 g (81%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1265]

단계 2: 412 (2.4 g, 13 mmol), 4-클로로-3-플루오로페놀 (3.8 g, 26 mmol), Cs₂CO₃ (10.6 g, 32.5 mmol), 18-크라운-6 (20 mg) 및 EtOH (25 mL)의 혼합물을 환류 하에 12시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 H₂O (100 mL) 및 EtOAc (3 x 100 mL) 사이에 분배하였다. 합한 유기 상을 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 EtOAc/석유 에테르 (1:2)로 용리시키면서 정제하여 트랜스-(±)-tert-부틸 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-4-히드록시피롤리딘-1-카르복실레이트 (414) 1.9 g (54%)을 백색 고체로서 수득하였다:

[1266]

LC-MS (ESI) *m/z* 276 (*M*+H-56).

[1267]

단계 3: 414 (0.200 g, 0.603 mmol) 및 EtOAc (20 mL)의 용액에 2-아이오독시벤조산 (0.675 g, 2.41 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 환류 하에 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 백색 고체를 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 0.16 g (80%)의 tert-부틸 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-4-옥소-피롤리딘-1-카르복실레이트 (416)를 수득하였다:

[1268]

LC-MS (ESI) *m/z* 274 (*M*+H-56).

[1269]

단계 4: -78°C로 냉각된 416 (1.6 g, 4.9 mmol) 및 무수 THF (50 mL)의 용액에 L-셀렉트리드 (1.0 M, 15 mL)를 적가한 다음, 반응을 -78°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O (30 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 추출물을 염수 (3 x 30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. LC-MS는 약 9:1의 2종의 이성질체를 나타내었다. 잔류물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/5% 수성 NH₄OH (0 → 35%)를 사용하여 정제하여 0.56 g (35%)의 시스-(±)-tert-부틸 3-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-4-히드록시-피롤리딘-1-카르복실레이트 (418)를 수득하였다.

[1270]

LC-MS (ESI) *m/z* 276 (*M*+H-56).

[1271]

단계 5: 418 (0.560 g, 1.69 mmol) 및 MeOH (10 mL)의 용액에 메탄올성 HCl 용액 (4 N, 5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 수성 NaHCO₃ (20 mL)으로 중화시키고, DCM/IPA (3:1, 3 x 100 mL)로 추출하여 시스-(±)- 4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)피롤리딘-3-올 (420) 0.35 g (90%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1272]

단계 6: 420 (0.35 g, 1.52 mmol) 및 MeOH (5 mL)의 용액에 HCHO (물 중 37%, 0.42 mL, 15.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NaCNBH₃ (1.43 g, 22.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH₄OH (50 mL)로 킨칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하

였다. 합한 유기 상을 물 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 0.830 g의 시스-(±)-4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-1-메틸피롤리딘-3-올 (422)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다:

[1273] LC-MS (ESI) m/z 246 (M+H).

[1274] 단계 7: 422 (0.830 g, 3.38 mmol) 및 DCM (10 mL)의 용액에 TEA (1.2 mL, 8.1 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, MsCl (0.300 mL, 4.05 mmol)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM (50 mL)으로 희석한 다음, H₂O (50 mL)로 토크하였다. 혼합물을 DCM (3 x 50 mL)으로 추출하고, 추출물을 H₂O (3 x 50 mL) 및 염수 (30 mL)로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 400 mg의 조 시스-(±)-4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-1-메틸피롤리딘-3-일 메탄술포네이트 (424)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다:

[1275] LC-MS (ESI) m/z 324 (M+H).

[1276] 단계 8: 424 (400 mg, 1.24 mmol) 및 DMF (2.0 mL)의 용액에 나트륨 아지드 (0.806 g, 12.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, H₂O (30 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (3 x 30 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 트랜스-(±)-3-아지도-4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-1-메틸피롤리딘 (426) 300 mg을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다:

[1277] LC-MS (ESI) m/z 271 (M+H).

[1278] 단계 9: 426 (0.480 g, 1.77 mmol), PPh₃ (0.930 g, 3.54 mmol) 및 THF (10 mL)의 용액에 H₂O (1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (5:1 → 1:1 DCM/MeOH)로 용리시키면서 정제하여 85 mg (5 단계에 걸쳐 21%)의 트랜스-(±)-4-(4-클로로-3-플루오로페녹시)-1-메틸피롤리딘-3-아민 (428)을 수득하였다:

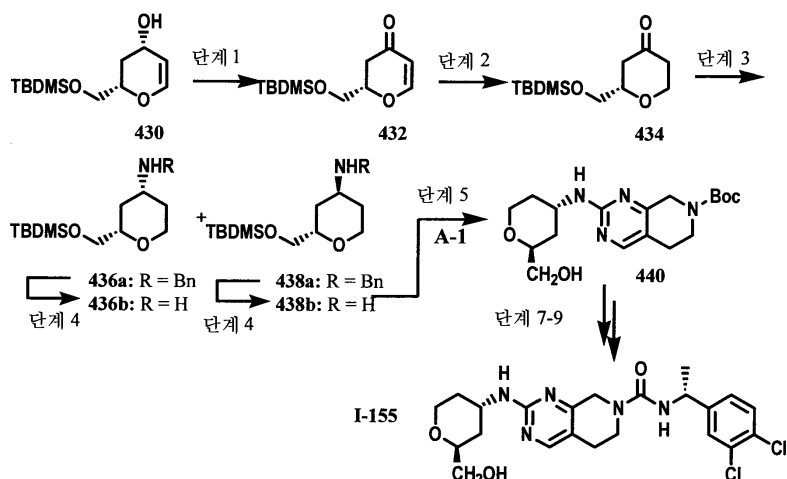
[1279] LC-MS (ESI) m/z 245 (M+H).

[1280] 단계 10: 428 (0.085 g, 0.347 mmol) 및 DCM (15 mL)의 용액에 TEA (1 mL) 및 CDI (0.149 g, 0.919 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 28 (0.081 g, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 역상 HPLC에 의해 정제하여 31 mg (28%)의 I-151을 백색 고체로서 수득하였다:

[1281] LC-MS (ESI) m/z 505 (M+H).

[1282] 실시예 77

[1283] 2-((2S,4S)-2-히드록시메틸-테트라히드로-피란-4-일아미노)-5,8-디히드로-6H-피리도[3,4-d]피리미딘-7-카복실산 [(R)-1-(4-클로로-3-플루오로-페닐)-에틸]-아미드 (I-155)



[1284]

[1285]

단계 1: (2S,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-3,4-디히드로-2H-피란-4-올 (430, 3.565 g, 14.59 mmol) (문헌 [S. V. Govindan and P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 1988 53:2953-2959])의 절차에 따라 (2R,3S,4R)-2-(히드록시메틸)-3,4-디히드로-2H-피란-3,4-디올로부터 제조됨 및 DCM (25 mL)의 용액에 4Å 분자체 (7 g)에 이어서 N-메틸 모르폴린 N-옥사이드 (3.418 g, 29.17 mmol) 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (0.2563 g, 0.7293 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 SiO₂의 플러그에 통과시키고, DCM으로 용리시켰다. 여과물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 25% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 3.097 g (87.6%)의 432를 수득하였다.

[1286]

단계 2: 432 (3.097 g, 12.78 mmol), Pd/C (0.5439 g, 0.2555 mmol) 및 EtOAc (30 mL)의 현탁액을 교반하고, 18시간 동안 수소 풍선 압력 하에 유지하였다. 반응물을 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 20% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 2.035 g (65.17%)의 434를 수득하였다.

[1287]

단계 3: 434 (1.885 g, 7.713 mmol) 및 페닐메탄아민 (0.9470 mL, 8.484 mmol) 및 DCE (40 mL)의 용액에 NaBH(OAc)₃ (2.288 g, 10.80 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaHCO₃으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 SiO₂에 의해 DCM/MeOH 구배 (0 → 3% MeOH)로 용리시키면서 정제하여 (2S,4S)-N-벤질-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (438a, 1.686 g, 65.15% 수율) 및 트랜스 (2S,4R)-N-벤질-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (436a, 1.04 g, 40.18 % 수율)의 혼합물을 수득하였다.

[1288]

단계 4: 436a (1.04 g, 3.10 mmol) 및 EtOH (20 mL)의 용액에 Pd/C (0.660 g, 0.310 mmol)를 첨가하고, 반응물을 교반하고, 풍선 수소 압력 하에 18시간 동안 유지하였다. 혼합물을 쥘 캡(zap cap) 막 필터를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 664 mg (87.3%)의 436b를 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[1289]

438a의 (2S,4S)-2-((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 (438b)으로의 전환을 유사하게 수행하였다.

[1290]

단계 5: 실시예 1의 단계 1에 기재된 절차에 따라 438b 및 21의 축합을 수행하여 440을 수득할 수 있다. 440을 수득하기 위한 Boc의 가수분해 (단계 6) 및 (S)-(4-클로로-3-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메탄아민 (140)과의 축합을 실시예 17의 절차에 따라 수행하여 I-155를 수득할 수 있다.

[1291]

실시예 78

[1292]

N-((S)-(3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복사미드 (I-156)

[1293]

단계 1: 3L 둥근 바닥 플라스크에서 0℃로 냉각된 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스-테트라플루오로보레이트 (147 g, 414 mmol, 셀렉트플루오르) 및 MeCN/H₂O (1:1, 800 mL)의 용액에 4-메톡시-3,6-디히드로-2H-피란 (446, 45.0 g, 394 mmol, CASRN 17327-22-9) 및 MeCN (120 mL)의 용액을 적가하였다.

반응물을 빙조에서 30분 동안 교반한 후, 조를 제거하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물에 고체 NaCl (200 g)을 DCM (300 mL)과 함께 첨가하였다. 이어서, 포화 Na₂CO₃ 용액을 pH = 10일 때까지 천천히 첨가하였다. 혼합물을 4L 분별 깔때기로 옮기고, DCM으로 3회 추출하였다. 이어서, 수성 층을 DCM을 포함하는 연속식 액체-액체 추출기에 두고, 18시간 동안 58℃로 가열하였다. 합한 유기 추출물을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 회전증발기 상에서 20℃에서 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 구배 (500:3 → 500:5 DCM:MeOH)로 용리시키면서 정제하여 3-플루오로디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (448) 30 g (64.4%)을 수득하였다.

[1294] 단계 2: 0℃로 냉각된 448 (30 g, 254 mmol) 및 DCE (800 mL)의 용액에 페닐메탄아민 (29.8 ml, 267 mmol)을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 NaBH(OAc)₃ (75.4 g, 356 mmol)을 첨가하는 것에 이어서 얼음형 HOAc (14.5 mL, 254 mmol)를 적가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 1 M NaOH에 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 MeCN/H₂O 구배 (0 → 40% MeCN)을 사용하여 정제하여 라세미 시스 생성물 [(3S,4S)- 및 (3R,4R)-N-벤질-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (각각 450a 및 450b)] 39 g (73.4%)을 수득하였다.

[1295] 거울상이성질체는 키랄팩 IC (5x25cm 칼럼) 상에서 크로마토그래피에 의해 300mL/분의 유량 및 40℃의 온도에서 10% IPA (0.1%NH₄OH)/90% CO₂로 용리시키면서 분리할 수 있다. 배압 온도는 100 Bar였다.

[1296] 단계 3: 실온에서 450a (3.7 g, 18 mmol) 및 MeOH (40 mL)의 용액에 Pd/C (3.8 g, 1.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 H₂ 하에 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과하고, MeOH로 세척하였다. 용매를 농축시켜 (3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-아민 (452) 2.1 g (100%)을 수득하였다:

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.44 (m, 1H),

4.19-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H),

1.72-1.65 (m, 1H).

[1297]

[1298] 단계 3에서 테트라히드로-2H-피란-4-아민을 452로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1의 절차에 따라 N-((S)-(3,4-디클로로페닐)(옥사졸-5-일)메틸)-2-((3S,4S)-3-플루오로테트라히드로-2H-피란-4-일아미노)-5,6-디히드로 피리도[3,4-d]피리미딘-7(8H)-카르복스아미드를 제조하여 I-156을 수득할 수 있다.

[1299] 실시예 79

[1300] ERK-2 효소 검정

[1301] 화합물은 이. 콜라이 (*E. coli*)에서 n-말단 6-His 융합 단백질로서 재조합적으로 발현되고 aa 8-360에 해당하는 인간 ERK-2 (미토젠 활성화 키나제 1)를 사용하는 효소 검정에서 시험하였다. 사용된 기질은 형광 옴니아 (Omnia) 펩티드 S/T17 (캘리포니아주 칼스배드의 인비트로젠(Invitrogen); Cat. KNZ1171C)이었다. 시험 화합물을 DMSO 중에서 3배 연속 희석하여 100x 최종 농도로 희석하였다. 검정은 화합물 뿐만 아니라 25 μL의 전체 반응 부피의 경우에 50 mM HEPES [pH 7.3], 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 0.005% 트리톤-X100, 5nM ERK-2 효소, 6.25 μM S/T17 펩티드 기질 및 25 μM ATP (관찰된 K_m에 상응함)를 함유하였다. 검정은 주위 온도에서 백색 384-웰 폴리프로필렌 플레이트 (일리노이주 네이퍼빌의 닌크, 인크(Nunc, Inc); Cat. 267462)에서 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 (매사추세츠주 월섬의 퍼킨엘머, 인크.(PerkinElmer, Inc.)); 여기 340 nm/방출 495 nm 상에서 대략 30분 동안 매 50초마다 데이터를 수집하면서 진행하였다. 각각의 웰로부터 수집된 데이터를 직선에 피팅하고, 생성된 비를 이용하여 대조 퍼센트를 계산하였다. 대조 퍼센트를 화합물 농도에 대해 플롯팅하고, IC₅₀ 값을 4-파라미터 피팅을 이용하여 결정하였다. 표 2는 본원에 개시된 화합물에 대한 대표적인 데이터를 함유한다. 대표적인 데이터는 표 2 (하기)에 있다.

[1302] 실시예 80

[1303] 세포 증식/생존율 검정

[1304] ERK 화합물과의 3일 (72시간) 인큐베이션 후의 생존 세포를 프로메가(Promega)로부터의 셀 타이터-블루(Cell Titer-Blue) 세포 생존율 검정을 이용하여 정량화하였다.

[1305] 물질 및 방법: HCT116 세포를 96 웰 마이크로-플레이트에서 1,000개 세포/웰의 밀도로 플레이트팅하였다. 세포를

37°C/5% CO₂에서 마이크로-플레이트에 밤새 부착시켰다. 밤새 부착시킨 후에, 이어서 희석된 화합물을 세포에 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 37°C/5% CO₂에서 3일 (72시간) 후에, 생존 세포의 수를 프로메가로부터의 셀 타이터-블루 세포 생존을 검정을 이용하여 결정하였다. 간략하게, 셀 타이터-블루 시약을 세포에 첨가하고, 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 형광 (560nm여기/590nm방출)을 형광 마이크로-플레이트 판독기를 이용하여 판독하였다. 고농도 ERK-억제된 웰로부터의 백그라운드를 감하였다. 대표적인 데이터는 표 III (하기)에 있다.

[1306] 실시예 81

[1307] 세포 P90RSK(Ser380) 인산화 검정

[1308] PMA-자극된 P90RSK(Ser380) 인산화의 억제는 세포를 화합물과 1.5시간 동안 인큐베이션하고, 고정된 세포 상의 형광 pP90RSK(Ser380) 신호를 정량화하고, GAPDH 신호로 정규화시키는 것을 포함하는 시험관내 세포 기계적 검정에 따라 결정하였다.

[1309] 물질 및 방법: HepG2 세포를 ATCC로부터 입수하고, 10% 태아 소 혈청이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. 세포를 96-웰 플레이트에 35,000개 세포/웰로 플레이트팅하고, 37°C/5% CO₂에서 밤새 부착시켰다. 이어서, 희석된 화합물을 0.5% DMSO의 최종 농도로 첨가하였다. 1.5시간 화합물 인큐베이션 후에, PMA (포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트)를 100ng/mL의 최종 농도로 첨가하여 세포를 자극하였고; PMA 자극은 37°C/5% CO₂에서 30분 인큐베이션으로 수행하였다. 30분 PMA 자극 후에, 세포를 PBS로 세척하고, PBS 중 3.7% 포름알데히드에 실온에서 15-20분 동안 고정시켰다. 이어서, 이를 PBS에서 다시 세척한 후에, 100% MeOH에 실온에서 10-15분 동안 투과시켰다. 투과 인큐베이션 후에, 세포를 PBS/0.05% 트윈-20에서 세척한 다음, 오디세이(Odyssey) 차단 완충제 (LI-COR 바이오사이언시스(LI-COR Biosciences))에서 적어도 1시간 동안 차단시켰다. 인산화 P90RSK(Ser380) (셀 시그널링(Cell Signaling) #9335, 토끼 모노클로날) 및 GAPDH (피츠제럴드(Fitzgerald) 10R-G109a, 마우스 모노클로날)에 대한 항체를 세포에 첨가하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. pP90RSK(Ser380) 항체를 1:250 희석하여 사용하고; GAPDH를 1:10,000 희석하여 사용하였다. PBS/0.05% 트윈-20으로 세척한 후에, 세포를 형광-표지된 2차 항체 (항-토끼-알렉사 플루오르680(Alexa Flour680), 인비트로젠 Cat#A21109; 항-마우스-IRDye800CW, 록랜드 인크.(Rockland Inc.) Cat#610-131-121)와 1시간 동안 인큐베이션하였다. 2차 항체를 둘 다 1:1000 희석하여 사용하였다. 이어서, 세포를 세척하고, 오디세이 적외선-조사 영상화 시스템 (LI-COR 바이오사이언시스)을 이용하여 양쪽 파장에서 형광에 대해 분석하였다. 인산화된 P90RSK(Ser380) 신호를 GAPDH 신호에 대해 정규화시켰다. 대표적인 데이터는 표 III (하기)에 있다.

표 III			
화합물 번호	ERK 억제 ¹ IC ₅₀ (μM)	세포 검정 ² IC ₅₀ (μM)	세포 증식 ³ IC ₅₀ (μM)
I-1	0.0011	0.00455	0.301
I-3	0.0038	0.101	
I-5	0.0014	0.0473	
I-7	0.0015	0.0435	
I-9	0.0024	0.0717	
I-12	0.0040	0.235	
I-15	0.0011	0.0373	0.625
I-16	0.0011	0.0524	2.1
I-17	0.0032	0.281	
I-21	0.0016	0.0552	
I-23	0.0032	0.493	
I-27	0.0015	0.0269	0.628
I-28	0.0016	0.0328	1.9
I-33	0.0011	0.055	1.9
I-35	0.0056	0.0913	
I-37	0.0048	0.093	
I-50	0.0016	0.0283	
I-52	0.0027	0.057	1.4

[1310]

I-56	0.0053	0.0662	
I-59	0.0006	0.0855	
I-60	0.0033	0.1	
I-61	0.0029	0.093	
I-62	0.0024	0.109	
I-66	0.0041	0.132	
I-68	0.0023	0.146	
I-73	0.0098	0.241	
I-75	0.0056	0.314	
I-83	0.1128	2.5	
I-86	0.1478	3.6	
I-87	0.1951	5.1	
I-90	0.0021	0.103	
I-93	0.0038	6.2	
I-104	0.0022	0.0586	1.6
I-105	0.0026	0.101	
I-107	0.0027	0.03	
I-109	0.0927	3.3	
I-114	0.0232	0.0254	1.5
I-119	0.0018	0.694	
I-120	0.0016	0.0378	0.557
I-124	0.0023	0.00595	0.0475
I-130	0.1231	10	
I-134	0.0204	1.2	
I-139	0.2636		
I-141	0.1085		
I-144	0.0023	0.0913	
I-149	0.0030	0.0757	4.1
II-7	0.0019	50	
II-10	0.061	20.8	
II-17	0.0041	1.1	
II-24	0.244	50	
II-26	0.0866	12.2	
II-34	0.0259	13.2	
II-35	0.0215	0.16	
II-40	0.00323	0.0873	
II-41	0.0154	1.9	
II-43	0.0071	0.917	
II-50	0.00443	1	
II-51	0.0024	0.435	
II-61	0.21	21.3	
II-64	0.0383	3.1	
II-72	0.0072	0.208	
II-78	0.0177	1.4	
II-95	0.0243	0.551	
II-99	0.144	5.6	
II-102	0.409		
II-111	0.0047	0.693	
II-116	0.00233	0.13	
II-126	0.0069	0.141	
II-136	0.0022	0.464	

II-151	0.0528	10	
II-171	0.0007	10	
II-195	0.0066	0.281	
II-200	0.411	1	
II-223	0.0057	0.186	
II-267	0.0201	28	
II-287	0.0023	0.0913	
II-288	0.0627	9.5	
II-341	0.004	0.371	
II-355	0.0075	0.97	
II-359	0.0024	0.030	
II-366	0.00239	0.091	
II-371	0.00315	0.090	
II-399	0.00303	0.287	
II-400	0.109	1.3	
II-415	0.0023	0.0395	
1. 실시예 79			
2. 실시예 80			
3. 실시예 81			

[1313] 실시예 82

[1314] 여러 경로를 통한 투여를 위한 대상 화합물의 제약 조성물을 본 실시예에 기재된 바와 같이 제조하였다.

[1315] 경구 투여를 위한 조성물 (A)

성분	% wt./wt.
활성 성분	20.0%
락토스	79.5%
스테아르산마그네슘	0.5%

[1316]

[1317] 성분을 혼합하고, 각각 약 100 mg을 함유하는 캡슐로 분배하였으며; 하나의 캡슐은 총 1일 투여량에 근접할 것이다.

[1318] 경구 투여를 위한 조성물 (B)

성분	% wt./wt.
활성 성분	20.0%
스테아르산마그네슘	0.5%
크로스카르멜로스 나트륨	2.0%
락토스	76.5%
PVP(폴리비닐피롤리딘)	1.0%

[1319]

[1320] 성분을 합하고, 용매, 예컨대 메탄올을 이용하여 과립화시켰다. 이어서, 제제를 건조시키고, 적절한 타정 기계로 정제 (약 20 mg의 활성 화합물을 함유함)를 형성하였다.

[1321] 경구 투여를 위한 조성물 (C)

성분	% wt./wt.
활성 화합물	1.0 g
푸마르산	0.5 g
염화나트륨	2.0 g
메틸 파라벤	0.15 g
프로필 파라벤	0.05 g
과립화된 당	25.5 g
소르비톨 (70%용액)	12.85 g
비검 K (반데르빌트 캄파니 (Vanderbilt Co.))	1.0 g
향미제	0.035 ml
착색제	0.5 mg
증류수	100ml가 될 때까지의 충분한량

[1322]

[1323] 성분을 혼합하여 경구 투여를 위한 현탁액을 형성하였다.

[1324] 비경구 제제 (D)

성분	% wt./wt.
활성 성분	0.25 g
염화나트륨	등장성이 될 때까지의 충분한량
주사용수	100 ml

[1325]

[1326] 활성 성분을 주사용수의 일부에 용해시켰다. 이어서, 충분한 양의 염화나트륨을 교반하면서 첨가하여 용액을 등장성으로 만들었다. 용액은 나머지 주사용수로 중량까지 채우고, 0.2 마이크로미터 막 필터를 통해 여과하고, 멸균 조건 하에 포장하였다.

[1327] 좌제 제제 (E)

성분	% wt./wt.
활성 성분	1.0%
폴리에틸렌 글리콜 1000	74.5%
폴리에틸렌 글리콜 4000	24.5%

[1328]

[1329] 성분을 함께 용융시키고, 증기조 상에서 혼합하고, 2.5 g 총 중량을 함유하는 주형에 부었다.

[1330] 국소 제제 (F)

성분	그램
활성 화합물	0.2-2
스판 60	2
트윈 60	2
미네랄 오일	5
페트롤라툼	10
메틸 파라벤	0.15
프로필 파라벤	0.05
BHA(부틸화 히드록시 아니솔)	0.01
물	100 이 될때까지의 충분량

[1331]

[1332] 물을 제외한 모든 성분을 합하고, 교반하면서 약 60℃로 가열하였다. 이어서, 충분한 양의 약 60℃의 물을 격렬하게 교반하면서 첨가하여 성분을 유화시킨 후에, 물을 약 100 g이 되도록 충분량으로 첨가하였다.

[1333] 상기 기재, 하기 특허청구범위 (그의 구체적 형태 또는 개시된 기능을 수행하기 위한 수단의 관점으로 표현됨), 또는 개시된 결과를 이루기 위한 방법 또는 과정에 개시된 특징은 적절하다면 개별적으로 또는 이러한 특징의 임의의 조합으로 본 발명을 그의 다양한 형태로 실현하기 위해 이용될 수 있다.

[1334] 상기 발명은 명확성과 이해를 목적으로 설명 및 실시예에 의해 상당히 상세하게 기재되어 있다. 첨부된 특허청구범위의 범위 내에서 변화 및 변형이 실시될 수 있음이 당업자에게 명백해질 것이다. 따라서, 상기 기재는 설명을 위한 것으로, 제한하려고 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 기재를 참조하여 결정되는 것이 아니라, 하기 첨부된 특허청구범위를 참조하여 이러한 특허청구범위가 보유하는 등가물의 전체 범위와 함께 결정되어야 한다.

[1335] 본원에 언급된 특허, 공개 출원 및 과학 문헌은 당업자의 지식을 확립하는 것으로, 각각이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함되는 것으로 명시된 것과 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본원에 인용된 임의의 참조문헌과 본 명세서의 특정 교시 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 유리하게로 해결될 것이다. 마찬가지로, 당업계에서 이해되고 있는 단어 또는 어구의 정의와 본 명세서에서 구체적으로 교시된 단어 또는 어구의 정의 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 유리하게로 해결될 것이다.