


| | |
|--|---|
|  (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2010-0095020 (43) 공개일자 2010년08월27일 |
| <p>(51) Int. Cl. <i>C07D 471/14</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7015936</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월18일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년07월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/013849</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/085185 국제공개일자 2009년07월09일</p> <p>(30) 우선권주장 61/008,429 2007년12월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 암젠 인크 미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브</p> <p>(72) 발명자 콘노스, 리차드, 브이. 미국 94044 캘리포니아주 파시피카 크레스피 드라 이브 935 다이, 캉 미국 94706 캘리포니아주 알바니 산타 페 애비뉴 619 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 김영, 양영준</p> |
| 전체 청구항 수 : 총 45 항 | |
| (54) 세포 주기 억제제로서의 융합된 피리딘, 피리미딘 및 트리아진 화합물 | |

(57) 요약

CDK4-매개 장애, 예컨대 암의 치료에 유용한 화합물, 제약 조성물 및 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물은 융합된 피리딘, 피리미드 및 트리아진 유도체이다.

(72) 발명자

엑스테로비치, 존

미국 94131 캘리포니아주 샌 프란시스코 처치 스트리트 1845

판, 핑첸

미국 94539 캘리포니아주 프레몬트 칼렌다 커먼 2157

피셔, 벤자민

미국 94403 캘리포니아주 산 마테오 #313 에이트웨이 1020

푸, 지아생

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 굴 애비뉴 1080

리, 케수에

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 몬텔레나 코트 161

리, 지홍

미국 94030 캘리포니아주 밀브레 아니타 드라이브 467

맥기, 로렌스, 알.

미국 94044 캘리포니아주 파시파카 빅 수르 웨이 39

사르마, 라지브

미국 95439 캘리포니아주 프레몬트 왓던 코트 1656

왕, 시아오둥

미국 94030 캘리포니아주 밀브레 테일러 불리바드 821

멕민, 더스틴

미국 94044 캘리포니아주 파시파카 그랜드 테톤 애비뉴 1065

미할릭, 제프리

미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 #523 서드 스트리트 300

데이그난, 제프리

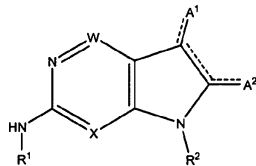
미국 94131 캘리포니아주 샌 프란시스코 트웬티나인스 스트리트 500

특허청구의 범위

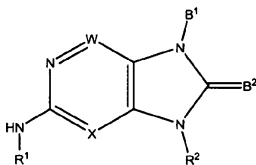
청구항 1

하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 염 및 용매화물:

<화학식 I>



<화학식 II>



상기 식에서,

W 및 X는 독립적으로 CH 또는 N이고,

A¹과 A²는 이것들이 부착된 고리 탄소 원자와 함께 조합되어 벤젠, 시클로펜타디엔, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 2H-피란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸 또는 티아디아졸을 형성하고, 이것들 중 임의의 것은 임의로 부분 포화될 수 있고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

B¹과 B²는 이것들이 부착된 고리 원자와 함께 조합되어 디히드로피리딘, 디히드로피리돈, 디히드로피리미딘, 디히드로피리미돈, 디히드로피라진, 디히드로피리다진, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸을 형성하고, 이것들 중 임의의 것은 임의로 부분 포화될 수 있고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

R¹은 -Y-(알킬렌)_m-R^a이고,

Y는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

R^a는 헤테로시클로, 헤테로아릴, -NR³R⁴, -C(=O)NR³R⁴, -O-R⁵, -S(O)_n-R⁵ 또는 -S(O)_n-NR³R⁴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고,

R²는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, -S(O)_nR⁵, -C(=O)R⁵, -C(=S)R⁵, -C(=O)OR⁵, -C(=S)OR⁵, -C(=O)NR³R⁴, -C(=S)NR³R⁴ 또는 -SO₂NR³R⁴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

R³ 및 R⁴는 각 경우에 독립적으로

(i) 수소이거나, 또는

(ii) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는

헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있거나, 또는

R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고,

R^{3*} 및 R^{4*} 는 각 경우에 독립적으로

(i) 수소이거나, 또는

(ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는

R^{3*} 와 R^{4*} 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고,

R^5 및 R^{5*} 는 각 경우에

(i) 수소이거나, 또는

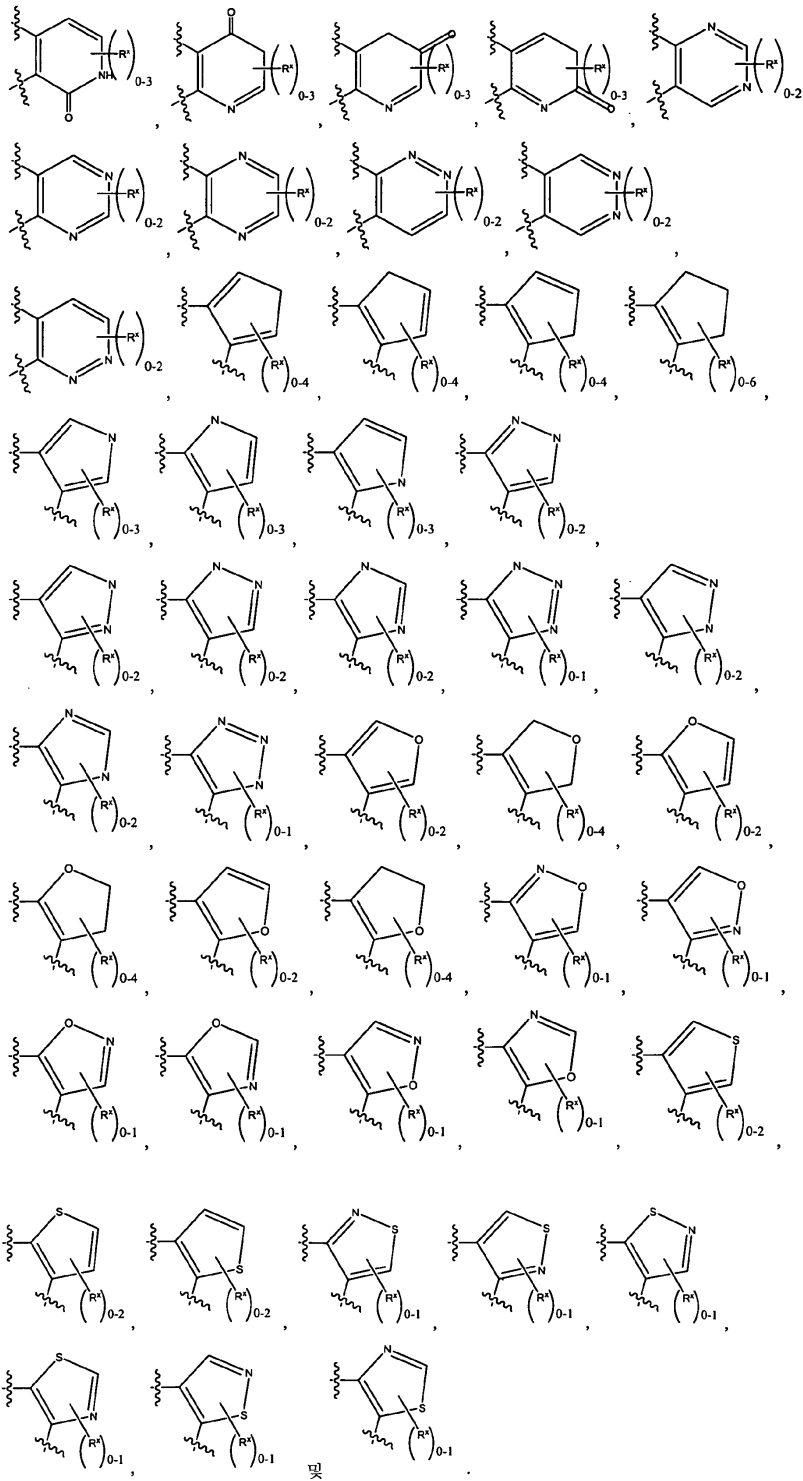
(ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

R^x 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, -(알킬렌) $_m$ -OR 5 , -(알킬렌) $_m$ -S(O) $_n$ R 5 , -(알킬렌) $_m$ -NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)R 5 , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)R 5 , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)OR 5 , -(알킬렌) $_m$ -OC(=O)R 5 , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)OR 5 , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=O)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=S)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=O)R 5 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=S)R 5 , -(알킬렌) $_m$ -OC(=O)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -OC(=S)NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -SO $_2$ NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)SO $_2$ R 5 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)SO $_2$ NR 3 R 4 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=O)OR 5 , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)C(=S)OR 5 또는 -(알킬렌) $_m$ -N(R 3)SO $_2$ R 5 이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 -(알킬렌) $_m$ -CN, -(알킬렌) $_m$ -OR 5* , -(알킬렌) $_m$ -S(O) $_n$ R 5* , -(알킬렌) $_m$ -NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)R 5* , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)R 5* , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)OR 5* , -(알킬렌) $_m$ -OC(=O)R 5* , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)OR 5* , -(알킬렌) $_m$ -C(=O)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -C(=S)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=O)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=S)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=O)R 5* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=S)R 5* , -(알킬렌) $_m$ -OC(=O)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -OC(=S)NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -SO $_2$ NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)SO $_2$ R 5* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)SO $_2$ NR 3* R 4* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=O)OR 5* , -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)C(=S)OR 5* 또는 -(알킬렌) $_m$ -N(R 3*)SO $_2$ R 5* 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

n 은 독립적으로 0, 1 또는 2이며,

m 은 독립적으로 0 또는 1이다.

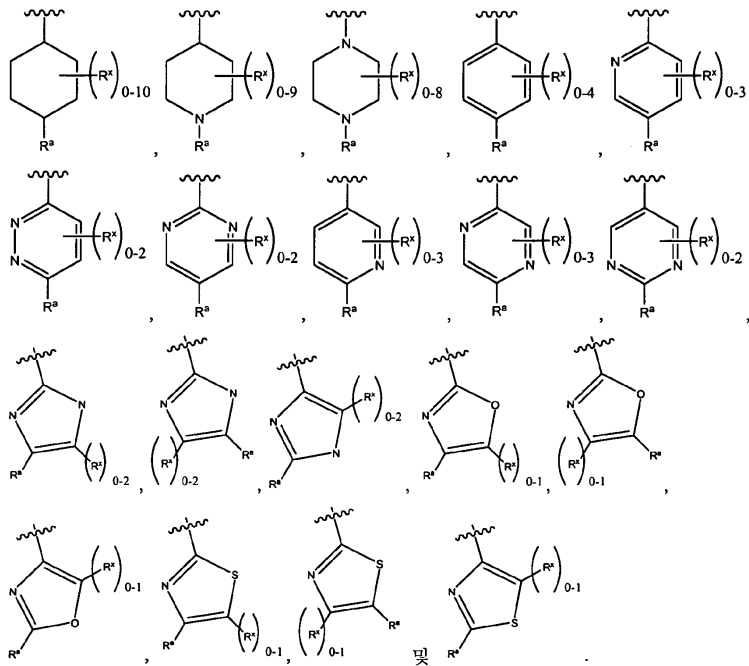


청구항 3

제1항에 있어서, Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리딘, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자수에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택된 화합물:



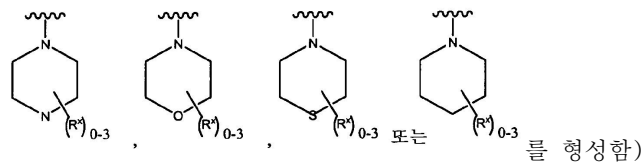
청구항 5

제4항에 있어서,

R^2 가

(a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

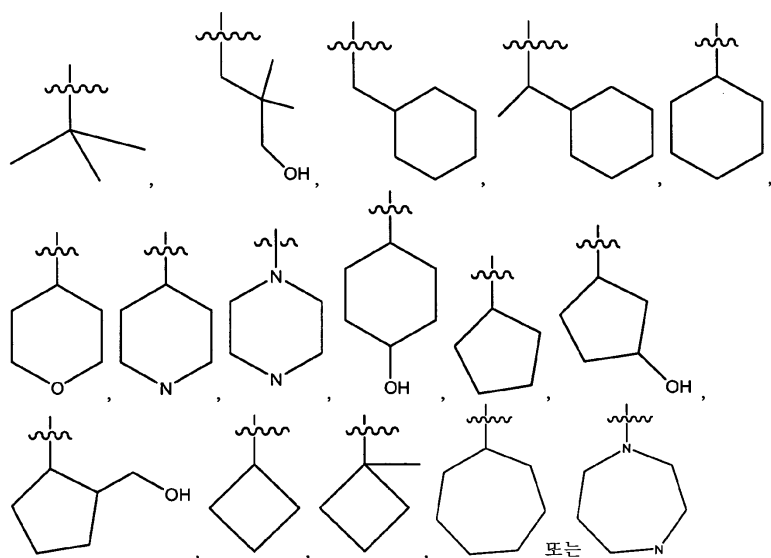
(b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R^2 가

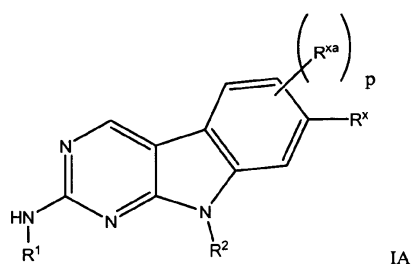


인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 하기 화학식 IA를 갖는 화합물:

<화학식 IA>



상기 식에서,

R^{xa}는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, -(알킬렌)_m-OR⁵, -(알킬렌)_m-S(O)_nR⁵, -(알킬렌)_m-NR³R⁴, -(알킬렌)_m-C(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=S)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=O)OR⁵, -(알킬렌)_m-OC(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=S)OR⁵, -(알킬렌)_m-C(=O)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-C(=S)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)R⁵, -(알킬렌)_m-OC(=O)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-SO₂NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)OR⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)OR⁵ 또는 -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 -(알킬렌)_m-OR^{5*}, -(알킬렌)_m-S(O)_nR^{5*}, -(알킬렌)_m-NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-C(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-SO₂NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂R^{5*}, -(알킬렌)_m-

$N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

m은 0 또는 1이며,

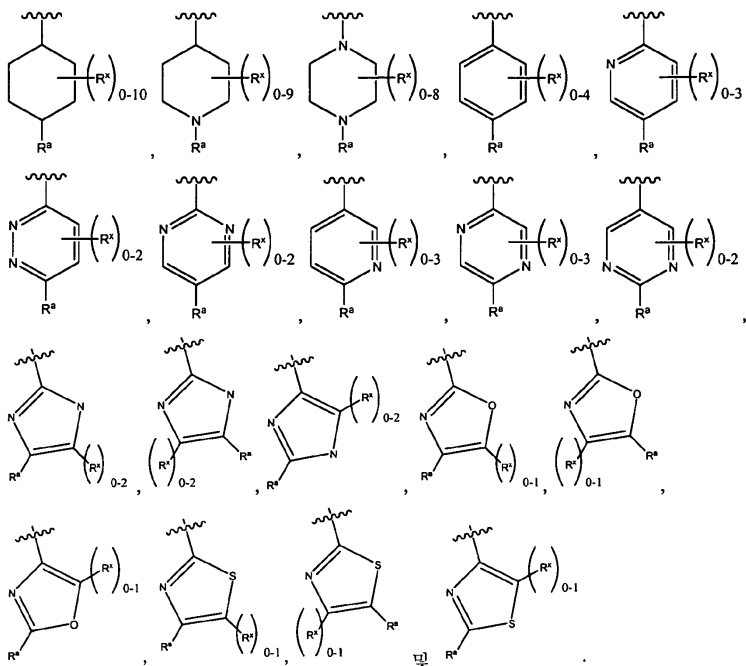
p는 0 내지 3이다.

청구항 8

제7항에 있어서, Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리딘, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택된 화합물:



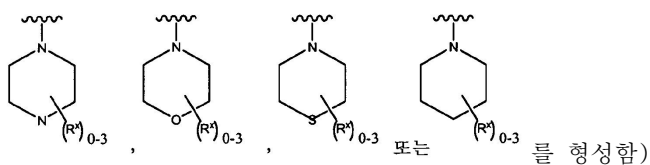
청구항 10

제9항에 있어서,

R^a 가

(a) $-OR^{5*}$ 또는 $-S(O)_mR^{5*}$ (여기서, R^{5*} 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

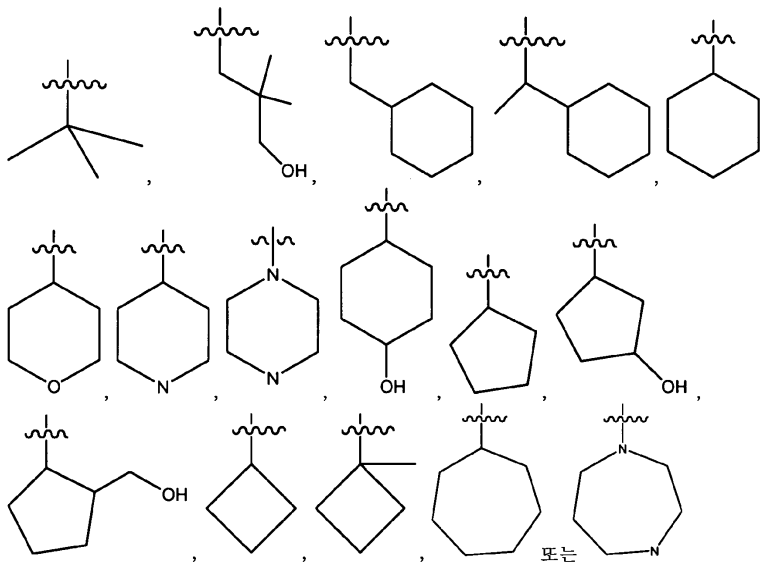
(b) $-C(=O)NR^{3*}R^{4*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ (여기서, R^{3*} 및 R^{4*} 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^{3*} 과 R^{4*} 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 11

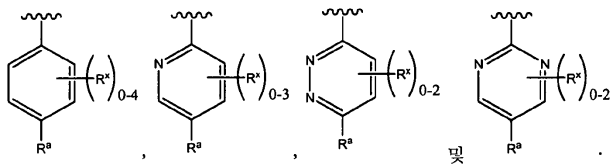
제10항에 있어서, R^2 가



인 화합물.

청구항 12

제9항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택된 화합물:



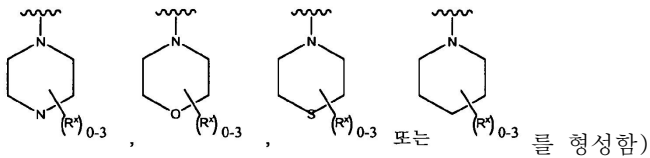
청구항 13

제12항에 있어서,

R^2 가

(a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

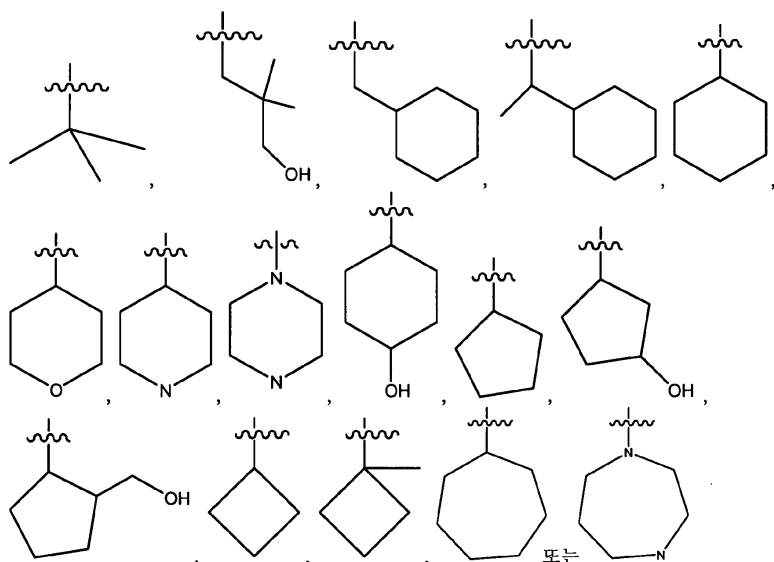
(b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2 가

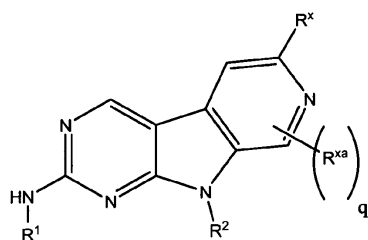


인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식 IB를 갖는 화합물:

<화학식 IB>



상기 식에서,

R^{xa} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$ 이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로

독립적으로 치환될 수 있고,

m은 0 또는 1이며,

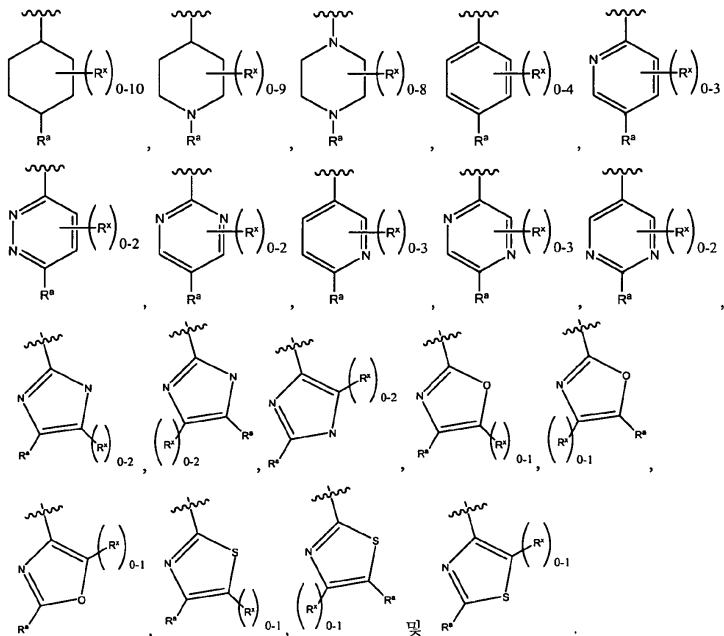
q는 0 내지 2이다.

청구항 16

제15항에 있어서, Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리딘, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, R¹이 하기로부터 선택된 화합물:



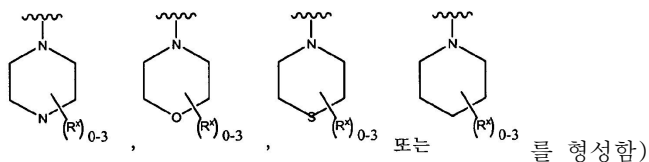
청구항 18

제17항에 있어서,

R^a가

(a) -OR⁵ 또는 -S(O)_mR⁵ (여기서, R⁵는 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

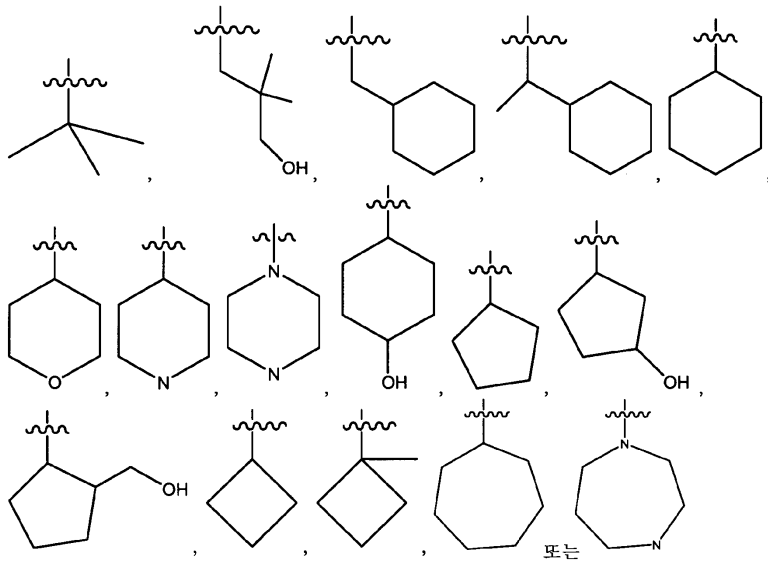
(b) -C(=O)NR^{3,4} 또는 -NR^{3,4} (여기서, R³ 및 R⁴는 독립적으로 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R³과 R⁴가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 19

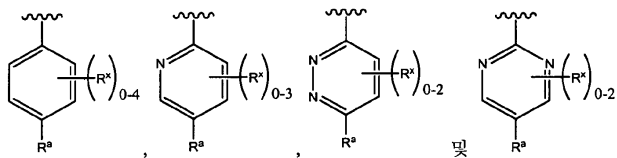
제18항에 있어서, R²가



인 화합물.

청구항 20

제17항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택된 화합물:



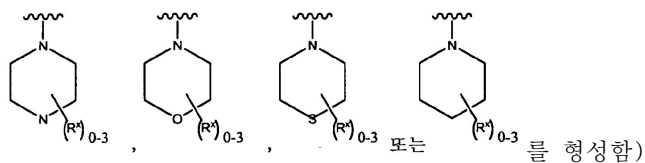
청구항 21

제20항에 있어서,

R^a 가

(a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

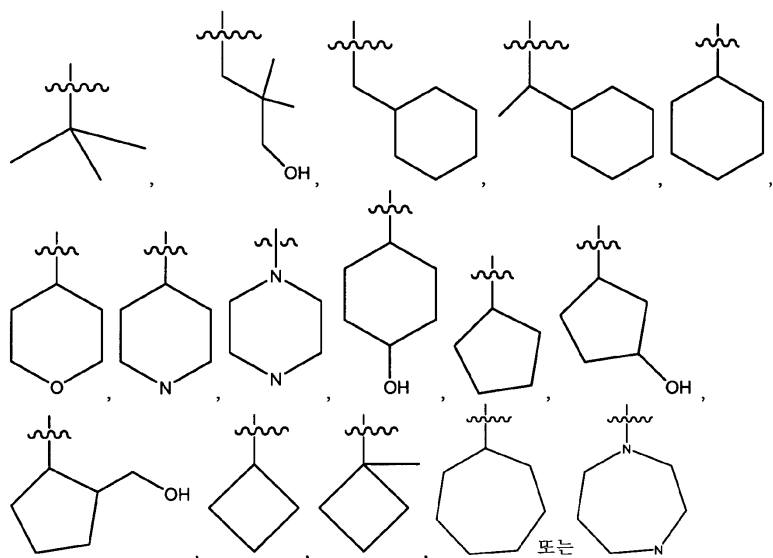
(b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^2 가

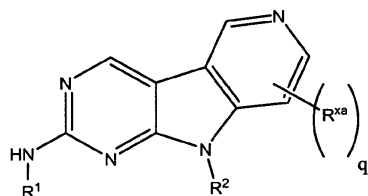


인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, 하기 화학식 IC를 갖는 화합물:

<화학식 IC>



상기 식에서,

R^{4a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$ 이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로

독립적으로 치환될 수 있고,

m은 0 또는 1이며,

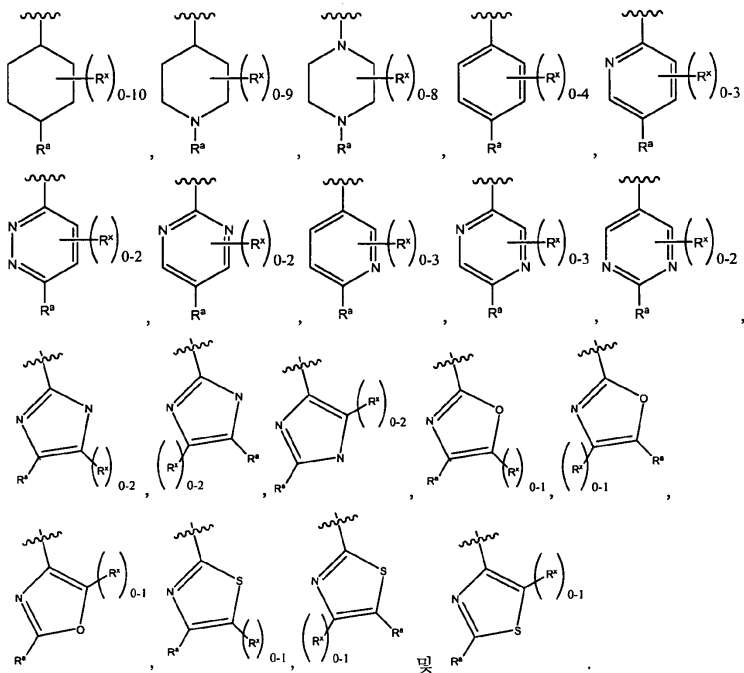
q는 0 내지 2이다.

청구항 24

제23항에 있어서, Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리딘, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R¹이 하기로부터 선택된 화합물:



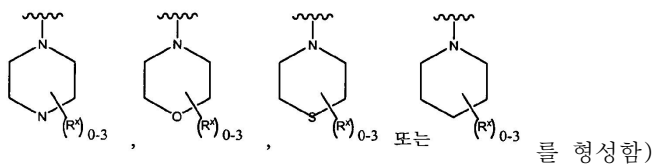
청구항 26

제25항에 있어서,

R^a가

(a) -OR⁵ 또는 -S(O)_nR⁵ (여기서, R⁵는 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*}R^{4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

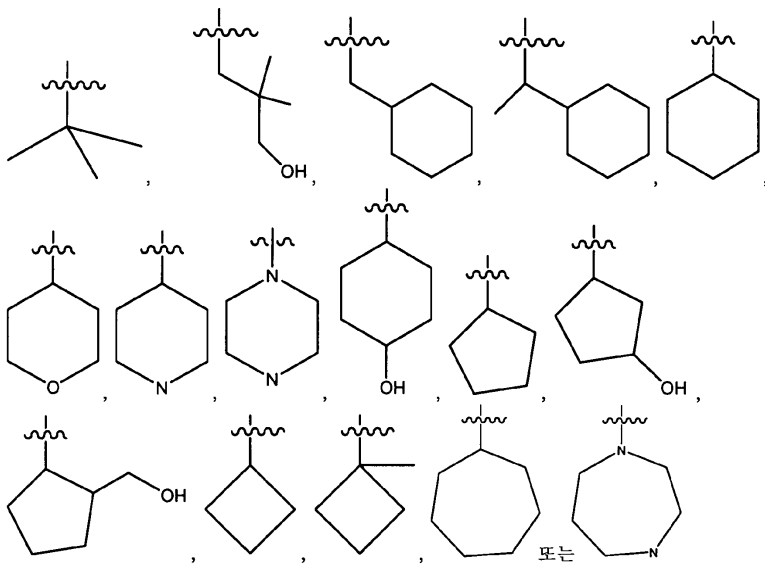
(b) -C(=O)NR³R⁴ 또는 -NR³R⁴ (여기서, R³ 및 R⁴는 독립적으로 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*}R^{4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R³과 R⁴가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 27

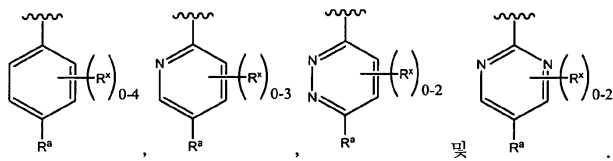
제26항에 있어서, R^2 가



인 화합물.

청구항 28

제25항에 있어서, R^1 이 하기로부터 선택된 화합물:



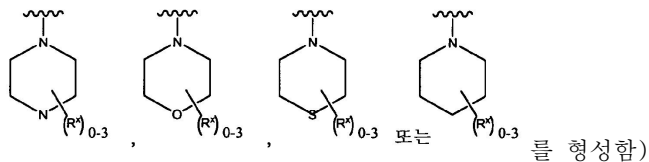
청구항 29

제28항에 있어서,

R^a 가

(a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

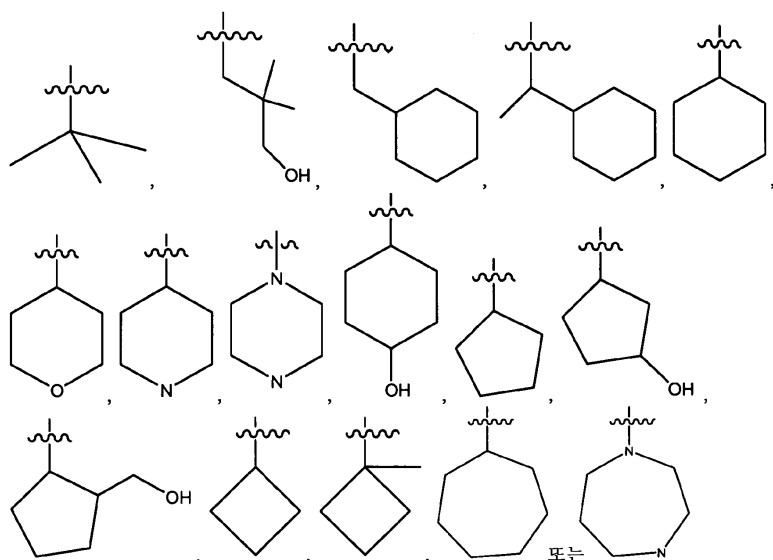
(b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, R^2 가

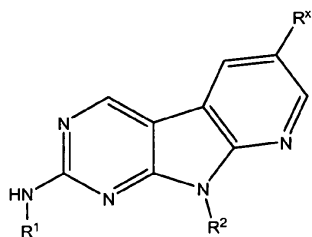


인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 하기 화학식 ID를 갖는 화합물:

<화학식 ID>



상기 식에서,

R^{Xa} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$ 이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로

독립적으로 치환될 수 있고,

m은 독립적으로 0 또는 1이며,

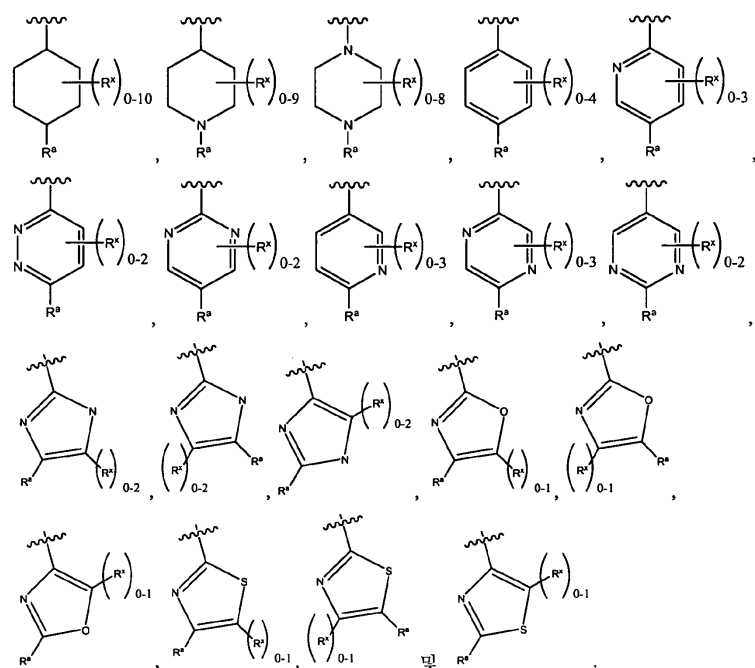
q는 0 내지 2이다.

청구항 32

제31항에 있어서, Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리딘, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x로 임의로 치환될 수 있는 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, R¹이 하기로부터 선택된 화합물:



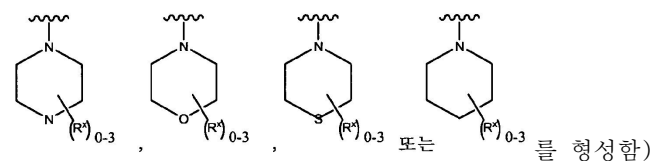
청구항 34

제33항에 있어서,

R²가

(a) -OR⁵ 또는 -S(O)_nR⁵ (여기서, R⁵는 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*}R^{4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

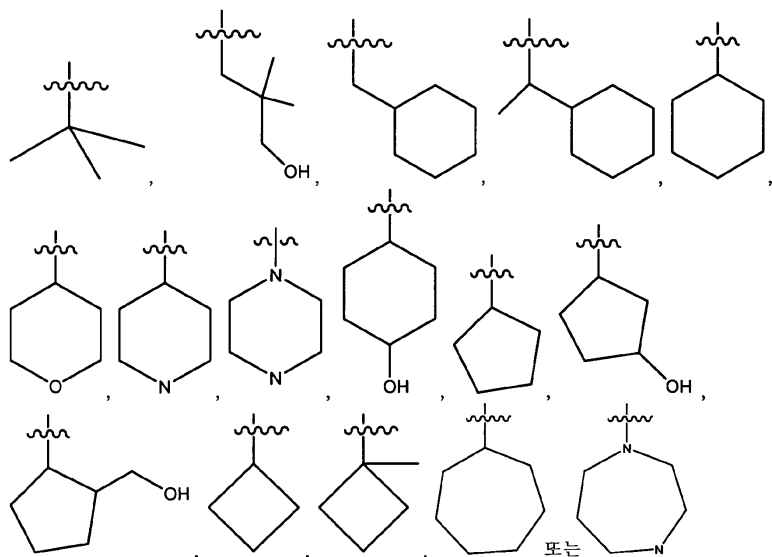
(b) -C(=O)NR³R⁴ 또는 -NR³R⁴ (여기서, R³ 및 R⁴는 독립적으로 1개 이상의 -OR^{5*} 또는 -NR^{3*}R^{4*}로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R³과 R⁴가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 35

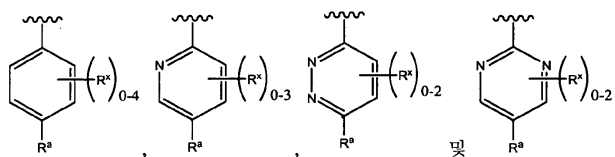
제34항에 있어서, R²가



인 화합물.

청구항 36

제33항에 있어서, R¹이 하기로부터 선택된 화합물:

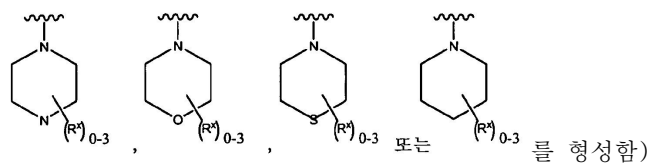


청구항 37

제36항에 있어서,

 R^a 가

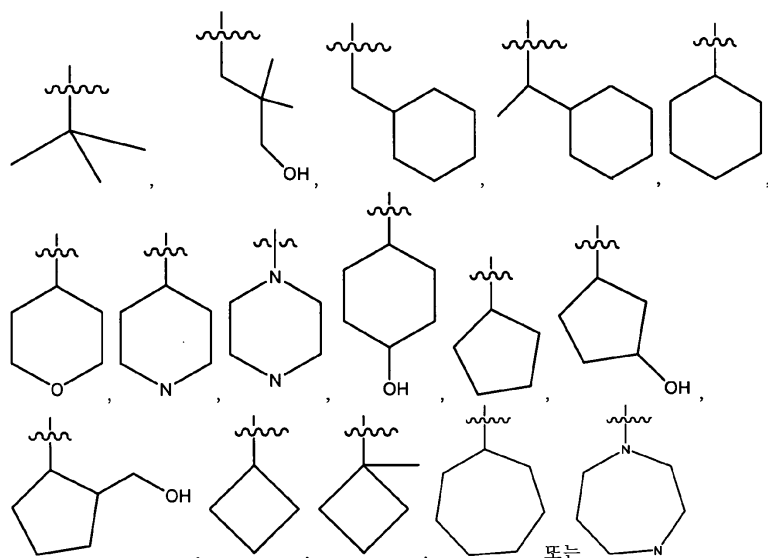
- (a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),
- (b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



로부터 선택된 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^2 가

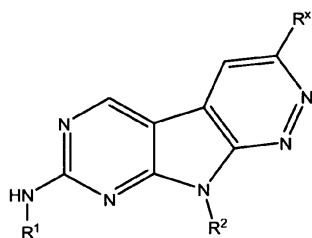


인 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, 하기 화학식 IE를 갖는 화합물:

<화학식 IE>



상기 식에서,

R^{Xa} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$ 이고,

여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로

독립적으로 치환될 수 있고,
m은 독립적으로 0 또는 1이며,
q는 0 내지 2이다.

청구항 40

제1항의 화합물을 제약상 허용가능한 비히클, 보조제 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 41

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 제1항의 상기 화합물이 항생제-유형의 작용제, 알킬화제, 항-대사물질 작용제, 호르몬제, 면역학적 작용제, 인터페론-유형의 작용제 및 기타 작용제로부터 선택된 1종 이상의 화합물과 조합되어 투여되는 것인 방법.

청구항 43

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양 크기를 감소시키는 방법.

청구항 44

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 cdk4 또는 cdk6 매개 장애를 치료하는 방법.

청구항 45

유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 종양의 전이를 감소시키는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 제약 작용제의 분야에 속하며, 구체적으로는 암을 치료하기 위한 화합물, 조성물, 용도 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 사이클린-의존적 키나제 (Cdk (Cyclin-dependent kinase))는 중요한 세포 기능을 수행하는 세린/트레오닌 단백질 키나제 부류이다. 사이클린은 촉매적 Cdk를 활성화시키는 조절성 서브유닛이다. Cdk1/사이클린 B1, Cdk2/사이클린 A, Cdk2/사이클린 E, Cdk4/사이클린 D, Cdk6/사이클린 D는 세포 주기 진행의 중요한 조절자이다. Cdk는 또한 전사, DNA 복구, 분화, 노화 및 세포자멸도 조절한다 [Morgan D.O., Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 1997; 13:261-291].

[0003] Cdk의 소분자 억제제가 암 치료를 위해 개발된 바 있다 [de Carcer G et al., Curr Med Chem. 2007; 14:969-85]. 많은 양의 유전적 증거가 Cdk가 대부분의 인간 암 발병에 중요한 역할을 수행한다는 것을 뒷받침한다 [Malumbres M. et al, Nature Rev Cancer, 2001; 1:222-231]. Cdk, 이것의 기질 또는 이것의 조절자에서의 유전자 변경은 인간 암과 관련이 있는 것으로 나타났다. p16, p21 및 p27을 포함하는 Cdk의 내인성 단백질 억제제는 Cdk 활성화 및 이것의 과발현을 억제하여 세포 주기의 정지 및 전임상 모델에서 종양 성장의 억제를 야기한다 [Kamb A., Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1998; 227:139-148].

[0004] Cdk의 소분자 억제제는 또한 세포 증식의 이상으로 인한 다양한 다른 질환, 예를 들어 심혈관 장애, 신장 질환, 특정 감염성 질환 및 자가면역 질환을 치료하는데도 사용될 수 있다. 세포 주기 G1 및 S기 체크 포인트에 관여하는 유전자 (p53, pRb, p15, p16, 및 사이클린 A, D, E, Cdk2 및 Cdk4)를 포함하는 세포 증식 조절 경로는 혈관성형술 후의 플라크 진행, 협착증 및 재협착증과 관련이 있었다. Cdk 억제제 단백질 p21의 과발현은 혈관성형술 후의 혈관 평활근 증식 및 혈관내막 과형성을 억제하는 것으로 나타났다 ([Chang M.W. et al., J. Clin. Invest., 1995; 96:2260], [Yang Z-Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1996; 93:9905]). 소분자 Cdk2

억제제 CVT-313 ($K_i = 95 \text{ nM}$)은 동물 모델에서의 신생혈관내막 형성에 유의한 억제를 야기하는 것으로 나타났다 [Brooks E.E. et al., J. Biol. Chem. 1997; 272:29207-29211]. 세포 주기의 조절 이상은 세포 노관에서 유체로 충전된 낭포가 성장하는 것을 특징으로 하는 다낭성 신장 질환과 관련이 있었다. Cdk의 소분자 억제제 처치는 마우스 모델에서 낭성 질환의 효과적인 정지를 유도하였다 [Bukanov N. O., et al., Nature, 2006; 444:949-952]. 진균, 원충류 기생충, 예컨대 플라즈모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*) 및 DNA 및 RNA 바이러스를 포함하는 다양한 감염원에 의한 감염이 Cdk 억제제로 치료될 수 있다. Cdk는 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV)의 복제에 필요한 것으로 나타났다 [Schang L.M. et al., J. Virol. 1998; 72:5626]. Cdk는 효모에서 필수 단백질이다. 활막 조직 과형성은 류마티스성 관절염의 발병에 중요한 역할을 하며, 활막 조직 증식의 억제가 염증을 저해하고 관절 파괴를 예방할 수 있다. Cdk 억제제 단백질 p16의 과발현은 활막 섬유아세포 성장을 억제하고 [Taniguchi K. et al., Nat. Med. 1999; 5:760-767] 동물 관절염 모델에서 관절의 팽윤이 실질적으로 억제된 것으로 나타났다.

[0005] 일부 Cdk의 선택적인 억제제는 세포 주기 진행의 특정 시기를 억제함으로써 정상적인 형질전환되지 않은 세포를 보호하는데 사용될 수도 있다 [Chen et al. J. Natl. Cancer Institute, 2000; 92:1999-2008]. 세포독성제의 사용 전에 세포 주기의 상이한 시기를 억제하는 선택적인 Cdk 억제제로 전처리하면, 세포독성 화학요법과 관련이 있는 부작용을 줄일 수 있고, 가능하게는 치료 범위가 증가할 수 있다. Cdk의 세포 단백질 억제제 (p16, p27 및 p21)의 유도는 억제제-반응성 세포에는 과클릭락셀- 또는 시스플라틴-매개 세포독성에 대한 강력한 내성을 부여하지만 억제제에 반응성이 없는 세포에는 그렇지 않은 것으로 나타났다 [Schmidt, M, Oncogene, 2001 20:6164-71].

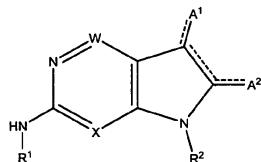
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 발명의 상세한 설명

[0007] 암 치료에 유용한 화합물의 한 부류는 하기하는 화학식 I 또는 II로 정의된다.

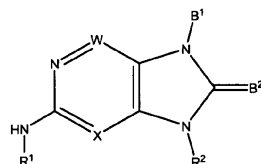
[0008] 하기 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 염 및 용매화물:

[0009] <화학식 I>



[0010]

[0011] <화학식 II>



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] W 및 X는 독립적으로 CH 또는 N이고,

[0015] A^1 과 A^2 는 이것들이 부착된 고리 탄소 원자와 함께 조합되어 벤젠, 시클로펜타디엔, 피리딘, 피리돈, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 2H-피란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸, 푸란, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸 또는 티아디아졸을 형성하고, 이것들 중 임의의 것은 임의로 부분 포화될 수 있고, 이것들 중 임의의 것은 원자기에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

[0016] B^1 과 B^2 는 이것들이 부착된 고리 원자와 함께 조합되어 디히드로피리딘, 디히드로피리돈, 디히드로피리미딘, 디히드로피리미돈, 디히드로피라진, 디히드로피리다진, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 또는 테트라졸을 형성하고, 이것들 중 임의의 것은 임의로 부분 포화될 수 있고, 이것들 중 임의의 것은 원자기에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,

- [0017] R^1 은 $-Y-(\text{알킬렌})_m-R^a$ 이고,
- [0018] Y는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,
- [0019] R^a 는 헤테로시클로, 헤테로아릴, $-NR^3R^4$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-OR^5$, $-S(O)_nR^5$ 또는 $-S(O)_n-NR^3R^4$ 이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고,
- [0020] R^2 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, $-S(O)_nR^5$, $-C(=O)R^5$, $-C(=S)R^5$, $-C(=O)OR^5$, $-C(=S)OR^5$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-C(=S)NR^3R^4$ 또는 $-SO_2NR^3R^4$ 이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,
- [0021] R^3 및 R^4 는 각 경우에 독립적으로
- [0022] (i) 수소이거나, 또는
- [0023] (ii) 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있거나, 또는
- [0024] R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있으며, 동일하거나 인접한 원자에 결합된 2개의 R^x 기는 임의로 조합되어 고리를 형성할 수 있고,
- [0025] R^{3*} 및 R^{4*} 는 각 경우에 독립적으로
- [0026] (i) 수소이거나, 또는
- [0027] (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있거나, 또는
- [0028] R^{3*} 와 R^{4*} 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기로 임의로 독립적으로 치환된 헤테로시클로 고리를 형성할 수 있고,
- [0029] R^5 및 R^{5*} 는 각 경우에
- [0030] (i) 수소이거나, 또는
- [0031] (ii) 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고, 이것들 중 임의의 것은 원자가에 의해 허용되는 만큼 1개 이상의 R^x 기에 의해 임의로 독립적으로 치환될 수 있고,
- [0032] R^x 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬}$

렌)_m-N(R³)C(=O)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)R⁵,
 -(알킬렌)_m-OC(=O)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR³R⁴, -(알킬렌)_m-SO₂NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵, -(알킬렌)_m-
 N(R³)SO₂NR³R⁴, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)OR⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)OR⁵ 또는 -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵이고,

[0033] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 -(알킬렌)_m-CN, -(알킬렌)_m-OR^{5*}, -(알킬렌)_m-S(O)_nR^{5*}, -(알킬렌)_m-NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-C(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-SO₂NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂R^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂NR^{3*}R^{4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*} 또는 -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂R^{5*}로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

[0034] n은 독립적으로 0, 1 또는 2이며,

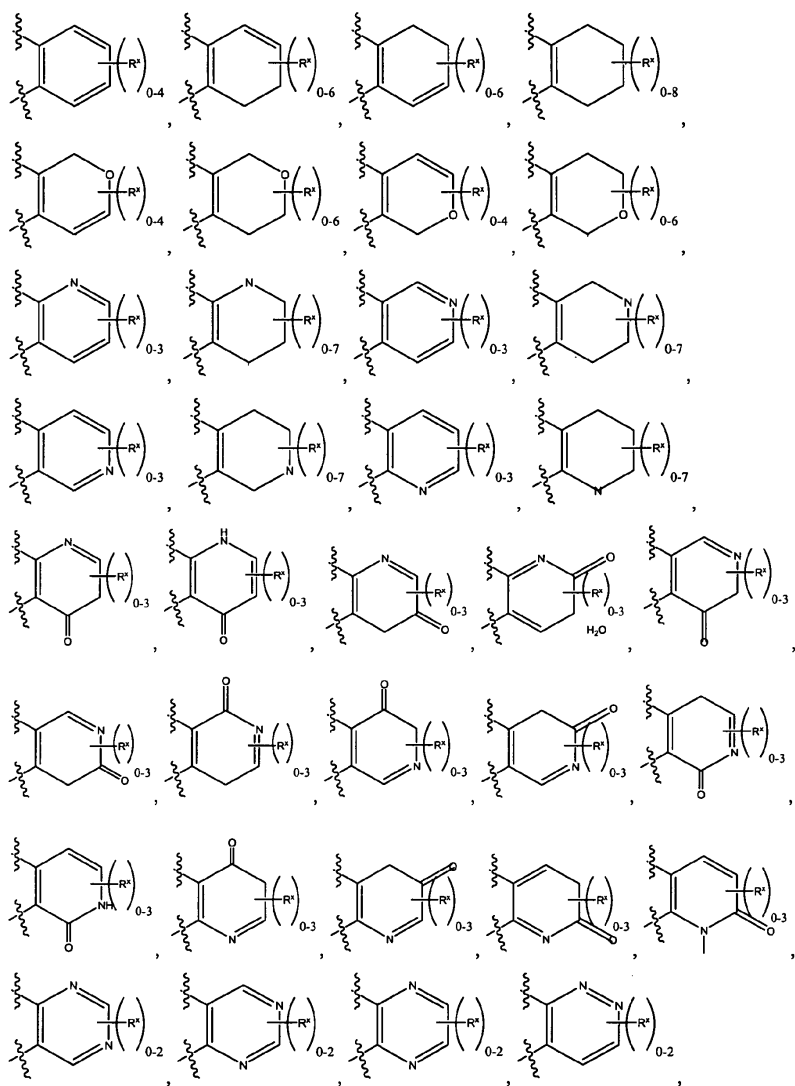
[0035] m은 독립적으로 0 또는 1이다.

[0036] 본 발명의 화합물은 사이클린-의존적 키나제 Cdk4의 선택적인 억제제이고, 즉, 이것들은 티로신 키나제 및 다른 세린-트레오닌 키나제, 예를 들어 다른 사이클린-의존적 키나제, 예컨대 Cdk1을 억제하는 것보다 더 높은 역가로 Cdk4를 억제한다. Cdk6은 Cdk4와 구조적 및 기능적으로 유사하다.

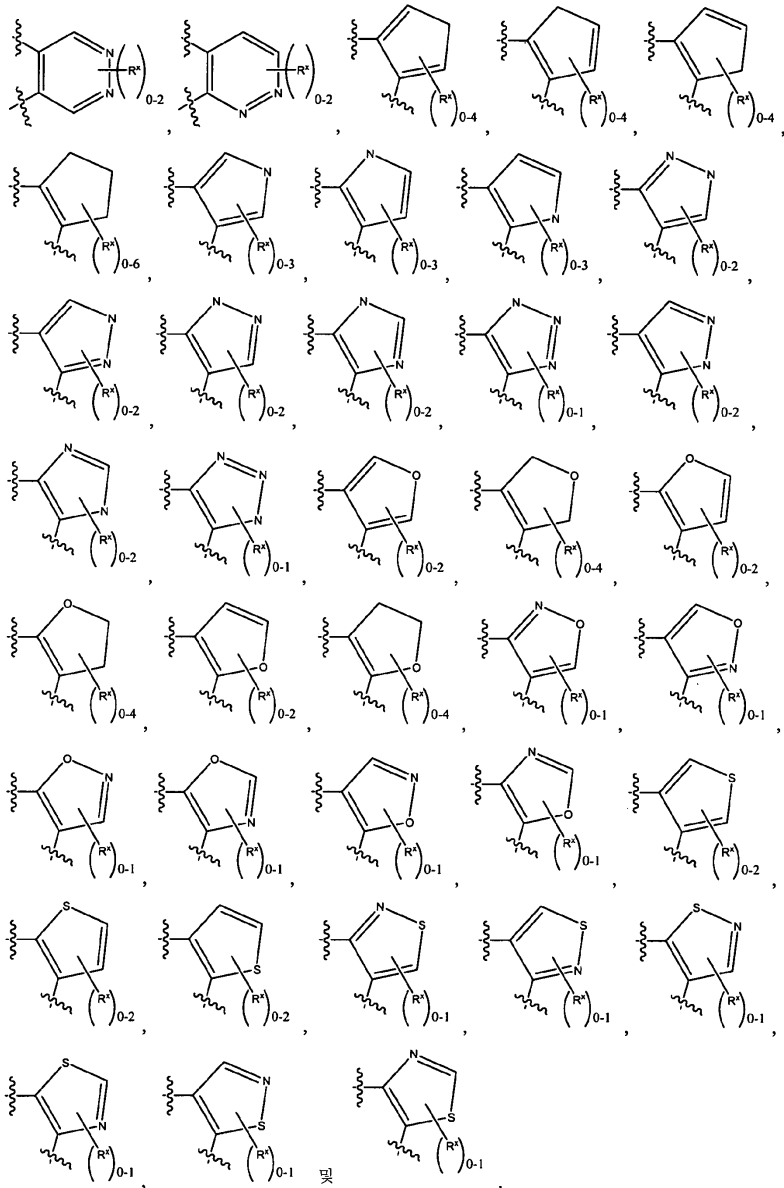
[0037] 본 발명의 화합물은 또한 Cdk4를 억제하는 것과 유사한 농도에서 Cdk6을 억제한다. 본 발명의 바람직한 실시양태는 Cdk1을 억제하는 것보다 Cdk4를 약 100배 이상 더 강력하게 억제하는 화학식 1의 화합물이다.

[0038] 본 발명의 화합물은 암, 예를 들어 백혈병 및 폐, 유방, 전립선 및 피부의 증식성 암, 예컨대 흑색종, 및 건선, HSV, HIV, 재협착증 및 아테롬성동맥경화증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비정상적인 세포 증식을 갖는 다른 질환의 치료에 유용하다.

[0039] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 A¹과 A²가 이것들이 부착된 고리 원자와 함께 조합되어 하기를 형성하는 화합물을 포함한다:



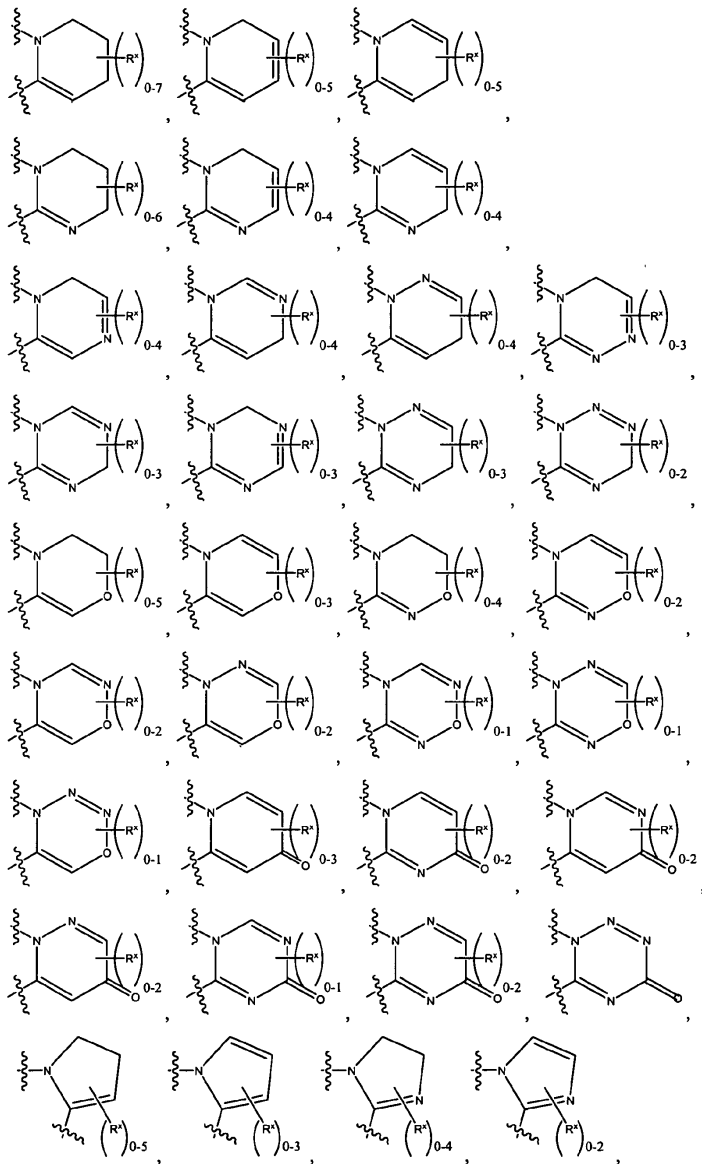
[0040]



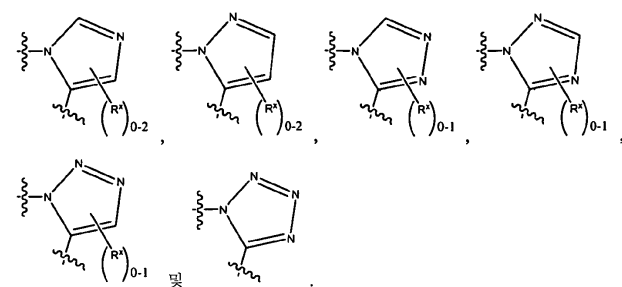
[0041]

[0042]

화학식 II의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 B¹과 B²가 이것들이 부착된 고리 원자와 함께 조합되어 하기를 형성하는 화합물을 포함한다:



[0043]

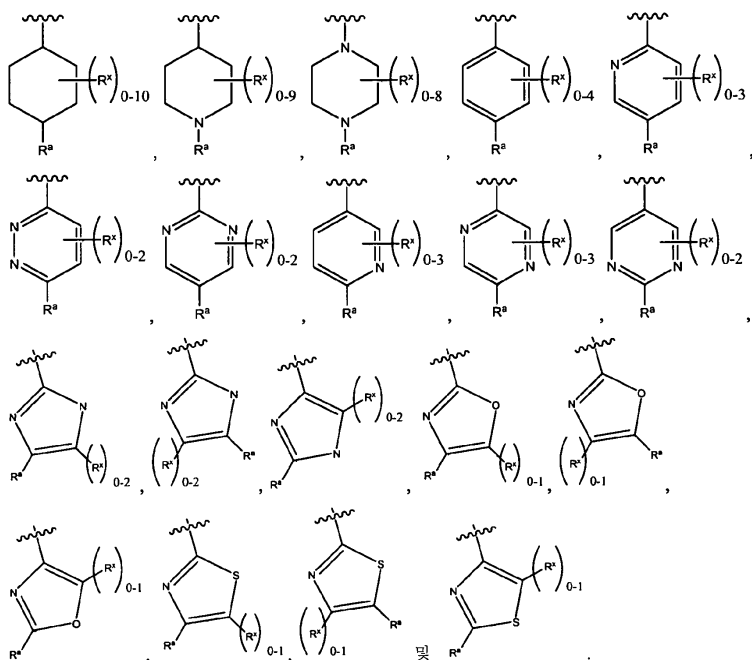


[0044]

[0045]

화학식 I 및 II의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 Y가 시클로펜틸, 시클로헥실, 피페리디닐, 피페라지닐, 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 시클로펜타디에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴 또는 티아졸릴인 화합물을 포함한다.

[0046] 화학식 I 및 II의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 R¹이 하기로부터 선택된 화합물을 추가로 포함한다:



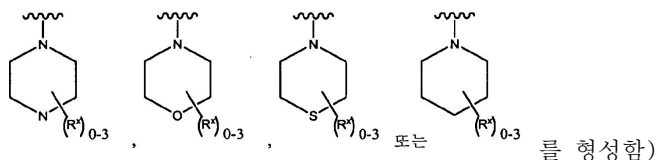
[0047]

[0048] 화학식 I 및 II의 범위에 속하는 바람직한 화합물은

[0049] R^a가

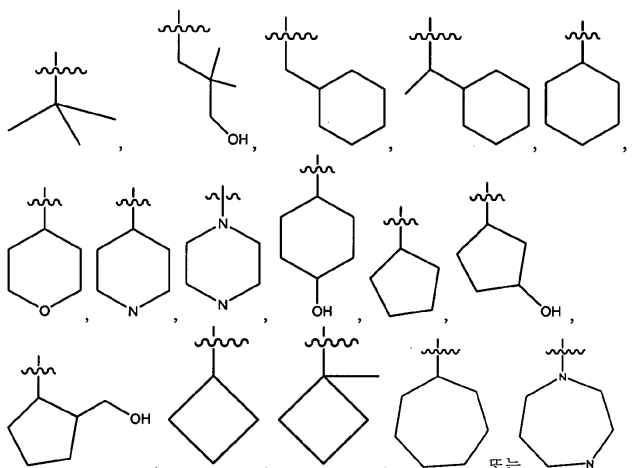
[0050] (a) $-OR^5$ 또는 $-S(O)_nR^5$ (여기서, R^5 는 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬임),

[0051] (b) $-C(=O)NR^3R^4$ 또는 $-NR^3R^4$ (여기서, R^3 및 R^4 는 독립적으로 1개 이상의 $-OR^{5*}$ 또는 $-NR^{3*}R^{4*}$ 로 임의로 독립적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 가 이것들이 부착된 질소 원자와 함께 조합되어



[0052]로부터 선택된 화합물을 추가로 포함한다.

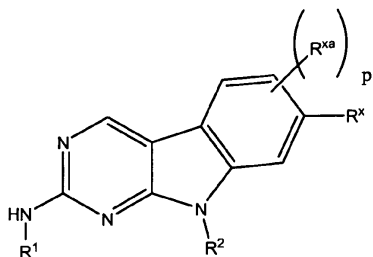
[0053] 화학식 I 및 II의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 R^2 가



[0054] , , , 또는 인 화합물을 추가로 포함한다.

[0055] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 하기 화학식 IA의 화합물을 포함한다:

[0056] <화학식 IA>



[0057]

[0058] 상기 식에서,

[0059] R^ᵃ는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, -(알킬렌)_m-OR⁵, -(알킬렌)_m-S(O)_nR⁵, -(알킬렌)_m-NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-C(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=S)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=O)OR⁵, -(알킬렌)_m-OC(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-C(=S)OR⁵, -(알킬렌)_m-C(=O)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-C(=S)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)R⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)R⁵, -(알킬렌)_m-OC(=O)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-SO₂NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂NR^{3,4}, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=O)OR⁵, -(알킬렌)_m-N(R³)C(=S)OR⁵ 또는 -(알킬렌)_m-N(R³)SO₂R⁵이고,

[0060] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 -(알킬렌)_m-OR^{5*}, -(알킬렌)_m-S(O)_nR^{5*}, -(알킬렌)_m-NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=S)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-C(=O)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-C(=S)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}, -(알킬렌)_m-OC(=O)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-OC(=S)NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-SO₂NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂R^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂NR^{3*,4*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}, -(알킬렌)_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*} 또는 -(알킬렌)_m-N(R^{3*})SO₂R^{5*}로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

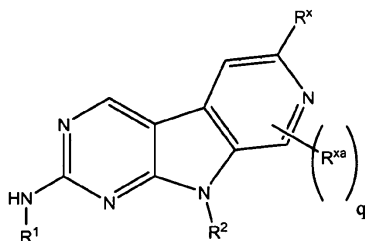
[0061] m은 0 또는 1이며,

[0062] p는 0 내지 3이다.

[0063] 화학식 IA의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 앞서 기재한 임의의 바람직한 Y, R¹, R^a 및/또는 R² 치환기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0064] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 하기 화학식 IB를 갖는 화합물을 포함한다:

[0065] <화학식 IB>



[0066]

[0067] 상기 식에서,

[0068] R^{x^a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2NR^3R^4$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=O)OR^5$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)C(=S)OR^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^3)SO_2R^5$ 이고,

[0069] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-S(O)_nR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=O)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-OC(=S)NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2NR^{3*}R^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=O)OR^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})C(=S)OR^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-N(R^{3*})SO_2R^{5*}$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

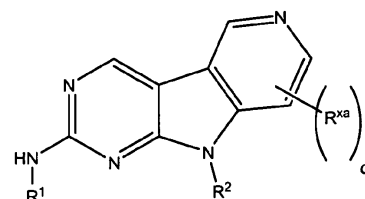
[0070] m 은 0 또는 1이며,

[0071] q 는 0 내지 2이다.

[0072] 화학식 IB의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 앞서 기재한 임의의 바람직한 Y , R^1 , R^a 및/또는 R^2 치환기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0073] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 하기 화학식 IC를 갖는 화합물을 포함한다:

[0074] <화학식 IC>



[0075]

[0076] 상기 식에서,

[0077] R^{x^a} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로

알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)OR}^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{R}^5$ 이고,

[0078] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=O)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=S)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=O)R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=S)R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)SO}_2\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)SO}_2\text{NR}^{3*}\text{R}^{4*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=O)OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)C(=S)OR}^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*}\text{)SO}_2\text{R}^{5*}$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

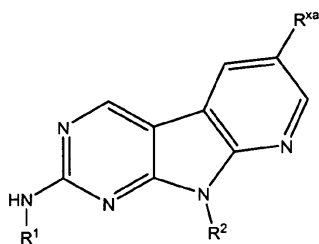
[0079] m 은 0 또는 1이며,

[0080] q 는 0 내지 2이다.

[0081] 화학식 IC의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 앞서 기재한 임의의 바람직한 Y , R^1 , R^a 및/또는 R^2 치환기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0082] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 하기 화학식 ID를 갖는 화합물을 포함한다:

[0083] <화학식 ID>



[0084]

[0085] 상기 식에서,

[0086] R^{a*} 는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=O)OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)C(=S)OR}^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3\text{)SO}_2\text{R}^5$ 이고,

[0087] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴,

아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{OR}^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{R}^{5*}$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

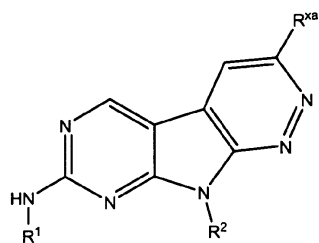
[0088] m은 0 또는 1이며,

[0089] q는 0 내지 2이다.

[0090] 화학식 ID의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 앞서 기재한 임의의 바람직한 Y, R¹, R^a 및/또는 R² 치환기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0091] 화학식 I의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 하기 화학식 IE를 갖는 화합물을 포함한다:

[0092] <화학식 IE>



[0093]

[0094] 상기 식에서,

[0095] R^{xᵃ}는 각 경우에 독립적으로 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=O)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=S)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=O)}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=S)}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)}\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=O)}\text{OR}^5$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{C(=S)}\text{OR}^5$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^3)\text{SO}_2\text{R}^5$ 이고,

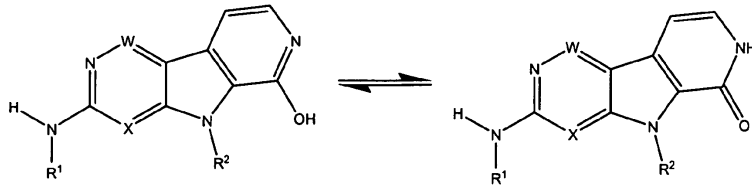
[0096] 여기서의 상기 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 및 헤테로시클로알킬의 기는 1개 이상의 $-(\text{알킬렌})_m-\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{S(O)}_n\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{C(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=O)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{OC(=S)}\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{SO}_2\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{NR}^{3*4*}\text{R}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=O)}\text{OR}^{5*}$, $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{C(=S)}\text{OR}^{5*}$ 또는 $-(\text{알킬렌})_m-\text{N(R}^{3*})\text{SO}_2\text{R}^{5*}$ 로 추가로 독립적으로 치환될 수 있고,

[0097] m은 0 또는 1이며,

[0098] q는 0 내지 2이다.

[0099] 화학식 IE의 범위에 속하는 바람직한 화합물은 앞서 기재한 임의의 바람직한 Y, R¹, R^a 및/또는 R² 치환기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0100] 본 발명의 범위에 속하는 특정 화합물은 케토-에놀 호변이성질체로서 존재한다. 예를 들어, 하기와 같은 화합물로 존재한다:



[0101]

[0102] 추가로, 본 발명은 인간을 포함하는 포유동물에게 비정상적인 세포 증식으로 인한 장애 또는 상태, 예를 들어 암, 아테롬성동맥경화증, 수술후 혈관 협착증, 재협착증 및 자궁내막증; 감염, 예컨대 바이러스 감염, 예컨대 헤르페스와 같은 DNA 바이러스 및 HIV와 같은 RNA 바이러스, 및 진균 감염; 자가면역 질환, 예컨대 건선, 염증, 예컨대 류마티스성 관절염, 루푸스, 제1형 당뇨병, 당뇨병 신증, 다발성 경화증, 및 사구체신염, 장기 이식 거부, 예컨대 숙주 대 이식편 질환의 치료 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기한 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0103] 추가로, 본 발명은 비정상적인 세포 증식, 예컨대 암을 치료하는데 유용한 화학식 I 및 II의 화합물을 제공한다. 본 발명은 비정상적인 세포 증식 장애, 예컨대 골수성 장애, 림프양 장애, 호지킨 모발 세포, 백혈병, 유방, 폐, 결장, 난소, 자궁경부, 전립선, 고환, 식도, 위, 피부, 뼈, 췌장, 갑상선, 담도, 협강 및 인두(경구), 입술, 혀, 입, 인두, 소장, 결장-직장, 대장, 직장, 뇌 및 중추신경계의 암, 교아세포종, 신경아세포종, 각질가시세포종(keratocanthoma), 유포피 암종, 대세포 암종, 선암, 선암, 선종, 선암, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두상 암종, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광 암종, 간 암종 및 신장 암종 중 하나 이상의 장애를 갖는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0104] 본 발명의 실시양태는 또한 혈관 평활근 세포 증식에 의해 야기되는 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법이다. 상기 방법은 그러한 장애를 갖는 대상체에게 소정량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.

[0105] 추가로, 본 발명은 통풍을 치료할 필요가 있는 대상체에게 상기 상태를 치료하는데 충분한 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 통풍으로 고통받는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0106] 추가로, 본 발명은 신장 질환, 예컨대 다낭성 신장 질환을 치료할 필요가 있는 대상체에게 상기 상태를 치료하는데 충분한 양의 화학식 I 및 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환, 예컨대 다낭성 신장 질환을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0107] 정의

[0108] 용어 "암" 및 "암성"이 본원에서 사용된 경우, 이것은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리적 상태를 지칭하거나 기재하기 위한 것이다. 암의 예는 암종, 림프종, 육종, 모세포종 및 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포 암종, 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 방광암, 간종양, 유방암, 결장 암종 및 두경부암을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는", "치료" 및 "요법"은 치유적 요법, 예방적 요법 및 방지 요법을 지칭한다.

[0109] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포유동물"은 인간, 소, 말, 개 및 고양이를 포함하는, 포유동물로 분류되는 임의의 포유동물을 지칭한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0110] 용어 "치료"는 치유적 치료 뿐만이 아니라 예방적 치료 (장애의 개시를 완전히 예방하거나, 또는 장애의 전임상적으로 명백한 단계의 개시를 개별적으로 지연시킴)를 포함한다.

- [0111] 어구 "치료 유효"는 전형적으로 대체 요법과 관련이 있는 부작용을 피하면서 각각의 작용제 그 자체의 처치 동안에 장애 중증도 및 발병률의 개선 목적을 달성하는, 각 작용제의 양을 정량하기 위한 것이다. 예를 들어, 효과적인 신생물 치료제는 환자의 생존을 연장하거나, 신생물과 관련이 있는 신속하게 증식하는 세포의 성장을 억제하거나, 또는 신생물을 퇴행시키는 작용을 한다.
- [0112] 용어 "H"는 단일 수소 원자를 나타낸다. 이 라디칼은, 예를 들어 산소 원자에 부착되어 히드록실 라디칼을 형성할 수 있다.
- [0113] 용어 "알킬"이 단독으로 사용되든 "할로알킬" 및 "알킬아미노"와 같이 다른 용어에서 사용되든 간에 이것은 1개 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬 라디칼은 1개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬" 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, 헥실 등을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 또는 2개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼이다. 용어 "알킬렌"은 가교된 2개의 알킬 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌 등을 포함한다. 용어 " R^2 "로 치환된 저급 알킬"은 아세탈 잔기를 포함하지 않는다.
- [0114] 용어 "알케닐"은 2개 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖고 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알케닐 라디칼은 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알케닐" 라디칼이다. 가장 바람직한 저급 알케닐 라디칼은 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼이다. 알케닐 라디칼의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 프로페닐, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함한다. 용어 "알케닐" 및 "저급 알케닐"은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 별법으로는 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다.
- [0115] 용어 "알킬닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 2개 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 라디칼을 나타낸다. 더욱 바람직한 알킬닐 라디칼은 2개 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬닐" 라디칼이다. 가장 바람직한 것은 2개 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬닐 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 프로파르길, 부티닐 등을 포함한다.
- [0116] 알킬, 알킬레닐, 알케닐 및 알킬닐 라디칼은 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 히드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로 등으로 임의로 치환될 수 있다.
- [0117] 용어 "할로"는 할로젠, 예컨대 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다.
- [0118] 용어 "할로알킬"은 임의의 1개 이상의 알킬 탄소 원자가 상기 정의한 바와 같은 할로로 치환된 라디칼을 포함한다. 특히, 모노할로알킬, 디할로알킬 및 폴리할로알킬 라디칼, 예컨대 퍼할로알킬이 포함된다. 모노할로알킬 라디칼은 예를 들어 라디칼 내에 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 라디칼은 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 라디칼의 조합을 가질 수 있다. "저급 할로알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알킬 라디칼이다. 할로알킬 라디칼의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. "퍼플루오로알킬"은 모든 수소 원자가 플루오로 원자로 대체된 알킬 라디칼을 의미한다. 이의 예는 트리플루오로메틸 및 펜타플루오로에틸을 포함한다.
- [0119] 용어 "히드록시알킬"은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 이것들 중 임의의 1개가 1개 이상의 히드록실 라디칼로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 히드록시알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 히드록실 라디칼을 갖는 "저급 히드록시알킬" 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 히드록시부틸 및 히드록시헥실을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 히드록시알킬 라디칼이다.
- [0120] 용어 "알콕시"는 1개 내지 약 10개 탄소 원자의 알킬 부분을 갖는 선형 또는 분지형의 옥시-함유 라디칼 각각을 포함한다. 더욱 바람직한 알콕시 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알콕시" 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콕시 라디칼이다. 알콕시 라디칼은 1개 이상의 할로 원자, 예컨대 플루오로, 클로로 또는 브로모로 추가로 치환되어 "할로알콕시" 라디칼을 생성할 수 있다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알콕시 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 플루오로메톡시,

클로로메톡시, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 플루오로에톡시 및 플루오로프로폭시를 포함한다.

[0121] 용어 "아릴"은 단독으로 사용되든 조합되어 사용되든 간에 1개 또는 2개의 고리를 함유하는 카르보시클릭 방향족 시스템을 의미하며, 여기서의 상기 고리는 융합 방식으로 함께 부착될 수 있다. 용어 "아릴"은 방향족 라디칼, 예컨대 페닐, 나프틸, 인데닐, 테트라히드로나프틸 및 인다닐을 포함한다. 더욱 바람직한 아릴은 페닐이다. 상기 "아릴"기는 1개 이상의 치환기, 예컨대 저급 알킬, 히드록실, 할로, 할로알킬, 니트로, 시아노, 알콕시, 저급 알킬아미노 등을 가질 수 있다. $-O-CH_2-O-$ 로 치환된 페닐은 아릴 벤조디옥솔릴 치환기를 형성한다.

[0122] 용어 "헤테로시클릭" (또는 "헤테로시클로")은 포화 및 부분 포화 헤테로원자-함유 고리 라디칼을 포함하며, 여기서의 헤테로원자는 질소, 황 및 산소로부터 선택될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 모노시클릭 6원 내지 8원 고리 및 또한 5원 내지 16원 바이시클릭 고리계 (가교 융합된 및 스피로-융합된 바이시클릭 고리계를 포함할 수 있음)를 포함한다. 이것은 $-O-O-$, $-O-S-$ 또는 $-S-S-$ 부분을 함유하는 고리는 포함하지 않는다. 상기 "헤테로시클릭"기는 1개 내지 3개의 치환기, 예컨대 히드록실, Boc, 할로, 할로알킬, 시아노, 저급 알킬, 저급 아르알킬, 옥소, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 등을 가질 수 있다.

[0123] 포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는 1개 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 포화 3원 내지 6원 헤테로모노시클릭기 [예를 들어, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피롤리, 피페라지닐], 1개 또는 2개의 산소 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3원 내지 6원 헤테로모노시클릭기 [예를 들어, 모르폴리], 1개 또는 2개의 황 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 포화 3원 내지 6원 헤테로모노시클릭기 [예를 들어, 티아졸리딘]를 포함한다. 부분 포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴, 디히드로티아졸릴 등을 포함한다.

[0124] 부분 포화 및 포화 헤테로시클릭의 특정 예는 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피롤리, 피라졸리딘, 피페라지닐, 모르폴리, 테트라히드로피라닐, 티아졸리딘, 디히드로티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥사닐, 인돌리, 이소인돌리, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조푸릴, 이소크로마닐, 크로마닐, 1,2-디히드로퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀릴, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀릴, 2,3,4,4a,9,9a-헥사히드로-1H-3-아자-폴루오레닐, 5,6,7-트리히드로-1,2,4-트리아졸로[3,4-a]이소퀴놀릴, 3,4-디히드로-2H-벤조[1,4]옥사지닐, 벤조[1,4]디옥사닐, 2,3-디히드로-1H-1λ'-벤조[d]이소티아졸-6-일, 디히드로피라닐, 디히드로푸릴 및 디히드로티아졸릴 등을 포함한다.

[0125] 용어 헤테로시클릭 (또는 헤테로시클로)은 또한 하기와 같이 헤테로시클릭 라디칼이 아릴 라디칼과 융합/축합된 라디칼을 포함한다: 1개 내지 5개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭기, 예를 들어, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐 [예를 들어, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐]; 1개 또는 2개의 산소 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭기 [예를 들어, 벤조사졸릴, 벤조사디아졸릴]; 1개 또는 2개의 황 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 축합 헤테로시클릭기 [예를 들어, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴]; 및 1개 또는 2개의 산소 또는 황 원자를 함유하는 포화, 부분 불포화 및 불포화 축합 헤테로시클릭기 [예를 들어, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐 및 디히드로벤조푸릴].

[0126] 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S의 군에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 아릴 고리계를 나타내며, 여기서의 고리 질소 및 황 원자(들)은 임의로 산화되고, 질소 원자(들)은 임의로 4급화된다. 이의 예는 1개 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5원 또는 6원 헤테로모노시클릭기, 예를 들어 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴 [예를 들어, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴]; 산소 원자를 함유하는 불포화 5원 또는 6원 헤테로모노시클릭기, 예를 들어 피라닐, 2-푸릴, 3-푸릴 등; 황 원자를 함유하는 불포화 5원 또는 6원 헤테로모노시클릭기, 예를 들어 2-티에닐, 3-티에닐 등; 1개 또는 2개의 산소 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5원 또는 6원 헤테로모노시클릭기, 예를 들어 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴]; 1개 또는 2개의 황 원자 및 1개 내지 3개의 질소 원자를 함유하는 불포화 5원 또는 6원 헤테로모노시클릭기, 예를 들어 티아졸릴, 티아디아졸릴 [예를 들어, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴]을 포함한다.

[0127] 용어 "술포닐"은 단독으로 사용되든 알킬술포닐과 같이 다른 용어에 연결되어 사용되든 간에 각각 2개의 라디칼 $-SO_2-$ 를 나타낸다.

- [0128] 용어 "술폰릴", "아미노술폰릴" 및 "술폰아미딜"은 아민 라디칼로 치환되어 술폰아미드 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)를 형성하는 술폰릴 라디칼을 나타낸다.
- [0129] 용어 "알킬아미노술폰릴"은 술폰릴 라디칼이 1개 또는 2개의 알킬 라디칼(들)로 독립적으로 치환된 "N-알킬아미노술폰릴"을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노술폰릴 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬아미노술폰릴" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬아미노술폰릴 라디칼이다. 이러한 저급 알킬아미노술폰릴 라디칼의 예는 N-메틸아미노술폰릴 및 N-에틸아미노술폰릴을 포함한다.
- [0130] 용어 "카르복시" 또는 "카르복실"은 단독으로 사용되든 "카르복시알킬"과 같이 다른 용어와 함께 사용되든 간에 $-\text{CO}_2\text{H}$ 를 나타낸다.
- [0131] 용어 "카르보닐"은 단독으로 사용되든 "아미노카르보닐"과 같이 다른 용어와 함께 사용되든 간에 $-(\text{C}=\text{O})-$ 를 나타낸다.
- [0132] 용어 "아미노카르보닐"은 화학식 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 의 아미드기를 나타낸다.
- [0133] 용어 "N-알킬아미노카르보닐" 및 "N,N-디알킬아미노카르보닐"은 각각 1개 또는 2개의 알킬 라디칼로 독립적으로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다. 더욱 바람직한 것은 아미노카르보닐 라디칼에 부착된 상기 기재한 바와 같은 저급 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노카르보닐"이다.
- [0134] 용어 "N-아릴아미노카르보닐" 및 "N-알킬-N-아릴아미노카르보닐"은 각각 1개의 아릴 라디칼 또는 1개의 알킬과 1개의 아릴 라디칼로 치환된 아미노카르보닐 라디칼을 나타낸다.
- [0135] 용어 "헤테로시클릴알킬레닐" 및 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릭-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 헤테로시클릴알킬 라디칼은 1개 내지 6개 탄소 원자의 알킬 부분 및 5원 또는 6원 헤테로아릴 라디칼을 갖는 "5원 또는 6원 헤테로아릴알킬" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개 탄소 원자의 알킬 부분을 갖는 저급 헤테로아릴알킬레닐 라디칼이다. 이의 예는 피리딜메틸 및 티에닐메틸과 같은 라디칼을 포함한다.
- [0136] 용어 "아르알킬"은 아릴-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 바람직한 아르알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 아릴 라디칼을 갖는 "저급 아르알킬" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 부분에 부착된 "페닐알킬레닐"이다. 이러한 라디칼의 예는 벤질, 디페닐메틸 및 페닐에틸을 포함한다. 상기 아르알킬 내의 아릴은 할로, 알킬, 알콕시, 할로알킬 및 할로알콕시로 추가로 치환될 수 있다.
- [0137] 용어 "알킬티오"는 2가의 황 원자에 부착된 1개 내지 10개 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬티오 라디칼이다. "알킬티오"의 예는 메틸티오 ($\text{CH}_3\text{S}-$)이다.
- [0138] 용어 "할로알킬티오"는 2가의 황 원자에 부착된 1개 내지 10개 탄소 원자의 할로알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 할로알킬티오 라디칼이다. "할로알킬티오"의 예는 트리플루오로메틸티오이다.
- [0139] 용어 "알킬아미노"는 아미노기가 각각 1개의 알킬 라디칼 및 2개의 알킬 라디칼로 독립적으로 치환된 "N-알킬아미노" 및 "N,N-디알킬아미노"를 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노 라디칼은 질소 원자에 부착된 1개 내지 6개 탄소 원자의 1개 또는 2개의 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬아미노 라디칼이다. 적합한 알킬아미노 라디칼은 모노 또는 디알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노 등일 수 있다.
- [0140] 용어 "아릴아미노"는 1개 또는 2개의 아릴 라디칼로 치환된 아미노기, 예컨대 N-페닐아미노를 나타낸다. 아릴아미노 라디칼은 라디칼의 아릴 고리 부분에서 추가로 치환될 수 있다.
- [0141] 용어 "헤테로아릴아미노"는 1개 또는 2개의 헤테로아릴 라디칼로 치환된 아미노기, 예컨대 N-티에닐아미노를 나타낸다. "헤테로아릴아미노" 라디칼은 라디칼의 헤테로아릴 고리 부분에서 추가로 치환될 수 있다.
- [0142] 용어 "아르알킬아미노"는 1개 또는 2개의 아르알킬 라디칼로 치환된 아미노기를 나타낸다. 더욱 바람직한 것은

페닐- C_1-C_3 -알킬아미노 라디칼, 예컨대 N-벤질아미노이다. 아르알킬아미노 라디칼은 아릴 고리 부분에서 추가로 치환될 수 있다.

- [0143] 용어 "N-알킬-N-아릴아미노" 및 "N-아르알킬-N-알킬아미노"는 아미노기에서 각각 1개의 아르알킬과 1개의 알킬 라디칼 또는 1개의 아릴과 1개의 알킬 라디칼로 독립적으로 치환된 아미노기를 나타낸다.
- [0144] 용어 "아미노알킬"은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 이것들 중 임의의 1개가 1개 이상의 아미노 라디칼로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 아미노알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 아미노 라디칼을 갖는 "저급 아미노알킬" 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 및 아미노헥실을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 저급 아미노알킬 라디칼이다.
- [0145] 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬아미노 라디칼로 치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알킬 라디칼은 1개 내지 6개 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알킬" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알킬 라디칼이다. 적합한 알킬아미노알킬 라디칼은 모노 또는 디알킬 치환될 수 있으며, 예컨대 N-메틸아미노메틸, N,N-디메틸-아미노에틸, N,N-디에틸아미노메틸 등일 수 있다.
- [0146] 용어 "알킬아미노알콕시"는 알킬아미노 라디칼로 치환된 알콕시 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알콕시 라디칼은 1개 내지 6개 탄소 원자의 알콕시 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알콕시" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알콕시 라디칼이다. 적합한 알킬아미노알콕시 라디칼은 모노 또는 디알킬 치환될 수 있으며, 예컨대 N-메틸아미노에톡시, N,N-디메틸아미노에톡시, N,N-디에틸아미노에톡시 등일 수 있다.
- [0147] 용어 "알킬아미노알콕시알콕시"는 알킬아미노알콕시 라디칼로 치환된 알콕시 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼은 1개 내지 6개 탄소 원자의 알콕시 라디칼을 갖는 "저급 알킬아미노알콕시알콕시" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개 탄소 원자의 알킬 라디칼을 갖는 저급 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼이다. 적합한 알킬아미노알콕시알콕시 라디칼은 모노 또는 디알킬 치환될 수 있으며, 예컨대 N-메틸아미노메톡시에톡시, N-메틸아미노에톡시에톡시, N,N-디메틸아미노에톡시에톡시, N,N-디에틸아미노메톡시에톡시 등일 수 있다.
- [0148] 용어 "카르복시알킬"은 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 이것들 중 임의의 1개가 1개 이상의 카르복시 라디칼로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 카르복시알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자 및 1개의 카르복시 라디칼을 갖는 "저급 카르복시알킬" 라디칼이다. 이러한 라디칼의 예는 카르복시메틸, 카르복시프로필 등을 포함한다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 CH_2 기를 갖는 저급 카르복시알킬 라디칼이다.
- [0149] 용어 "할로술포닐"은 할로젠 라디칼로 치환된 술포닐 라디칼을 포함한다. 이러한 할로술포닐 라디칼의 예는 클로로술포닐 및 플루오로술포닐을 포함한다.
- [0150] 용어 "아릴티오"는 2가의 황 원자에 부착된 6개 내지 10개 탄소 원자의 아릴 라디칼을 포함한다. "아릴티오"의 예는 페닐티오이다.
- [0151] 용어 "아르알킬티오"는 2가의 황 원자에 부착된, 상기 기재한 바와 같은 아르알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 것은 페닐- C_1-C_3 -알킬티오 라디칼이다. "아르알킬티오"의 예는 벤질티오이다.
- [0152] 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함한다. 이러한 라디칼의 예는 페녹시를 포함한다.
- [0153] 용어 "아르알콕시"는 다른 라디칼에 산소 원자를 통해 부착된 옥시-함유 아르알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 아르알콕시 라디칼은 상기 기재한 바와 같은 저급 알콕시 라디칼에 부착된 임의로 치환된 페닐 라디칼을 갖는 "저급 아르알콕시" 라디칼이다.
- [0154] 용어 "헤테로아릴옥시"는 산소 원자에 부착된, 상기 정의한 바와 같은 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼을 포함한다.
- [0155] 용어 "헤테로아릴알콕시"는 다른 라디칼에 산소 원자를 통해 부착된 옥시-함유 헤테로아릴알킬 라디칼을 포함한다. 더욱 바람직한 헤테로아릴알콕시 라디칼은 상기 기재한 바와 같은 저급 알콕시 라디칼에 부착된 임의로 치

환된 헥테로아릴 라디칼을 갖는 "저급 헥테로아릴알콕시" 라디칼이다.

- [0156] 용어 "시클로알킬"은 포화 카르보시클릭기를 포함한다. 바람직한 시클로알킬기는 C_3-C_6 고리를 포함한다. 더욱 바람직한 화합물은 시클로펜틸, 시클로프로필 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0157] 용어 "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-치환된 알킬 라디칼을 포함한다. 바람직한 시클로알킬알킬 라디칼은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼에 부착된 시클로알킬 라디칼을 갖는 "저급 시클로알킬알킬" 라디칼이다. 훨씬 더욱 바람직한 것은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알킬 부분에 부착된 "5원 또는 6원 시클로알킬 알킬"이다. 이러한 라디칼의 예는 시클로헥실메틸을 포함한다. 상기 라디칼 내의 시클로알킬은 할로, 알킬, 알콕시 및 히드록시로 추가로 치환될 수 있다.
- [0158] 용어 "시클로알케닐"은 "시클로알킬디에닐" 화합물을 포함하는, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 카르보시클릭기를 포함한다. 바람직한 시클로알케닐기는 C_3-C_6 고리를 포함한다. 더욱 바람직한 화합물은 예를 들어 시클로펜테닐, 시클로헥타디에닐, 시클로헥세닐 및 시클로헥타디에닐을 포함한다.
- [0159] 용어 "포함하는"은 지정된 성분을 포함하지만 다른 요소를 배제하지 않는 개방성을 의미한다.
- [0160] 본 발명은 또한 앞서 기재한 것들을 포함하는 혈관신생 매개 질환 상태의 단기 또는 장기 치료용 의약의 제조에 있어서 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도를 포함한다. 본 발명의 화합물은 항암 의약의 제조에 유용하다.
- [0161] 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체, 보조제 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0162] 본 발명은 또한 혈관신생 관련 장애를 갖고 있거나 이러한 장애에 감수성이 있는 대상체를 치료 유효량의 본 발명의 화합물로 치료하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 혈관신생 관련 장애를 치료하는 방법을 포함한다.
- [0163] **조합**
- [0164] 본 발명의 화합물은 단독 활성 제약 작용제로 투여될 수도 있지만, 이것들은 또한 본 발명의 1종 이상의 화합물 또는 다른 작용제와 조합되어 사용될 수도 있다. 조합물로서 투여되는 경우, 치료제는 동시에 투여되거나 또는 상이한 시점에 순차적으로 투여되는 별도의 조성물로 제제화될 수도 있고, 또는 치료제가 단일 조성물로서 제공될 수도 있다.
- [0165] 본 발명의 화합물 및 또다른 제약 작용제의 용도를 정의할 때의 어구 "병용-요법" (또는 "조합-요법")은 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 처방에서 순차적인 방식으로 각각의 작용제를 투여하는 것을 포함하며, 실질적으로는 동시 방식으로, 예컨대 이들 활성제를 고정된 비율로 갖는 단일 캡슐제로 또는 각각의 작용제에 대한 다수 개의 별개의 캡슐제로 이들 작용제를 공동-투여하는 것을 포함한다.
- [0166] 특히, 본 발명의 화합물의 투여는 신생물의 예방 또는 치료에서 당업자에게 공지된 추가의 요법, 예컨대 방사선 요법 또는 세포증식억제제 또는 세포독성제와 함께 이루어질 수 있다.
- [0167] 고정된 투여량으로 제제화되는 경우, 이러한 조합 생성물은 허용되는 투여량 범위 내에서 본 발명의 화합물을 사용한다. 본 발명의 화합물은 또한 공지된 항암제 또는 세포독성제와 순차적으로 투여될 수도 있다 (조합 제제가 부적절한 경우). 본 발명은 투여 순서에 제한을 두지 않으며, 본 발명의 화합물은 공지된 항암제 또는 세포독성제의 투여 전에, 이와 동시에, 또는 그 후에 투여될 수 있다.
- [0168] 최근, 원발성 종양의 표준 치료법은 절제술 이후의 방사선 또는 IV 투여 화학요법으로 구성된다. 전형적인 화학요법 처방은 DNA 알킬화제, DNA 인터칼레이팅제, CDK 억제제 또는 미세소관 독소로 구성된다. 사용되는 화학요법 투여량은 최대 허용 투여량 바로 아래의 양이어서, 투여량 제한 독성은 전형적으로 구역, 구토, 설사, 탈모, 호중구감소증 등을 포함한다.
- [0169] 상업적인 용도, 임상 평가 및 전임상 개발에 이용가능한 다수의 항-신생물제가 존재하며, 이것들은 조합 약물 조합요법에 의한 신생물 치료를 위해 선택될 것이다. 이러한 항-신생물제는 몇가지 주요 카테고리, 즉 항생제-유형의 작용제, 알킬화제, 항-대사물질 작용제, 호르몬제, 면역학적 작용제, 인터페론-유형의 작용제 및 기타 작용제의 카테고리로 분류된다.
- [0170] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 제1 부류의 항-신생물제는 항-대사물질-유형/티미딜레이트 신타제 억제제 항-신생물제로 구성된다. 적합한 항-대사물질 항-신생물제는 5-FU-피브리노젠, 아칸티폴산, 아미노티아

디아졸, 브레퀴나르 나트륨, 카르모푸르, 시바-게이지(Ciba-Geigy) CGP-30694, 시클로펜틸 시토신, 시타라빈 포스페이트 스테아레이트, 시타라빈 컨쥬게이트, 릴리(Lilly) DATHF, 메렐 다우(Merrel Dow) DDFC, 테자구아닌, 디데옥시시티딘, 디데옥시구아노신, 디독스, 요시토미(Yoshitomi) DMDC, 독시플루리딘, 웰컴(Wellcome) EHNA, 머크 앤드 컴퍼니.(Merck & Co.) EX-015, 파자라빈, 플록스우리딘, 플루다라빈 포스페이트, 5-플루오로우라실, N-(2'-플라니딜)-5-플루오로우라실, 다이이치 세이야쿠(Daiichi Seiyaku) FO-152, 이소프로필 피롤리진, 릴리 LY-188011, 릴리 LY-264618, 메토벤자프림, 메토티렉세이트, 웰컴 MZPES, 노르스페미딘, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, 워너-램버트(Warner-Lambert) PALA, 펜토스타틴, 피리트렉심, 플리카마이신, 아사히 케미칼(Asahi Chemical) PL-AC, 다케다(Takeda) TAC-788, 티오구아닌, 티아조푸린, 에르바몬트(Erbamont) TIF, 트리메트렉세이트, 티로신 키나제 억제제, 다이호(Taiho) UFT 및 유리시틴으로 구성된 군 (이에 제한되지 않음)에서 선택될 수 있다.

[0171] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 제2 부류의 항-신생물제는 알킬화-유형의 항-신생물제로 구성된다. 적합한 알킬화-유형의 항-신생물제는 시오노기(Shionogi) 254-S, 알도-포스파미드 유사체, 알트레타민, 아낙시론, 베렝거 만하임(Boehringer Mannheim) BBR-2207, 베스트라부실, 부도티탄, 와쿠나가(Wakunaga) CA-102, 카르보플라틴, 카르무스틴, 키노인(Chinoin)-139, 키노인-153, 클로르암부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 아메리칸 시아나미드(American Cyanamid) CL-286558, 사노피(Sanofi) CY-233, 시플라테이트, 데구사(Degussa) D-19-384, 스미모토(Sumimoto) DACHP(My)2, 디페닐스피로무스틴, 디플라티넘 세포중식억제제, 에르바(Erba) 디스타마이신 유도체, 쿠가이(Chugai) DWA-2114R, ITI E09, 엘무스틴, 에르바몬트 FCE-24517, 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨, 포테무스틴, 유니메드(Unimed) G-6-M, 키노인 GYKI-17230, 헵솔팜, 이포스파미드, 이프로플라틴, 로무스틴, 마포스파미드, 미툴락톨, 니폰 가야쿠(Nippon Kayaku) NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, 옥살리플라틴, 업존(Upjohn) PCNU, 프레드니무스틴, 프로터(Proter) PTT-119, 라니무스틴, 세무스틴, 스미쓰클라인(SmithKline) SK&F-101772, 야쿠르트 혼샤(Yakult Honsha) SN-22, 스피로무스틴, 다나베 세이야쿠(Tanabe Seiyaku) TA-077, 타우로무스틴, 테모졸로미드, 테록시론, 테트라플라틴 및 트리멜라몰로 구성된 군 (이에 제한되지 않음)에서 선택될 수 있다.

[0172] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 제3 부류의 항-신생물제는 항생제-유형의 항-신생물제로 구성된다. 적합한 항생제-유형의 항-신생물제는 다이호 4181-A, 아클라루비신, 악티노마이신 D, 악티노플라논, 에르바몬트 ADR-456, 아에로플리시닌 유도체, 아지노모토(Ajinomoto) AN-201-II, 아지노모토 AN-3, 니폰 소다(Nippon Soda) 아니소마이신, 안트라사이클린, 아지노-마이신-A, 비수카베린, 브리스톨-마이어스(Bristol-Myers) BL-6859, 브리스톨-마이어스 BMV-25067, 브리스톨-마이어스 BMV-25551, 브리스톨-마이어스 BMV-26605, 브리스톨-마이어스 BMV-27557, 브리스톨-마이어스 BMV-28438, 블레오마이신 술페이트, 브리오스타틴-1, 다이호 C-1027, 칼리케마이신, 크로목시마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 교와 하꼬(Kyowa Hakko) DC-102, 교와 하꼬 DC-79, 교와 하꼬 DC-88A, 교와 하꼬 DC89-A1, 교와 하꼬 DC92-B, 디트리사루비신 B, 시오노기 DOB-41, 독소루비신, 독소루비신-피브리노겐, 엘사미신-A, 에피루비신, 에르브스타틴, 에소루비신, 에스페라미신-A1, 에스페라미신-Alb, 에르바몬트 FCE-21954, 후지사와(Fujisawa) FK-973, 포스트리에신, 후지사와 FR-900482, 글리도박틴, 그레가틴-A, 그린카마이신, 헤르비마이신, 이다루비신, 일루딘스, 카주사마이신, 케사리로딘스, 교와 하꼬 KM-5539, 기린 브레워리(Kirin Brewery) KRN-8602, 교와 하꼬 KT-5432, 교와 하꼬 KT-5594, 교와 하꼬 KT-6149, 아메리칸 시아나미드 LL-D49194, 메이지 세이카(Meiji Seika) ME 2303, 메노가릴, 미토마이신, 미톡산트론, 스미쓰클라인 M-TAG, 네오에낙틴, 니폰 가야쿠 NK-313, 니폰 가야쿠 NKT-01, 에스알아이 인터내셔널(SRI International) NSC-357704, 옥살리신, 옥사우노마이신, 페플로마이신, 필라틴, 피라루비신, 포르트라마이신, 피린다나이신 A, 도비시(Tobishi) RA-I, 라파마이신, 리족신, 로도루비신, 시바노미신, 시웬마이신, 스미토모(Sumitomo) SM-5887, 스노우 브랜드(Snow Brand) SN-706, 스노우 브랜드 SN-07, 소란기신-A, 스파르소마이신, 에스에스 파마슈티칼(SS Pharmaceutical) SS-21020, 에스에스 파마슈티칼 SS-7313B, 에스에스 파마슈티칼 SS-9816B, 스테피마이신 B, 다이호 4181-2, 탈리소마이신, 다케다 TAN-868A, 테르펜테신, 트라진, 트릭크로자린 A, 업존 U-73975, 교와 하꼬 UCN-10028A, 후지사와 WF-3405, 요시토미 Y-25024 및 조루비신으로 구성된 군 (이에 제한되지 않음)에서 선택될 수 있다.

[0173] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용될 수 있는 제4 부류의 항-신생물제는 α -카로텐, α -디플루오로메틸-아르기닌, 아시트레틴, 바이오테크(Biotec) AD-5, 교린(Kyorin) AHC-52, 알스토닌, 아모나피드, 암페티닐, 암사크린, 안지오스타트(Angiostat), 안키노마이신, 안티네오플라스톤 A10, 안티네오플라스톤 A2, 안티네오플라스톤 A3, 안티네오플라스톤 A5, 안티네오플라스톤 AS2-1, 헨켈(Henkel) APD, 아피디콜린 글리시네이트, 아스파라기나제, 아바롤(Avarol), 바카린, 바트라실린, 벤플루론, 벤조트립트, 입센-뷰푸어(Ipsen-Beaufour) BIM-23015, 비산트렌, 브리스톨-마이어스 BMV-40481, 베스타(Vestar) 봉소-10, 브로모포스파미드, 웰컴 BW-502, 웰컴 BW-773, 카

라세미드, 카르메티졸 히드로클로라이드, 아지노모토 CDAF, 클로르술포퀴녹살론, 케메스(Chemes) CHX-2053, 케멕스(Chemex) CHX-100, 워너-램버트 CI-921, 워너-램버트 CI-937, 워너-램버트 CI-941, 워너-램버트 CI-958, 클란페누르, 클라비리데논, ICN 화합물 1259, ICN 화합물 4711, 콘트라칸, 야쿠르트 혼샤 CPT-11, 크리스나톨, 쿠라덤, 시토칼라신 B, 시타라빈, 시토시틴, 메르츠(Merz) D-609, 다비스(DABIS) 말레이이트, 다카르바진, 다텔 리프티늄, 디렘닌-B, 디해마토포르피린 에테르, 디히드로펜페론, 디날린, 디스타마이신, 도요 파마(Toyo Pharmar) DM-341, 도요 파마 DM-75, 다이이치 세이야쿠 DN-9693, 도세탁셀 엘리프라빈, 엘리프티늄 아세테이트, 츠무라(Tsumura) EPMTc, 에포틸론, 에르고타민, 에토포시드, 에트레티네이트, 펜레티나이드, 후지사와 FR-57704, 질산갈륨, 젠과다프린, 쿠가이 GLA-43, 글락소(Glaxo) GR-63178, 그리폴란 NMF-5N, 핵사데실포스포콜린, 그린 크로스(Green Cross) HO-221, 호모하링토닌, 히드록시우레아, BTG ICRF-187, 일모포신, 이소글루타민, 이소트레티노인, 오즈카(Otsuka) JI-36, 라모트(Ramot) K-477, 오즈아크(Otsuak) K-76COONa, 쿠레하 케미칼(Kureha Chemical) K-AM, 맥트 코포레이션(MECT Corp) KI-8110, 아메리칸 시아나미드 L-623, 류코레굴린, 로니다민, 룬드백(Lundbeck) LU-23-112, 릴리 LY-186641, NCI (US) MAP, 마라이신, 메텔 다우 MDL-27048, 메드코(Medco) MEDR-340, 메르바론, 메로사이아닌 유도체, 메틸아닐리노아크리딘, 분자생물학 제네틱스(Molecular Genetics) MGI-136, 미낙티빈, 미토나피드, 미코퀴돈 모피다몰, 모트레티나이드, 젠야쿠 고교(Zenyaku Kogyo) MST-16, N-(레티노일)아미노산, 니신 플루어 밀링(Nisshin Flour Milling) N-021, N-아실화된-데히드로알라닌, 나파자트롬, 다이쇼(Taisho) NCU-190, 노코다졸 유도체, 노르모상(Normosang), NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, 오크레오티드, 오노(Ono) ONO-112, 오키자노신, 아크조(Akzo) Org-10172, 파클리탁셀, 판크라티스타틴, 파젤리프틴, 워너-램버트 PD-111707, 워너-램버트 PD-115934, 워너-램버트 PD-131141, 피에르 파브르(Pierre Fabre) PE-1001, ICRT 펩티드 D, 피록산트론, 폴리해마토포르피린, 폴리프레산, 에파몰(Efamol) 포르피린, 프로비만, 프로카르바진, 프로글루미드, 인비트론(Invitron) 프로테아제 백신 I, 도비시 RA-700, 라족산, 사포로 브레워리즈(Sapporo Breweries) RBS, 레스트릭틴-P, 레텔리프틴, 레티로산, 롱-프랑(Rhone-Poulenc) RP-49532, 롱-프랑 RP-56976, 스미쓰클라인 SK&F-104864, 스미토모 SM-108, 쿠라레이(Kuraray) SMANCS, 시팜(SeaPharm) SP-10094, 스파톨, 스피로시클로프로판 유도체, 스피로게르마늄, 유니메드, 에스에스 파마슈티칼 SS-554, 스트리폴디논, 스티폴디온, 선토리(Suntory) SUN 0237, 선토리 SUN 2071, 수퍼옥시드 디스뮤타제, 도야마(Toyama) T-506, 도야마 T-680, 탁솔, 테이진(Teijin) TEI-0303, 테니포시드, 탈리블라스틴, 이스트만 코닥(Eastman Kodak) TJB-29, 토코트리예놀, 토포테칸, 토포스틴(Topostin), 테이진 TT-82, 교와 하꼬 UCN-01, 교와 하꼬 UCN-1028, 우크라인, 이스트만 코닥 USB-006, 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 빈데신, 빈에스트라미드, 비노렐빈, 빈트리프톨, 빈줄리딘, 위타놀리드 및 야마노우찌(Yamanouchi) YM-534로 구성된 군 (이에 제한되지 않음)에서 선택된, 튜블린 상호작용제, 토포이소머라제 II 억제제, 토포이소머라제 I 억제제 및 호르몬제를 포함하는 기타 부류의 항-신생물제로 구성된다.

[0174] 별법으로, 본 발명의 화합물은 또한 다른 항-신생물제, 예컨대 아세만란, 아클라루비신, 알테스류킨, 알렘투주맵, 알리트레티노인, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노레블린산, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안세르(ANCER), 안세스틴, 아르글라빈(ARGLABIN), 비소계 트리옥시드, BAM 002 (노벨로스(Novelos)), 백사로텐, 비칼루타미드, 브록스유리딘, 카페시타빈, 셀모류킨, 세트로렐릭스, 클라드리빈, 클로트리마졸, 시타라빈 옥포스페이트, DA 3030 (동아(Dong-A)), 다칼리주맵, 테니류킨 디프티톡스, 데슬로렐린, 텍스라족산, 딜라제프, 도세탁셀, 도코사놀, 독세르갈시페롤, 독시플루리딘, 독소루비신, 브로모크립틴, 카르무스틴, 시타라빈, 플루오로우라실, HIT 디클로페낙, 인터페론 알파, 다우노루비신, 독소루비신, 트레티노인, 에델포신, 에드레콜로맵, 에플로르니틴, 에미테푸르, 에피루비신, 에포에틴 베타, 에토포시드 포스페이트, 엑세메스탄, 엑시술린드, 파드로졸, 필그라스탐, 피나스테리드, 플루다라빈 포스페이트, 포르메스탄, 포테무스틴, 질산갈륨, 겐시타빈, 겐투주맵 조가미신, 기메라실/오테라실/테가푸르 조합물, 글리코핀, 고세렐린, 헤파플라틴, 인간 융모막 고나도트로핀, 인간 태아 알파 태아단백질, 이반드론산, 이다루비신, (이미퀴모드, 인터페론 알파, 인터페론 알파, 천연, 인터페론 알파-2, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-N1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, 천연, 인터페론 베타, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마, 천연 인터페론 감마-1a, 인터페론 감마-1b, 인터류킨-1 베타, 이오벤구안, 이리노테칸, 이르소글라딘, 라네오티드, LC 9018 (야쿠르트), 레플루노미드, 레노그라스탐, 렌티난 술페이트, 레트로졸, 백혈구 알파 인터페론, 류프로렐린, 레바미졸 + 플루오로우라실, 리아로졸, 로바플라틴, 로니다민, 로바스타틴, 마소프로콜, 멜라르소프롤, 메토클로프라미드, 미페프리스톤, 밀테포신, 미리모스틴, 미스매치 이중 가닥 RNA, 미토구아존, 미톨락톨, 미톡산트론, 몰그라모스탐, 나파렐린, 날록손 + 펜타조신, 나르토그라스탐, 네다플라틴, 닐루타미드, 노스카핀, 신규 적혈구 생성 자극 단백질, NSC 631570 옥트레오티드, 오프렐베킨, 오사테론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드론산, 페가스파르가제, 페그인터페론 알파-2b, 펜토산 폴리술페이트 나트륨, 펜토스타틴, 피시바닐, 피라루비신, 토끼

항-흉선세포 폴리클로날 항체, 폴리에틸렌 글리콜 인터페론 알파-2a, 포르피머 나트륨, 칼록시펜, 란티트렉세드, 라스부리카제, 레늄 Re 186 에티드로네이트, RII 레티나미드, 리톡시맙, 로무르티드, 사마륨 (153 Sm) 렉시드로남, 사르그라모스틴, 시조피란, 소부죽산, 소네르민, 스트론튬-89 클로라이드, 수라민, 타소 네르민, 타자로텐, 테가푸르, 테모포르핀, 테모졸로미드, 테니포시드, 테트라클로로데카옥시드, 탈리도미드, 티 말파신, 티로트로핀 알파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙-요오드 131, 트라스투주맙, 트레오술판, 트레티노인, 트릴로스탄, 트리메트렉세이트, 트립토텔린, 종양 괴사 인자 알파, 천연, 우베니멕스, 방광암 백신, 마루야마(Maruyama) 백신, 흑색종 용해물 백신, 발루비신, 베르테포르핀, 비노렐빈, 비룰리진 (VIRULIZIN), 지노스타틴 스티말라머 또는 졸레드론산; 아바렐릭스; AE 941 (아에테르나(Aeterna)), 암바무스틴, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, bcl-2 (젠타(Genta)), APC 8015 (덴드레온(Dendreon)), 세톡시맙, 데시타빈, 텍스아미노글루테티미드, 디아지쿠온, EL 532 (엘란(Elan)), EM 800 (엔도레케르케 (Endorecherche)), 에닐우라실, 에타니다졸, 펜레티나이드, 필그라스틴 SD01 (암젠(Amgen)), 폴베스트란트, 갈로 시타빈, 가스트린 17 면역원, HLA-B7 유전자 요법제 (비칼(Vical)), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스타 민 디히드로클로라이드, 이브리투모맙 티옥세탄, 일로마스타트, IM 862 (시트란(Cytran)), 인터류킨-2, 이프록 시펜, LDI 200 (밀크하우스(Milkhaus)), 레리디스틴, 린투주맙, CA 125 MAb (바이오미라(Biomira)), 암 MAb (제팬 파마슈티칼 디벨롭먼트(Japan Pharmaceutical Development)), HER-2 및 Fc MAb (메다렉스(Medarex)), 이 디오타입 105AD7 MAb (씨알씨 테크놀로지(CRC Technology)), 이디오타입 CEA MAb (트릴렉스(Trilex)), LYM-1-요오드 131 MAb (테크니클론(Techniclone)), 다형성 상피 뮤신-이트륨 90 MAb (안티소마(Antisoma)), 마리마 스타트, 메노가릴, 미투모맙, 모텍사핀 가돌리늄, MX 6 (갈더마(Galderma)), 넬라라빈, 놀라트렉세드, P 30 단 백질, 페그비소만트, 페메트렉세드, 포르피로마이신, 프리노마스타트, RL 0903 (샤이어(Shire)), 루비테칸, 사 트라플라틴, 나트륨 페닐아세테이트, 스파르포스산, SRL 172 (에스알 파마(SR Pharma)), SU 5416 (수젠 (SUGEN)), TA 077 (다나베), 테트라티오몰리브데이트, 탈리블라스틴, 트롬보포이에틴, 주식 에틸 에티오프루핀, 티라파자민, 암 백신 (바이오미라), 흑색종 백신 (뉴욕 대학(New York University)), 흑색종 백신 (슬론 케 터링 인스티튜트(Sloan Kettering Institute)), 흑색종 온콜리세이트 백신 (뉴욕 의학 대학(New York Medical College)), 바이러스 흑색종 세포 용해물 백신 (로알 뉴캐슬 병원(Royal Newcastle Hospital)) 또는 발스포다 르와의 병용-요법에 사용될 수도 있다.

- [0175] 별법으로, 본 발명의 화합물은 또한 하기 화합물을 포함하는 VEGFR 억제제와의 병용-요법에 사용될 수도 있다:
- [0176] N-(4-클로로페닐)-4-(4-피리디닐메틸)-1-프탈라진아민,
- [0177] 4-[4-[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복스아미드,
- [0178] N-[2-(디에틸아미노)에틸]-5-[(5-플루오로-1,2-디히드로-2-옥소-3H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복스아미드,
- [0179] 3-[(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)메톡시]-5-[[[4-(1-피롤리디닐)부틸]아미노]카르보닐]아미노]-4-이소티아졸 카르복스아미드,
- [0180] N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸-4-피페리디닐)메톡시]-4-퀴나졸린아민,
- [0181] 3-[5,6,7,13-테트라히드로-9-[(1-메틸에톡시)메틸]-5-옥소-12H-인덴노[2,1-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-12-일]프 로필 에스테르 N,N-디메틸-글리신,
- [0182] N-[5-[[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸릴]메틸]티오]-2-티아졸릴]-4-피페리딘카르복스아미드,
- [0183] N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-[5-[[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸라닐]-4-퀴나졸 린아민,
- [0184] 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리디닐)-2-피리미디닐]아미노]-페닐]벤즈아미드,
- [0185] N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴리닐)프로폭시]-4-퀴나졸린아민,
- [0186] N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민,
- [0187] N-(3-(((2R)-1-메틸-2-피롤리디닐)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((3-(1,3-옥사졸-5-일)페닐)아미 노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0188] 2-(((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-N-(3-(((2R)-1-메틸-2-피롤리디닐)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-피리딘카르복스아미드,

- [0189] N-[3-(아제티딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-2-(4-플루오로-벤질아미노)-니코틴아미드,
- [0190] 6-플루오로-N-(4-(1-메틸에틸)페닐)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0191] 2-((4-피리디닐메틸)아미노)-N-(3-(((2S)-2-피롤리디닐메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0192] N-(3-(1,1-디메틸에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0193] N-(3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0194] N-(3-(((2S)-1-메틸-2-피롤리디닐)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0195] 2-((4-피리디닐메틸)아미노)-N-(3-((2-(1-피롤리디닐)에틸)옥시)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0196] N-(3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0197] N-(4-(펜타플루오로에틸)-3-(((2S)-2-피롤리디닐메틸)옥시)페닐)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0198] N-(3-((3-아제티딘닐메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((4-피리디닐메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0199] N-(3-(4-피페리디닐옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((2-(3-피리디닐)에틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드,
- [0200] N-(4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드,
- [0201] 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-N-[3-(1-메틸피롤리딘-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-니코틴아미드,
- [0202] N-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드,
- [0203] 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-N-[3-(피롤리딘-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-니코틴아미드,
- [0204] N-(1-아세틸-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드,
- [0205] N-(4,4-디메틸-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드,
- [0206] N-[4-(tert-부틸)-3-(3-피페리딜프로필)페닐][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]카르복스아미드,
- [0207] N-[5-(tert-부틸)이속사졸-3-일][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]카르복스아미드, 및
- [0208] N-[4-(tert-부틸)페닐][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]카르복스아미드.
- [0209] 하기하는 특허 및 특허 출원에 기재된 다른 화합물이 조합 요법에 사용될 수 있다:

US 6,258,812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6,235,764, WO 01/32651,
US 6,630,500, US 6,515,004, US 6,713,485, US 5,521,184, US 5,770,599, US 5,747,498, WO
02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784,
WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5,990,141, WO 00/12089 및 WO
00/02871.

- [0210]
- [0211] 몇몇 실시양태에서, 조합물은 본 발명의 조성물을 1종 이상의 항-혈관신생제와 조합하여 포함한다. 상기 작용제에는 시험관내 합성으로 제조된 화학적 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성핵종, 및 이것들의 조합물 및 컨쥬게이트가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 상기 작용제는 효능제, 길항제, 알로스테릭 조절제 또는 독소일 수도 있고, 또는 보다 일반적으로는 그의 표적을 억제 또는 자극 (예를 들어, 수용체 또는 효소 활성화 또는 억제)하는 작용을 할 수 있어서 세포 사멸을 촉진시키고 세포 성장을 중지시킬 수 있다.
- [0212] 예시적인 항-종양제는 헤르셉틴(HERCEPTIN)TM (트라스투주맙) (유방암 및 다른 형태의 암의 치료에 사용될 수 있음) 및 리툭산(RITUXAN)TM (리툭시맙), 제발린(ZEVALIN)TM (이브리투모맙 티옥세탄) 및 림포시드(LYMPHOCIDE)TM (에프라투주맙) (비-호지킨 림프종 및 다른 형태의 암의 치료에 사용될 수 있음), 글리백(GLEEVEC)TM (만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질 종양의 치료에 사용될 수 있음) 및 벅사르(BEXXAR)TM (요도 131

토시투모맵) (비-호지킨 림프종의 치료에 사용될 수 있음)를 포함한다.

[0213] 예시적인 항-혈관신생제는 KDR (키나제 도메인 수용체) 억제제 (예를 들어, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역), 항-VEGF 작용제 (예를 들어, VEGF에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 VEGF 수용체 또는 그의 리간드 결합 영역), 예컨대 아바스틴(AVASTIN)TM 또는 VEGF-TRAPTM 및 항-VEGF 수용체 작용제 (예를 들어, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), EGFR 억제제 (예를 들어, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역), 예컨대 에르비투스(ERBITUX)TM (IMC-C225) 및 벡티빅스(VECTIBIX)TM (파니투무맵), 이레사(IRESSA)TM (게피티닙), 타르세바(TARCEVA)TM (에를로티닙), 항-Ang1 및 항-Ang2 작용제 (예를 들어, 이것 또는 이것들의 수용체, 예를 들어 Tie2/Tek에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 및 항-Tie2 키나제 억제제를 포함한다. 본 발명의 제약 조성물은 또한 성장 인자에 특이적으로 결합하여 그의 활성을 억제하는 1종 이상의 작용제 (예를 들어, 항체, 항원 결합 영역 또는 가용성 수용체), 예컨대 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자로도 알려져 있음)의 길항제, 및 그의 수용체 "c-Met"에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역 및 또한 c-Met 키나제 활성의 소분자 억제제를 포함할 수 있다.

[0214] 다른 항-혈관신생제는 캄파쓰(Campath), IL-8, B-FGF, Tek 길항제 (세레티(Ceretti) 등의 미국 공개 제 2003/0162712호, 미국 특허 제6,413,932호), 항-TWEAK 작용제 (예를 들어, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항제. 윌리(Wiley)의 미국 특허 제6,727,225호 참조), ADAM 디스트린 테그린 도메인 (인테그린이 그의 리간드와 결합하는 것을 길항함) (판슬로우(Fanslow) 등의 미국 공개 제 2002/0042368호), 특이적으로 결합하는 항-eph 수용체 및/또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역 (미국 특허 제5,981,245호, 동 제5,728,813호, 동 제5,969,110호, 동 제6,596,852호, 동 제6,232,447호, 동 제6,057,124호 및 이것들의 특허 부류), 및 항-PDGF-BB 길항제 (예를 들어, 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) 및 또한 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 및 PDGFR 키나제 억제제 (예를 들어, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역)를 포함한다.

[0215] 추가의 항-혈관신생/항-종양제는 SD-7784 (화이자(Pfizer), 미국 소재); 실렌기티드 (머크(Merck) KGaA, 독일 소재, EPO 770622); 페가프타닙 팔나트륨 (길리드 사이언시즈(Gilead Sciences), 미국 소재); 알파스타틴 (바이오악타(BioActa), 영국 소재); M-PGA (셀진(Celgene), 미국 소재, US 5712291); 일로마스타트 (아리바(Arriva), 미국 소재, US 5892112); 에막사닙 (화이자, 미국 소재, US 5792783); 바탈라닙 (노바르티스(Novartis), 스위스 소재); 2-메톡시에스트라디올 (엔트레메드(EntreMed), 미국 소재); TLC ELL-12 (엘란(Elan), 아일랜드 소재); 아네코르타베 아세테이트 (알콘(Alcon), 미국 소재); 알파-D148 Mab (암젠, 미국 소재); CEP-7055 (세팔론(Cephalon), 미국 소재); 항-Vn Mab (크루셀(Crucell), 네덜란드 소재) DAC: 항-혈관신생제 (콘주캠(ConjuChem), 캐나다 소재); 안지오시딘 (인킨 파마슈티칼(InKine Pharmaceutical), 미국 소재); KM-2550 (교와 하꼬, 일본 소재); SU-0879 (화이자, 미국 소재); CGP-79787 (노바르티스, 스위스 소재, EP 970070); 아르젠트(ARGENT) 테크놀로지 (아리아드(Ariad), 미국 소재); YIGSR-스텔쓰(Stealth) (존슨 앤드 존슨(Johnson & Johnson), 미국 소재); 피브리노겐-E 단편 (바이오악타, 영국 소재); 혈관신생 억제제 (트리젠(Trigen), 영국 소재); TBC-1635 (엔사이시브 파마슈티칼즈(Encysive Pharmaceuticals), 미국 소재); SC-236 (화이자, 미국 소재); ABT-567 (애보트(Abbott), 미국 소재); 메타스타틴 (엔트레메드, 미국 소재); 혈관신생 억제제 (트리펍(Tripep), 스웨덴 소재); 마스핀 (소세이(Sosei), 일본 소재); 2-메톡시에스트라디올 (온콜로지 사이언시즈 코포레이션(Oncology Sciences Corporation), 미국 소재); ER-68203-00 (이박스(IVAX), 미국 소재); 베네피(Benefin) (레인 랩스(Lane Labs), 미국 소재); Tz-93 (츠무라, 일본 소재); TAN-1120 (다케다, 일본 소재); FR-111142 (후지사와, 일본 소재, JP 02233610); 혈소판 인자 4 (레플리겐(RepliGen), 미국 소재, EP 407122); 혈관 내피 성장 인자 길항제 (보린(Boreon), 덴마크 소재); 암 요법제 (사우스 캐롤라이나 대학(University of South Carolina), 미국 소재); 베바시주맵 (pINN) (제넨테크(Genentech), 미국 소재); 혈관신생 억제제 (수젠, 미국 소재); XL 784 (엑셀렉시스(Exelixis), 미국 소재); XL 647 (엑셀렉시스, 미국 소재); MAb, 알파5베타3 인테그린 (제2 세대) (어플라이드 몰레큘라 에볼루션(Applied Molecular Evolution) (미국 소재) 및 메드이툼(MedImmune) (미국 소재)); 유전자요법제, 망막증 (옥스포드 바이오메디카(Oxford BioMedica), 영국 소재); 엔자스타우린 히드로클로라이드 (USAN) (릴리, 미국 소재); CEP 7055 (세팔론 (미국 소재) 및 사노피-신텔라보(Sanofi-Synthelabo) (프랑스 소재)); BCI (제노아 인스티튜트 오브 캔서 리써치(Genoa Institute of Cancer Research), 이탈리아 소재); 혈관신생 억제제 (알케미아(Alchemia), 오스트레일리아 소재); VEGF 길항제 (레제네론(Regeneron), 미국 소재); rBPI 21 및 BPI-유래의 항-혈관신생제 (크소마(XOMA), 미국 소재); PI 88 (프로젠(Progen), 오스트레일리아 소재); 실렌기티드 (pINN) (머크 KGaA (독일 소재), 뮌헨 공과대학(Munich Technical University) (독일 소재), 스크립스 클리닉 앤드 리써치 파운데이션(Scripps Clinic and

Research Foundation) (미국 소재)); 세톡시맵 (INN) (아벤티스(Aventis), 프랑스 소재); AVE 8062 (아지노모토, 일본 소재); AS 1404 (캔서 리써치 레보라토리(Cancer Research Laboratory), 뉴질랜드 소재); SG 292 (텔리오스(Telios), 미국 소재); 엔도스타틴 (보스톤 아동 병원(Boston Childrens Hospital), 미국 소재); ATN 161 (아테누온(Attenuon), 미국 소재); 안지오스타틴(ANGIOSTATIN) (보스톤 아동 병원, 미국 소재); 2-메톡시에스트라디올 (보스톤 아동 병원, 미국 소재); ZD 6474 (아스트라제네카(AstraZeneca), 영국 소재); ZD 6126 (안지오젠 파마슈티칼즈(Angiogene Pharmaceuticals), 영국 소재); PPI 2458 (프라에시스(Praecis), 미국 소재); AZD 9935 (아스트라제네카, 영국 소재); AZD 2171 (아스트라제네카, 영국 소재); 바탈라닙 (pINN) (노파르티스 (스위스 소재) 및 쉐링 아게(Schering AG) (독일 소재)); 조직 인자 경로 억제제 (엔트레메드, 미국 소재); 페가프타닙 (핀(Pinn)) (길리드 사이언시즈, 미국 소재); 크산토리졸 (연세 대학(Yonsei University), 대한민국 소재); 백신, 유전자-기재, VEGF-2 (스크립스 클리닉 앤드 리써치 파운데이션, 미국 소재); SPV5.2 (수프라텍(Supratek), 캐나다 소재); SDX 103 (미국 샌 디에고 소재의 캘리포니아 대학(University of California)); PX 478 (프록세스(ProIX), 미국 소재); 메타스타틴(METASTATIN) (엔트레메드, 미국 소재); 트로포닌 I (하버드 대학(Harvard University), 미국 소재); SU 6668 (수젠, 미국 소재); OXI 4503 (옥시젠(OXiGENE), 미국 소재); o-구아니딘 (디멘셔널 파마슈티칼즈(Dimensional Pharmaceuticals), 미국 소재); 모투포라민 C (브리티쉬 콜럼비아 대학(British Columbia University), 캐나다 소재); CDP 791 (셀테크 그룹(Celltech Group), 영국 소재); 아티프리로드 (pINN) (글락소스미스클라인, 영국 소재); E 7820 (에이사이(Eisai), 일본 소재); CYC 381 (하버드 대학, 미국 소재); AE 941 (에테르나(Aeterna), 캐나다 소재); 백신, 혈관신생 (엔트레메드, 미국 소재); 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 억제제 (덴드레온(Dendreon), 미국 소재); 오글루파니드 (pINN) (멜모트(Melmotte), 미국 소재); HIF-1알파 억제제 (제노바(Xenova), 영국 소재); CEP 5214 (세팔론, 미국 소재); BAY RES 2622 (바이엘(Bayer), 독일 소재); 안지오시딘 (인킨, 미국 소재); A6 (안스트롬(Angstrom), 미국 소재); KR 31372 (코리아 리써치 인스티튜트 오브 케미칼 테크놀로지(Korea Research Institute of Chemical Technology), 대한민국 소재); GW 2286 (글락소스미스클라인, 영국 소재); EHT 0101 (엑손히트(ExonHit), 프랑스 소재); CP 868596 (화이자, 미국 소재); CP 564959 (오에스아이(OSI), 미국 소재); CP 547632 (화이자, 미국 소재); 786034 (글락소스미스클라인, 영국 소재); KRN 633 (기린 브레워리, 일본 소재); 약물 전달 시스템, 안구내, 2-메톡시에스트라디올 (엔트레메드, 미국 소재); 안지넥스 (마스트리히트 대학(Maastricht University) (네덜란드 소재) 및 미네소타 대학(Minnesota University) (미국 소재)); ABT 510 (애보트, 미국 소재); AAL 993 (노파르티스, 스위스 소재); VEGI (프로테옴테크(ProteomTech), 미국 소재); 중앙 과사 인자-알파 억제제 (국립 노화 연구소(National Institute on Aging), 미국 소재); SU 11248 (화이자 (미국 소재) 및 수젠 (미국 소재)); ABT 518 (애보트, 미국 소재); YH16 (얀타이 롱창(Yantai Rongchang), 중국 소재); S-3APG (보스톤 아동 병원 (미국 소재) 및 엔트레메드 (미국 소재)); MAb, KDR (임클론 시스템즈(ImClone Systems), 미국 소재); MAb, 알파5베타1 (프로테인 디자인(Protein Design), 미국 소재); KDR 키나제 억제제 (셀테크 그룹 (영국 소재) 및 존슨 앤드 존슨 (미국 소재)); GFB 116 (사우스 플로리다 대학(South Florida University) (미국 소재) 및 예일 대학(Yale University) (미국 소재)); CS 706 (산쿄(Sankyo), 일본 소재); 콤프레타스타틴 A4 전구약물 (아리조나 주립 대학(Arizona State University), 미국 소재); 콘드로이티나제 AC (이백스(IBEX), 캐나다 소재); BAY RES 2690 (바이엘, 독일 소재); AGM 1470 (하버드 대학 (미국 소재), 다케다 (일본 소재) 및 TAP (미국 소재)); AG 13925 (아고우론(Agouron), 미국 소재); 테트라티오몰리브데이트 (미시간 대학(University of Michigan), 미국 소재); GCS 100 (웨인 주립 대학(Wayne State University), 미국 소재); CV 247 (아이비 메디칼(Ivy Medical), 영국 소재); CKD 732 (종근당(Chong Kun Dang), 대한민국 소재); MAb, 혈관 내피 성장 인자 (제노바, 영국 소재); 이르소글라딘 (INN) (니폰 신야쿠(Nippon Shinyaku), 일본 소재); RG 13577 (아벤티스, 프랑스 소재); WX 360 (빌렉스(Wilex), 독일 소재); 사쿠알라민 (pINN) (제나에라(Genaera), 미국 소재); RPI 4610 (시르나(Sirna), 미국 소재); 암 요법제 (마리노바(Marinova), 오스트레일리아 소재); 헤파라나제 억제제 (인사이트(InSight), 이스라엘 소재); KL 3106 (코롱(Kolon), 대한민국 소재); 호노키올(Honokiol) (에모리 대학(Emory University), 미국 소재); ZK CDK (쉐링 아게, 독일 소재); ZK 안지오(Angio) (쉐링 아게, 독일 소재); ZK 229561 (노파르티스 (스위스 소재) 및 쉐링 아게 (독일 소재)); XMP 300 (크소마, 미국 소재); VGA 1102 (다이쇼, 일본 소재); VEGF 수용체 조절제 (파마코페이아(Pharmacopeia), 미국 소재); VE-카드헤린-2 길항제 (임클론 시스템즈, 미국 소재); 바소스타틴 (국립 보건원(National Institutes of Health), 미국 소재); 백신, Flk-1 (임클론 시스템즈, 미국 소재); TZ 93 (츠무라, 일본 소재); 톨스타틴(TumStatin) (베쓰 이스라엘 병원(Beth Israel Hospital), 미국 소재); 말단절단된 가용성 FLT 1 (혈관 내피 성장 인자 수용체 1) (머크 앤드 컴퍼니, 미국 소재); Tie-2 리간드 (레제네론, 미국 소재) 및 트롬보스폰딘 1 억제제 (앨리게니 헬스, 에듀케이션 앤드 리써치 파운데이션(Allegheny Health, Education and Research Foundation), 미국 소재)를 포함한다.

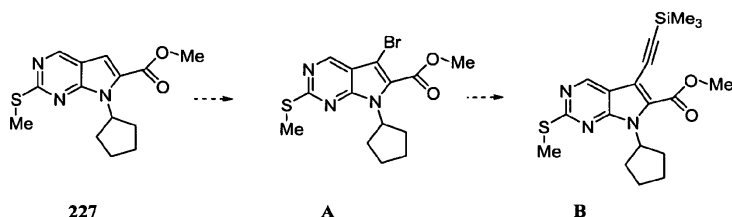
[0216] 별법으로, 본 발명의 화합물은 또한 다른 항-신생물제, 예컨대 VEGF 길항제, 다른 키나제 억제제, 예컨대 p38 억제제, KDR 억제제, EGF 억제제 (예컨대 파니투무맙), CDK 억제제, TNF 억제제, 메탈로매트릭스 프로테아제 억제제 (MMP), COX-2 억제제, 예컨대 셀레코시브, NSAID, $\alpha_v \beta_3$ 억제제, 포스포타이딜이티솔 3-키나제 억제제, AKT/PCK 억제제, 프로테아솜 억제제 (예컨대 벨케이트(Velcade)TM), 트레일(Trail) 수용체 효능제 (예컨대 AMG 655), 트레일 (예컨대 AMG 951), XIAP 억제제, BCL2 억제제, 오로라(Aurora) 키나제 억제제, Raf 키나제 억제제, 유비퀴틴 리가제 억제제, HGF 억제제 (예컨대 AMG 102) 및 c-Met 억제제 (예컨대 WO 06/116713 및 미국 제 11/879,034호에 기재된 화합물)과의 병용-요법에 사용될 수도 있다.

[0217] 또한, 본 발명의 화합물 부류에는 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물도 포함된다. 용어 "제약상 허용가능한 염"은 알칼리 금속 염의 형성 및 유리 산 또는 유리 염기의 부가염의 형성에 통상적으로 사용되는 염을 포함한다. 염의 성질은 중요하지 않으나, 제약상 허용가능한 것이어야 한다. 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 산 부가염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기 산은 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 아릴지방족, 헤테로시클릭, 카르복실산 및 술폰산 부류로부터 선택될 수 있으며, 이의 예는 포름산, 아세트산, 아디프산, 부티르산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 4-히드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산 (과모산), 메탄술폰산, 에탄술폰산, 에탄디술폰산, 벤젠술폰산, 과도텐산, 2-히드록시에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술팜산, 시클로헥실아미노술폰산, 캄포르산, 캄포르술폰산, 디글루콘산, 시클로헥탄프로피온산, 도데실술폰산, 글루코헵탄산, 글리세로포스폰산, 헵탄산, 헥산산, 2-히드록시-에탄술폰산, 니코틴산, 2-나프탈렌술폰산, 옥살산, 팔모산, 펙틴산, 과황산, 2-페닐프로피온산, 피크르산, 피발산, 프로피온산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, 메실산, 운데칸산, 스테아르산, 알겐산, β -히드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산이다. 본 발명의 화합물의 적합한 제약상 허용가능한 염기 부가염은 금속염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로 제조된 염, 또는 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 시클릭 아민, 예컨대 카페인, 아르기닌, 디에틸아민, N-에틸 피페리딘, 아이스티딘, 글루카민, 이소프로필아민, 라이신, 모르폴린, N-에틸 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민을 비롯한 유기 염기로 제조된 염을 포함한다. 이들 염 모두가 본 발명의 상응하는 화합물로부터 통상적인 수단으로 제조될 수 있으며, 예를 들어 적절한 산 또는 염기와 본 발명의 화합물의 반응으로 제조될 수 있다. 염기성 기 및 산 기가 동일 분자에 존재하는 경우, 본 발명의 화합물은 또한 내부 염을 형성할 수도 있다.

[0218] 일반적인 합성 절차

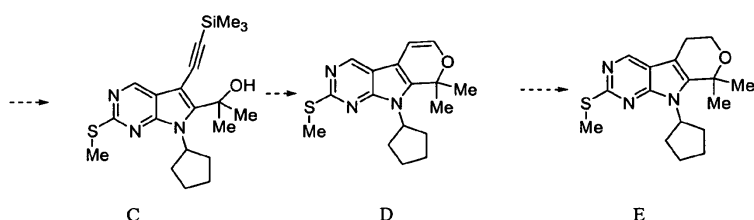
[0219] 본 발명의 화합물은 하기하는 실시예에 예시된 절차 및 또한 당업자에게 공지된 별법의 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0220] 추가의 유사체가 하기 반응식으로 제조될 수 있다:



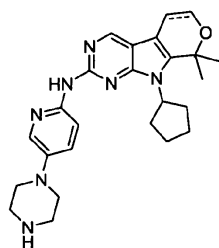
[0221]

[0222] NBS를 사용한 화합물 227의 브로마화를 실시예 168의 화합물 230에 대한 제법과 유사하게 실시하여 브로모 에스테르 A를 생성한다. 소나그쉬라(Sonagshira) 커플링에 의해 알킨 B가 생성된다. 그리그나드(Grignard) 첨가로 3급 알콜 C가 생성된다. 온건한 산성 후처리로 용해된 피란 D가 생성된다.

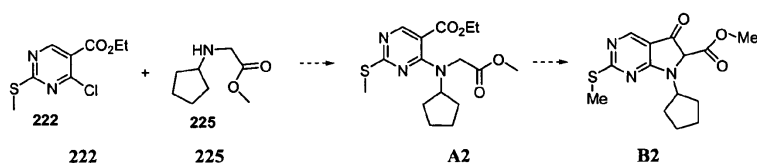


[0223]

[0224] 화합물 D 및 E의 티오메틸기는 실시예 168과 유사하게 하여 전형적인 치환된 헤테로아릴 및 아릴 아민으로 전환시켜서 억제제, 예컨대 F 및 G를 제공할 수 있다.

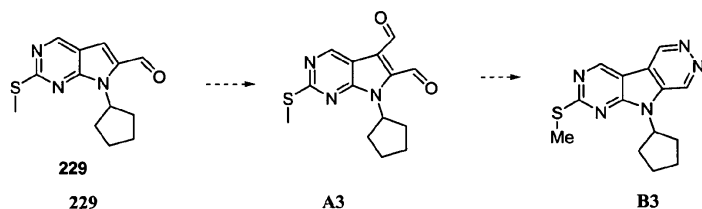
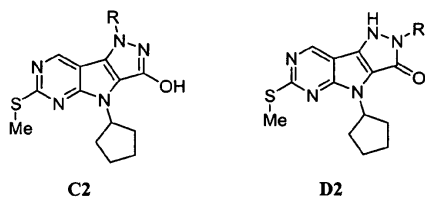


F/G



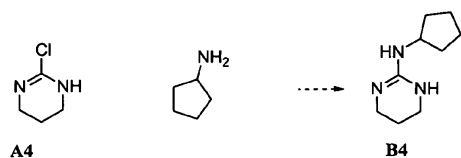
[0225]

[0226] 아민 225를 피리미딘 222와 축합시켜 디에스테르 A2를 제공하고, 이것은 클라이센(claisen) 축합을 통해 수많은 변환에서 유용한 중간체인 케토 에스테르 B2가 될 수 있다. 히드라진과의 축합으로 C2 및 D2와 같은 융합된 피라졸이 생성될 수 있고, 이것은 본 발명의 예시 화합물로 추가로 변형될 수 있다.



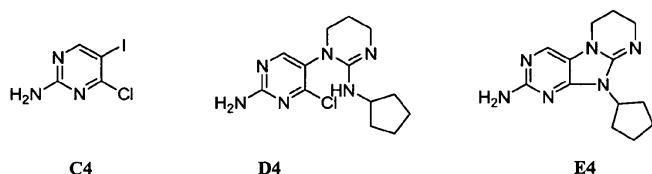
[0227]

[0228] 알데히드 229는 포르밀화되어 디알데히드 A3의 균등물이 될 수 있고, 이것을 사용하여 융합된 피리다진 B3을 형성할 수 있으며, 이것은 본 발명의 예시 화합물로 추가로 변형될 수 있다.



[0229]

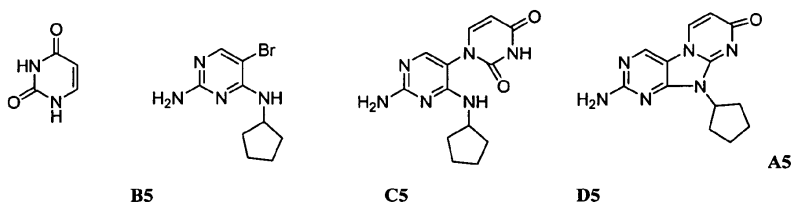
[0230] 문헌 [Kan, Wai Ming, Lin, Shih-Hsun, Chern, Ching-Yuh SynComm V35 p2633 y2005]에 따라서, 시클로펜틸 아민과 같은 아민이 A4와 같은 클로로포름아미딘에 부가되어 B4와 같은 구아니딘을 형성할 수 있다. C4와 같은 할로피리미딘과의 부흐발트(Buchwald) 커플링 후에 분자내 고리화를 실시하여 본 발명의 예시 화합물로 변형시킬 물질이 제공될 수 있다. A4의 5원 및 7원 고리 유사체도 사용가능하다.



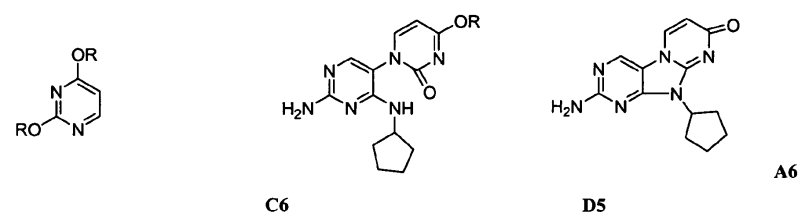
[0231]

[0232]

우라실 A5 또는 디알콕시피리미딘 헤테로사이클의 사용이 보다 정교한 유사체를 유도할 수 있다.



또는



[0233]

[0234]

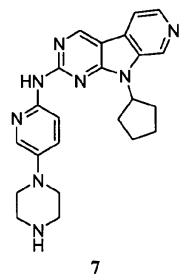
실시예

[0235]

하기 실시예는 단지 예시하기 위해 제공되는 것이지 제한하려는 것이 아니다. 당업자는 여러가지 중요하지 않은 변수들이 변화 또는 변형되어 본질적으로 유사한 결과를 생성할 수 있다는 것을 명백히 알 것이다.

[0236]

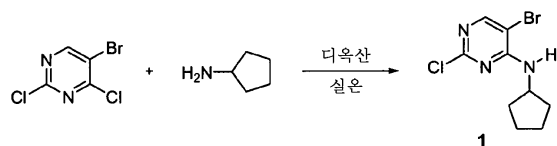
실시예 1



[0237]

[0238]

9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

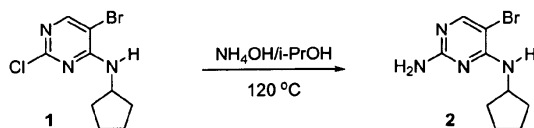


[0239]

[0240]

5-브로모-2-클로로-N-시클로펜틸피리미딘-4-아민 (1): 디옥산 (400 mL) 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (45.6 g, 200 mmol)의 용액에 N-시클로펜틸아민 (20.4 g, 240 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜서 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 수득하였고 (56 g, 100%), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=7.3 Hz), 4.31 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.53-1.59 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 276.0, 계산치 275.9.

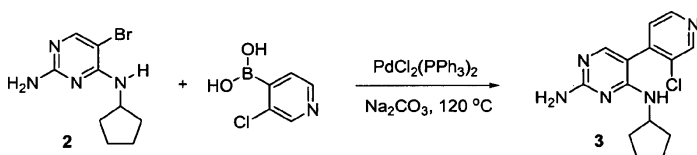


[0241]

[0242]

5-브로모-N⁴-시클로펜틸피리미딘-2,4-디아민 (2): 28% NH₄OH/이소-프로판올 (1/1, 400 mL) 중 1 (45 g, 200 mmol)의 용액을 120℃에서 밀폐된 튜브에서 22시간 동안 가열하였다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기 층을 염수로 세척하여 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬(flash) 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2)를 백색 고체로서 수득하였다 (34 g, 66%).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 7.77 (1H, s), 6.19 (2H, br. s), 6.12 (1H, d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.33(1H, m)1.90 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.49-1.55 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 257.0, 계산치 257.0.



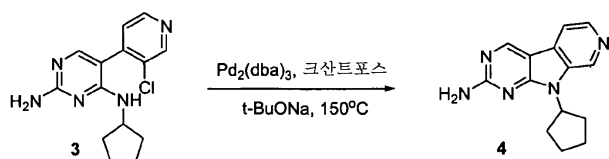
[0243]

[0244]

5-(3-클로로피리딘-4-일)-N⁴-시클로펜틸피리미딘-2,4-디아민 (3): 디옥산 (75 mL) 중 2 (2.57 g, 10.0 mmol)의 용액에 3-클로로피리딘-4-보론산 (4.72 g, 10.0 mmol), 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) (702 mg, 1.0 mmol) 및 탄산나트륨 (물 36 mL 중 3.82 g, 36 mmol)을 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 N₂로 10 분 동안 퍼징(purging)하고 120℃에서 밀폐된 튜브에서 22시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (3)을 백색 고체로서 수득하였다 (2.31 g, 80%).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.64 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.51 (1H, s), 7.34 (1H, d, 1H, J = 4.9 Hz), 6.21 (2H, d, 1H, br s), 5.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.43 (1 H, p, J = 7.4Hz), 1.84 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.40-1.49 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 290.0, 계산치 290.1.

[0245]

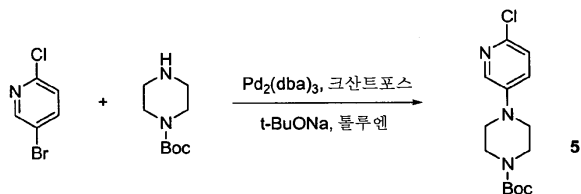


[0246]

[0247]

9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (4): 디옥산 (60 mL) 중 3 (2.3 g, 7.9 mmol)의 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (368 mg, 0.4 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (696 mg, 1.2 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (1.15 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 150℃에서 극초단파 조사하에 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 짧은 패킹의 실리카겔 컬럼에 통과시키고 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 중 2% 메탄올로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (4)를 백색 고체로서 수득하였다 (1.71 g, 85%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (1H, s), 8.87 (1H, br. s), 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.97 (2H, br. s), 5.33 (1H, p, J = 8.6Hz), 2.27 (2H, m), 2.04 (4H, m), 1.76 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 254.1, 계산치 254.1.



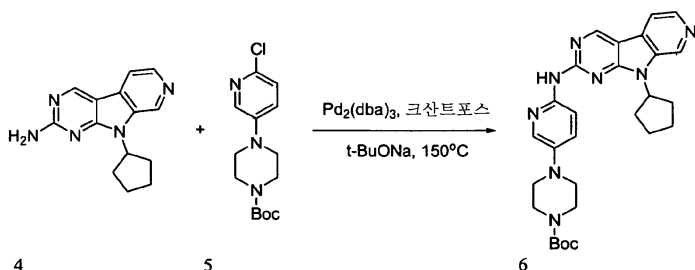
[0248]

[0249]

4-(4-클로로-피리드-2-일)-피페리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (5): 문헌 [Ji, J.; Li, T.; Bunnelle, W. H., Org. Lett. 2003, 5, (24), 4611-4614]에서 보고된 바와 같이, t-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (11.18 g, 60 mmol), 나트륨 t-부톡사이드 (8.64 g, 90 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.10 g, 1.20 mmol) 및 크산트포스(XantPhos) (2.08 g, 3.6 mmol)를 톨루엔 (300 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리딘 (11.54 g, 60 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 배기시켜 아르곤으로 퍼징 (3회 주기)한 후에 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (1200 mL)로 희석하고 물 (300 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 가압하여 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 17% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 5를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (14.56 g, 82%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, s), 7.19 – 7.18 (2H, m), 3.59 (4H, dd, J = 12 Hz, J = 4 Hz), 3.14 (4H, dd, J = 12 Hz, J = 4 Hz), 1.49 (9H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 298.1, 계산치 298.1.

[0250]

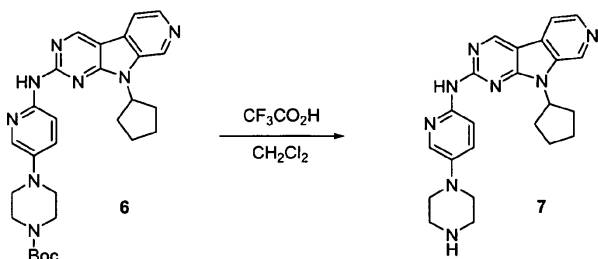


[0251]

[0252]

t-부틸 4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (6): 디옥산 (60 mL) 중 화합물 4 (1.6 g, 6.3 mmol)의 용액에 화합물 5 (2.3 g, 7.6 mmol), 트리스(디메틸아미노)디팔라독(0) (293 mg, 0.32 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (370 mg, 0.64 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (908 mg, 9.45 mmol)를 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 150℃에서 극초단파 조사하에 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 짧은 패킹의 실리카겔 컬럼에 통과시키고 농축시켜서 표제 화합물 6을 황색 고체로서 수득하였고 (3.28 g), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (1H, s), 8.93 (1H, br. s), 8.53 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.28 (1H, br. s), 8.09 (1 H, d, J = 2.9Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.1Hz, 0.9Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.3Hz, 2.9Hz), 5.40 (1H, p, J = 8.8Hz), 3.65 (4H, t, J = 5.2Hz), 3.15 (4H, t, J = 4.9Hz), 2.46 (2H, m), 2.15-2.4 (4H, m), 1.91 (2H, m), 1.52 (9H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 515.2, 계산치 515.3.



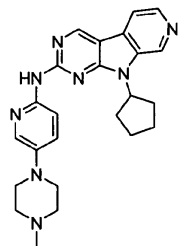
[0253]

[0254] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (7): TFA/DCM (60, 1:1) 중 화합물 6 (3.28 g, 6.37 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 /메탄올/ NH_4OH (200:10:1)로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (7)을 회백색 고체로서 수득하였다 (2.60 g, 98%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.68 (1H, br s), 8.45 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 4$ Hz), 5.43 (1H, p, $J = 8$ Hz), 3.35 (4H, m), 3.26 (4H, m), 2.40 (2H, m), 2.03-2.10 (4H, m), 1.78 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 415.1, 계산치 415.2.

[0255]

[0256] 실시예 2



8

[0257]

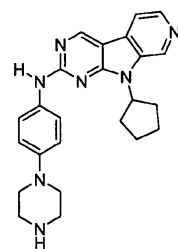
[0258] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-(N^4 -메틸피페라지닐))-2-피리디닐)-9H-피리도 [4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0259] 화합물 8을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.07 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz), 5.39 (1H, p, $J = 8$ Hz), 3.22 (4H, t, $J = 5$ Hz), 2.63 (4H, t, $J = 5$ Hz), 2.44 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.14-2.21 (4H, m), 1.88 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 429.2, 계산치 429.2.

[0260]

[0261] 실시예 3



9

[0262]

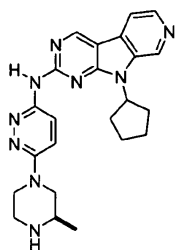
[0263] (9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민

[0264] 화합물 9를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 9.39 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.49 (2H, s), 7.72 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.33 (1H, m), 3.43 (8H, m), 2.54 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.86 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 414.2, 계산치 414.2.

[0265]

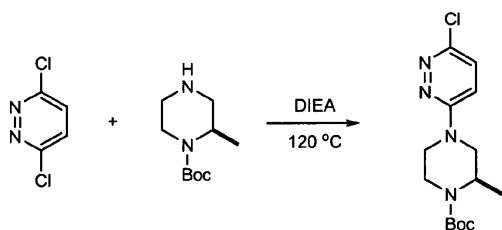
[0266] 실시예 4



10

[0267]

[0268] (R)-9-시클로펜틸-N-(6-(1-(3-메틸피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



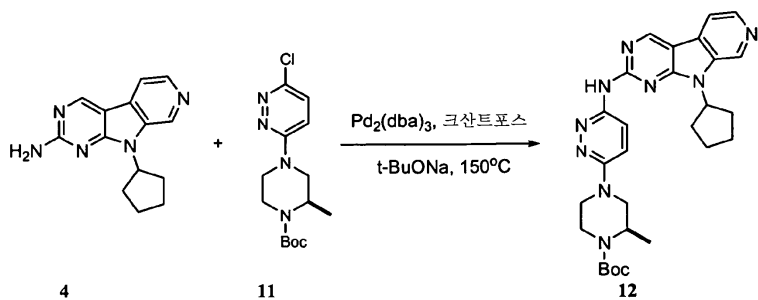
11

[0269]

[0270] (R)-tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (11): N,N-디이소프로필에틸아민 (0.7 mL, 4 mmol) 중 3,6-디클로로피리다진 (298 mg, 2 mmol) 및 (R)-1-N-Boc-2-메틸 피페라진 (401 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 염수 (2 ×)로 세척한 후에 MgSO₄에서 건조시켰다. 염을 여과로 제거하여 여액을 농축시키고, 잔류물을 헥산 중 20% → 80% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 11을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (511 mg, 82%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (1H, d, J = 10 Hz), 6.88 (1H, d, J = 10 Hz), 4.38 (1H, br s), 4.17 (1H, d, J = 10 Hz), 4.05 – 3.97 (2H, m), 3.39 (1H, dd, J = 15 Hz, J = 5 Hz), 3.29 (1H, ddd, J = 15 Hz, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 1.51 (9H, s), 1.21 (3H, d, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 313.1, 계산치 313.1.

[0271]



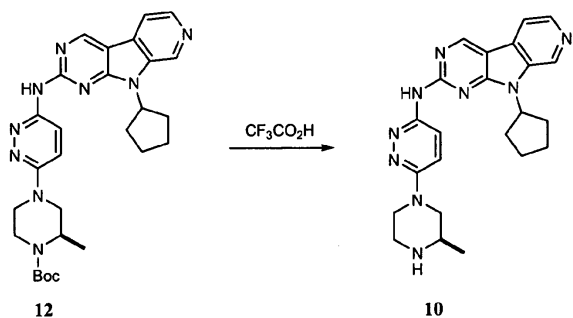
4

11

12

[0272]

[0273] t-부틸 4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-피페라진카르복실레이트 (12): 디옥산 (4 mL) 중 화합물 4 (112 mg, 0.40 mmol)의 용액에 화합물 11 (150 mg, 0.48 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (18.4 mg, 0.02 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (35 mg, 0.06 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (58 mg, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 150℃에서 극초단파 조사하에 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 짧은 패킹의 실리카겔 컬럼에 통과시키고 농축시켜서 조 12 (순도 = 85%)를 황색 고체로서 수득하였고 (240 mg), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 530.3, 계산치 530.3.

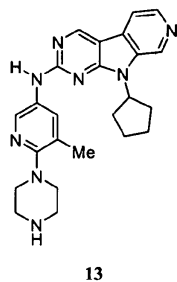


(R)-9-시클로펜틸-N-(6-(1-(3-메틸피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (10): TFA/DCM (4 mL, 1:1) 중 화합물 12 (240 mg, 순도 = 85%, 0.385 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂/메탄올/NH₄OH (200:10:1)로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 10을 회백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 73%).

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 10 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10 Hz), 5.34 (1H, p, J = 10 Hz), 4.11 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.79 – 2.72 (3H, m), 2.44 – 2.34 (3H, m), 2.09 – 2.04 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 5 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 430.2, 계산치 430.2.

실시예 5

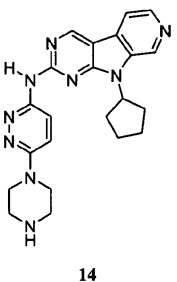


9-시클로펜틸-N-(5-메틸-6-(1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 화합물 13을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (1H, br s), 9.57 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.86 (2H, br s), 8.67 (1H, d,), 8.57 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.03 (1H, s), 5.33 (1H, p, J = 8.8 Hz), 3.26 (8H, m), 2.43 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.13 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.74 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2, 계산치 429.2.

실시예 6



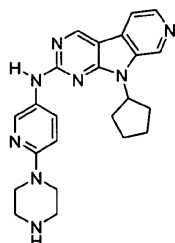
9-시클로펜틸-N-(6-(1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0285] 화합물 14를 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (1H, br s), 9.63 (1H, s), 9.41 (1H, s), 9.01 (2H, br s), 8.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.37 (1H, p, J = 8.8 Hz), 3.82 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.29 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.13 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.74 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 416.2, 계산치 416.2.

[0286]

[0287] 실시예 7



15

[0288]

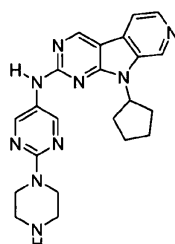
[0289] 9-시클로펜틸-N-(6-(1-피페라지닐)-3-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0290] 화합물 15를 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.53 (2H, s), 8.10 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.37 (1H, p, J = 8.6 Hz), 3.85 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.40 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.49 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.86 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 415.1, 계산치 415.2.

[0291]

[0292] 실시예 8



16

[0293]

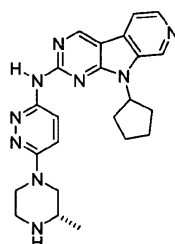
[0294] 9-시클로펜틸-N-(2-(1-피페라지닐)-5-피리미디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0295] 화합물 16을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.40 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.82 (2H, s), 8.51 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.49 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.35 (1H, p, J = 8.5 Hz), 4.12 (4H, t, J = 5.4 Hz), 3.35 (4H, t, J = 5.4 Hz), 2.47 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.85 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 416.2, 계산치 416.2.

[0296]

[0297] 실시예 9



17

[0298]

[0299] (S)-9-시클로펜틸-N-(6-(1-(3-메틸피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-

2-아민

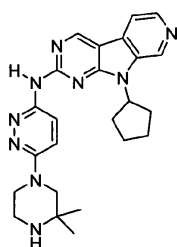
[0300] 화합물 17을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 10 Hz), 8.05 (1H, d, J = 5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 10 Hz), 5.34 (1H, p, J = 10 Hz), 4.11 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.79 – 2.72 (3H, m), 2.44 – 2.34 (3H, m), 2.09 – 2.04 (4H, m), 1.74 (2H, m), 1.04 (3H, d, J = 5 Hz)

[0301] ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 430.2, 계산치 430.2.

[0302] 실시예 10



18

[0303]

[0304] 9-시클로펜틸-N-(6-(1-(3,3-디메틸피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

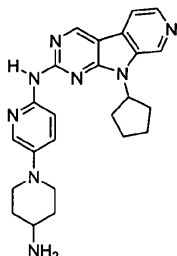
[0305] 화합물 18을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 9.37 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.50 – 8.46 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 5 Hz), 5.34 (1H, p, J = 10 Hz), 3.54 (2H, t, J = 5 Hz), 3.36 (2H, br s), 3.07 (2H, t, J = 5 Hz), 2.36 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.84 (2H, m), 1.21 (6H, s) ppm; LCMS-ESI (POS),

[0306] M/Z, M+1: 실험치 444.2, 계산치 444.3.

[0307] 실시예 11



19

[0308]

[0309] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-(4-아미노피페라디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

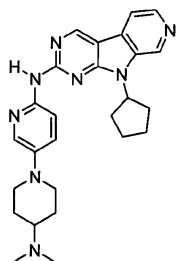
[0310] 화합물 19를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.36 (1H, p, J = 5 Hz), 3.61 (2H, m), 2.77 – 2.71 (3H, m), 2.41 – 2.36 (3H, m), 2.09 – 2.05 (4H, m), 1.83 – 1.76 (4H, m), 1.39 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 429.2, 계산치 429.2.

[0311]

[0312] 실시예 12



[0313] 20

[0314] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-(N⁴,N⁴-디메틸아미노피페라디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

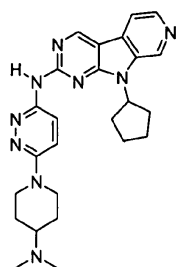
[0315] 화합물 20을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 9.07 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 10 Hz), 8.12 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 2Hz), 7.84 (1H, d, J = 5 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10Hz, J = 2 Hz), 5.38(1H, p, J = 10 Hz), 3.68 (2H, m), 2.77 (2H, td, J = 15 Hz, J = 5 Hz), 2.44 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.29 (1H, m), 2.22 – 2.14 (4H, m), 1.97 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.72 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 457.2, 계산치 457.3.

[0316]

[0317] 실시예 13



[0318] 21

[0319] 9-시클로펜틸-N-(6-(1-(N⁴,N⁴-디메틸아미노피페라디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

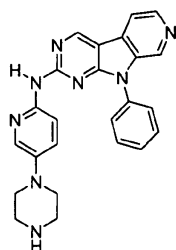
[0320] 화합물 21을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 10 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 10Hz), 5.33(1H, p, J = 10 Hz), 4.30 (2H, m), 2.88 (2H, td, J = 15 Hz, J = 5 Hz), 2.36 – 2.32 (3H, m), 2.19 (6H, s), 2.10 – 2.02 (4H, m), 1.84 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.42 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 458.2, 계산치 458.3.

[0321]

[0322] 실시예 14



[0323] 22

[0324] 9-페닐-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

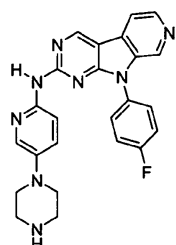
[0325] 화합물 22를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 10 Hz), 7.97 (1H, br s), 7.82 – 7.80 (2H, m), 7.32 – 7.30 (2H, m), 7.57 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 3.03 (4H, m), 2.85 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 423.2, 계산치 423.2.

[0326]

[0327] 실시예 15



23

[0328]

[0329] 9-(4-플루오로페닐-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

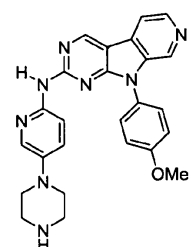
[0330] 화합물 23을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 10 Hz), 7.97 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 5 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 3.03 (4H, m), 2.85 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 441.1, 계산치 441.2.

[0331]

[0332] 실시예 16



24

[0333]

[0334] 9-(4-메톡시페닐-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

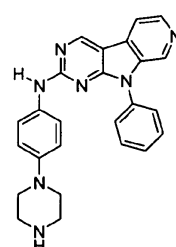
[0335] 화합물 24를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 5 Hz), 8.08 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 5 Hz), 7.70 (2H, d, J = 10 Hz), 7.34 (1H, d, J = 10 Hz), 7.25 (1H, d, J = 10 Hz), 3.89 (3H, s), 3.05 (4H, m), 2.88 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 453.2, 계산치 453.2.

[0336]

[0337] 실시예 17



25

[0338]

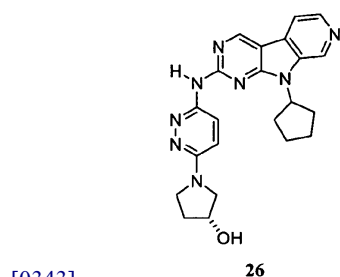
[0339] (9-페닐-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민

[0340] 화합물 25를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5 Hz), 7.87 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 5 Hz), 7.67 (2H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 7.58 – 7.53 (3H, m), 6.92 (2H, d, J = 5 Hz), 3.13 (4H, m), 3.07 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 422.2, 계산치 422.2.

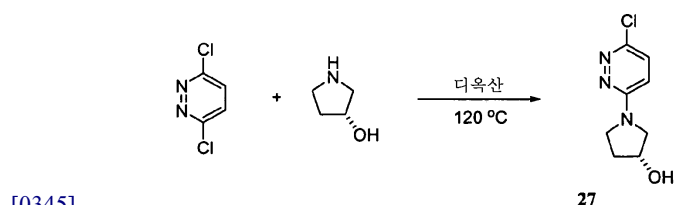
[0341]

[0342] 실시예 18



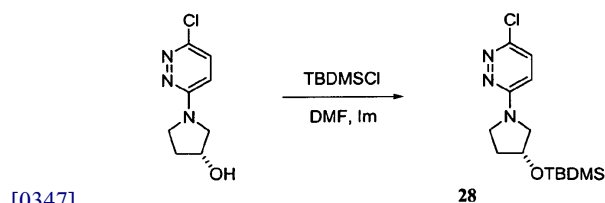
[0343]

[0344] (R)-9-시클로헥실-N-(6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



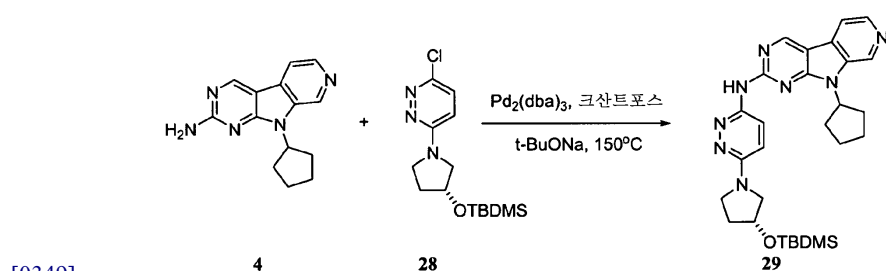
[0345]

[0346] (R)-1-(6-클로로피리다진-3-일)피롤리딘-3-올 (27): 디옥산 (20 mL) 중 3,6-디클로로피리다진 (1.49 g, 10 mmol) 및 (R)-3-히드록시피롤리딘 (871 mg, 10 mmol)의 용액을 120 °C에서 10시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하여 5% NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 27을 황색 고체로서 수득하였다 (815 mg, 41%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 200.0, 계산치 200.0.



[0347]

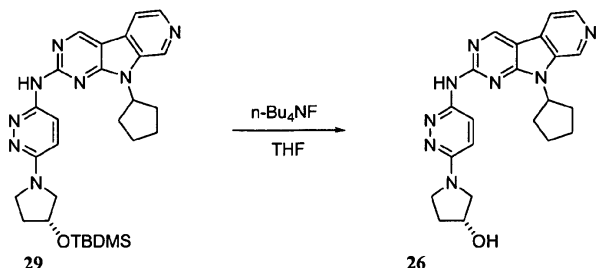
[0348] (R)-3-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-6-클로로피리다진 (28): DMF (15 mL) 중 화합물 27 (815 mg, 4.08 mmol)의 용액에 t-부틸디메틸실릴 클로라이드 (738 mg, 4.9 mmol) 및 이미다졸 (556 mg, 8.16 mmol)을 첨가하였다. 이로써 수득된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 15%→50%로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 28을 백색 고체로서 수득하였다 (1.087 g, 85%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 314.1, 계산치 314.1.



[0349]

[0350]

(R)-9-시클로헥실-N-(6-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (29): 디옥산 (8 mL) 중 화합물 4 (202 mg, 0.80 mmol)의 용액에 화합물 28 (313 mg, 1.0 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (36.8 mg, 0.04 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (69.4 mg, 0.12 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (115 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 이로써 수득된 혼합물을 150℃에서 극초단파 조사하에 1시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 짧은 패킹의 실리카겔 컬럼에 통과시키고 농축시켜서 화합물 29를 황색 고체로서 수득하였고 (316 mg, 82% 순도), 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 531.1, 계산치 531.2.



[0351]

[0352]

(R)-9-시클로헥실-N-(6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (26): THF (4 mL) 중 화합물 29 (316 mg, 순도 82%, 0.49 mmol)의 용액을 THF 중 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1 mL)로 실온에서 0.5시간 동안 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중 2.5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 황색 고체를 디클로로메탄으로 세척하여 화합물 26을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (182 mg, 90%).

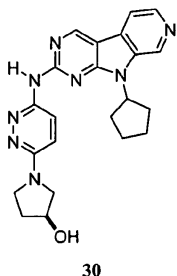
¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.05 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 10Hz), 5.32(1H, p, J = 10 Hz), 5.00 (1H, d, J = 5 Hz), 4.43 (1H, br s), 3.58 – 3.51 (3H, m), 3.40 (1H, m), 2.37 – 2.30 (2H, m), 2.09 – 2.02 (5H, m), 1.95 (1H, m), 1.74 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 417.3, 계산치 417.2.

[0353]

[0354]

실시예 19



[0355]

[0356]

(S)-9-시클로헥실-N-(6-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0357]

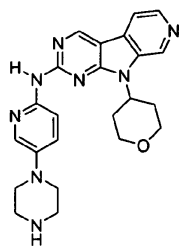
화합물 30을 실시예 18에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.05 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 10Hz), 5.32(1H, p, J = 10 Hz), 5.00 (1H, d, J = 5 Hz), 4.43 (1H, br s), 3.58 – 3.51 (3H, m), 3.40 (1H, m), 2.37 – 2.30 (2H, m), 2.09 – 2.02 (5H, m), 1.95 (1H, m), 1.74 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 417.3, 계산치 417.2.

[0358]

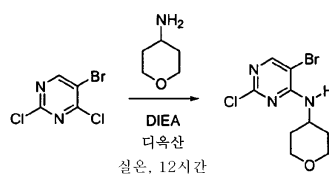
[0359] 실시예 20



31

[0360]

[0361] (5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-[9-(테트라히드로-피란-4-일)-9H-피리도[4',3',4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-아민

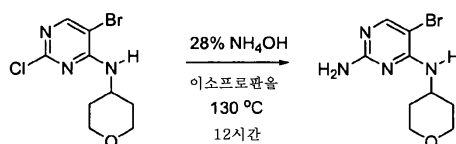


32

[0362]

[0363] (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-(테트라히드로-피란-4-일)-아민 (32): 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (5.0 g, 21.9 mmol), 테트라히드로-2H-피란-4-아민 (2.22 g, 21.9 mmol) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (4.25 g, 32.9 mmol)을 디옥산 (50 mL) 중에 용해하고, 상기 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트를 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-(테트라히드로-피란-4-일)-아민 (32)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (6.75 g, 99%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.04 (1 H, s), 4.14-4.21 (1 H, m), 3.89 (2 H, dd, J = 11.4, 4.3 Hz), 3.43 (2 H, td, J = 11.9, 2.0 Hz), 1.80 (2 H, ddd, J = 12.6, 4.2, 1.8 Hz), 1.63 (2 H, qd, J = 12.2, 4.5, Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 292.0, 계산치 292.



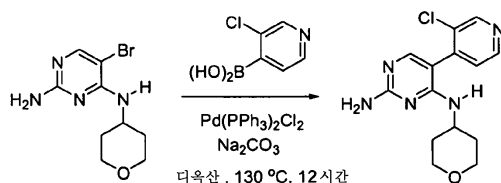
32

33

[0364]

[0365] 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-피란-4-일)-피리미딘-2,4-디아민 (33): 이소프로필 알콜 (40 mL) 중 화합물 32 (6.60 g, 23 mmol)의 현탁액에 암모니아 (수성 28%, 80 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 압력 용기에서 14시간 동안 130°C로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이 혼합물에 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜서 화합물 33을 수득하였다 (4.75 g, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.79 (1 H, s), 4.24 (1 H, m), 3.99-4.02 (2 H, dd, J = 11.0, 2.2 Hz), 3.52 (2 H, td, J = 11.9, 2.0 Hz), 1.92-1.96 (2 H, m), 1.69 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 273, 계산치 273.0



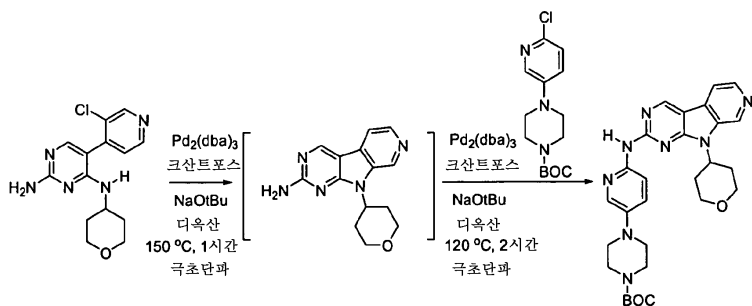
33

34

[0366]

[0367] 5-(3-클로로-피리딘-4-일)-N⁴-(테트라히드로-피란-4-일)-피리미딘-2,4-디아민 (34): 디옥산 (44 mL) 중 화합물 33 (2.03 g, 7.43 mmol), 3-클로로피리딘-4-일보론산 (3.51 g, 22.3 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.522 g, 0.743

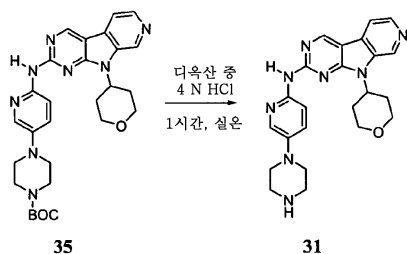
mmol)의 혼합물을 압력 용기에서 20분 동안 N₂로 퍼징하고, 이 혼합물에 수성 Na₂CO₃ (1 M, 22 mL)을 시린지로 첨가하였다. 상기 반응물을 20분 더 N₂로 추가로 퍼징한 후에 12시간 동안 130℃로 가열하였다. 상기 반응물에 DCM을 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜서 화합물 34를 수득하였고 (2.07 g, 조, 98%), 이것을 추가의 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 306.1, 계산치 306.1.



34

35

4-{6-[9-(테트라히드로-피란-4-일)-9H-피리도[4',3',4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노]-피리딘-3-일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (35): 디옥산 (4 mL) 중 화합물 34 (150 mg, 491 μmol), Pd₂(dba)₃ (22.5 mg, 24.5 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (28.4 mg, 49.1 μmol) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (118 mg, 1226 μmol)를 20분 동안 N₂로 퍼징하였다. 상기 반응물을 극초단파로 1시간 동안 최대 150℃로 가열하였다. 이어서, 디옥산 (1 mL) 중 화합물 5 (146 mg, 491 μmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 첨가하고, 상기 반응물을 20분 더 N₂로 퍼징하였다. 상기 반응물을 극초단파 조사하에 2시간 동안 120℃로 가열하였다. DCM을 상기 반응물에 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (DCM/메탄올)로 정제하여 화합물 35를 수득하였다 (102 mg). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 531.2, 계산치 531.3.



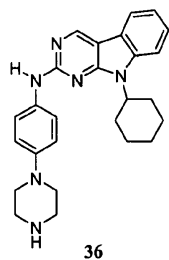
35

31

(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-[9-(테트라히드로-피란-4-일)-9H-피리도[4',3',4,5]피콜로-[2,3-d]피리미딘-2-일]-아민 (31): 화합물 35 (100 mg)를 디옥산 중 4 N HCl 5 mL로 1시간 동안 처리하였다. 생성물은 디옥산 중에 가용성이 아니었고, 이것을 수집한 후에 에틸 아세테이트 및 소량의 메탄올로 세척하여 화합물 31을 그의 HCl 염으로서 수득하였다 (20 mg, 25%).

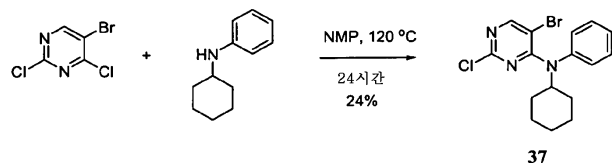
¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 9.37 (1 H, s), 8.27 (2 H, s), 8.14 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 7.80 (1 H, s), 5.20 (2 H, m), 4.10 (2 H, d, J=3.2 Hz), 3.71 (br s), 3.6 (2 H, m), 3.46 (4 H, s), 3.27 (4 H, s), 2.83 (2 H, dd, J=11.9, 3.8 Hz), 1.90 (2 H, d, J=10.5 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 431.2, 계산치 431.2



[0374]

[0375] (9-시클로헥실-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민



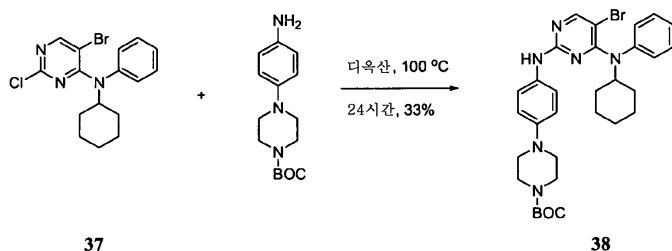
[0376]

[0377] (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-시클로헥실-페닐-아민 (37): 5-브로모-2,4-디클로로-피리미딘 (2.17 mL, 17.14 mmol) 및 시클로헥실-페닐-아민 (2.0 g, 11.43 mmol)을 N-메틸피롤리돈 (NMP) (25 mL) 중에 용해하고, 상기 반응물을 24시간 동안 120℃로 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하여 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 37을 황색 고체로서 수득하였다 (855 mg, 24%).

¹H NMR (500 MHz,

*DMSO-d*₆ δ ppm 8.27 (1 H, s), 7.41 (3 H, m), 7.21 (2 H, m), 4.62 (1 H, m), 1.93 (2 H, d, *J*=10 Hz),

1.75 (2 H, d, $J=10$ Hz), 1.58 (1 H, d, $J=10$ Hz), 1.34 (2 H, m), 1.15 (2 H, m), 0.91 (1 H, m).



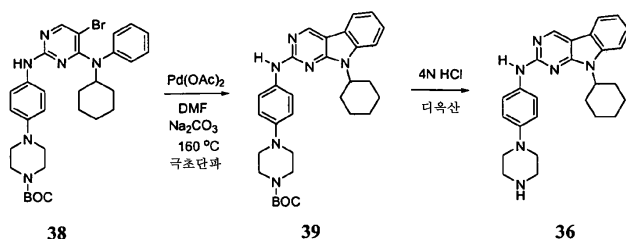
[0378]

[0379] 4-{4-[5-브로모-4-(시클로헥실-페닐-아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (38): 화합물 37 (0.42 g, 1.15 mmol) 및 4-(4-아미노-페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.64 g, 2.30 mmol)를 디옥산 (2 mL) 중에 용해하고, 상기 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 38을 황색 고체로서 수득하였다 (0.23 g, 33%).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.18 (1 H, s), 7.97 (1 H, s),

7.55 (2 H, d, $J=10$ Hz), 7.37 (2 H, m), 7.31 (1 H, m), 7.12 (2 H, m), 6.89 (2 H, d, $J=10$ Hz), 4.68 (1 H, m), 3.44 (4 H, m), 3.00 (4 H, m), 1.91 (2 H, d, $J=10$ Hz), 1.72 (2 H, d, $J=10$ Hz), 1.57 (1 H, d, $J=10$ Hz), 1.41 (9 H, s), 1.35 (2 H, m), 1.14 (2 H, m), 0.92 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실험치 609.2, 계산치 607.2/609.2.

[0380]



[0381]

[0382] (9-시클로헥실-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민 (36): DMF (2 mL) 중 화합물 38 (0.12 g, 0.20 mmol), Pd(OAc)₂ (27 mg, 0.041 mmol) 및 Na₂CO₃ (43 mg, 0.41 mmol)의 혼합물을 20분 동안 N₂로 퍼징하고, 상기 반응물을 밀폐된 튜브에서 4시간 동안 160℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켰다. 역상 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 39를 수득하였다 (LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 527.3, 계산치 527.3). 화합물 39를 디옥산 중 2 N HCl (2 mL)로 2시간 동안 실온에서 처리하였다. 디옥산의 제거 후에 화합물 36 (7 mg)을 HCl 염으로서 수득하였다.

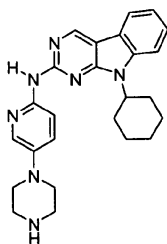
¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.81 (1 H, s), 8.00 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.66 (1 H, d, J=7.4 Hz), 7.51 (1 H, t, J=6.5 Hz), 7.43 (2 H, d, J=7.4 Hz), 7.32 (1 H, t, J=7.5 Hz), 7.09 (2 H, d, J=10 Hz), 4.60 (1 H, m), 3.40 (4 H, m), 3.33 (4 H, m), 2.39-2.48 (2 H, m), 1.80-1.89 (4 H, m), 1.70-1.73 (1 H, m), 1.41-1.51 (2 H, m), 1.19-1.27 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 427.3, 계산치 427.3.

[0383]

[0384]

실시예 22

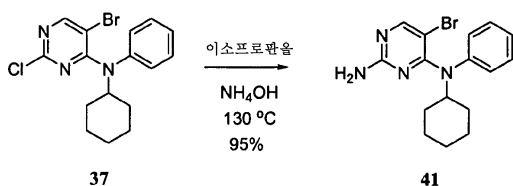


40

[0385]

[0386]

(9-시클로헥실-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민



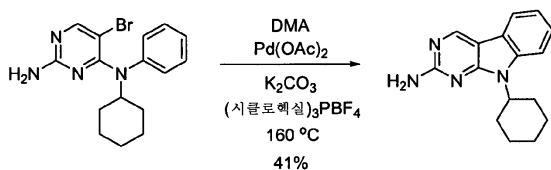
37

41

[0387]

[0388]

5-브로모-N⁴-시클로헥실-N⁴-페닐-피리미딘-2,4-디아민 (41): 화합물 41을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 348.3, 계산치 348.3.



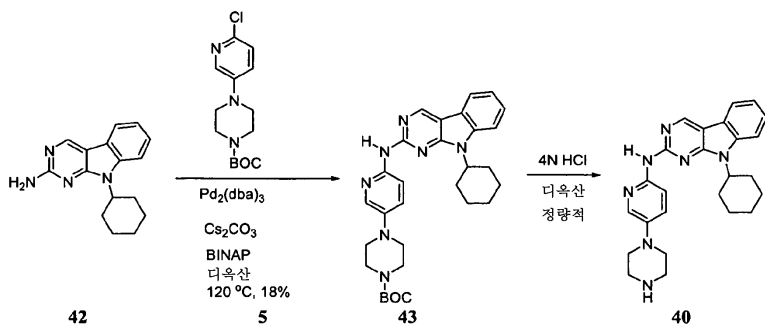
41

42

[0389]

[0390]

9-시클로헥실-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일아민 (42): DMA (3 mL) 중 화합물 41 (0.35 g, 0.99 mmol), Pd(OAc)₂ (33 mg, 0.15 mmol), (시클로헥실)₃PBF₄ (110 mg, 0.30 mmol) 및 K₂CO₃ (138 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 20분 동안 N₂로 퍼징한 후에 160℃에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 42를 황색 고체로서 수득하였다 (110 mg, 41%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 267.1, 계산치 267.2.

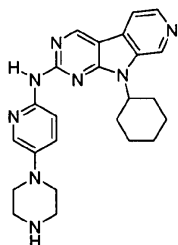


(9-시클로헥실-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민 (40): 디옥산 (3 mL) 중 화합물 42 (98 mg, 0.37 mmol), 화합물 5 (121 mg, 0.41 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0.018 mmol), BINAP (23 mg, 0.037 mmol) 및 Cs_2CO_3 (168 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 20분 동안 N_2 로 퍼징하였다. 상기 반응물을 120℃에서 14시간 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상기 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 화합물 43을 수득하였다 (34 mg, 18%). LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 528.3, 계산치 528.3.

이어서, 화합물 43을 디옥산 중 4 N HCl (5 mL)로 3시간 동안 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 40을 황색 고체 TFA 염으로서 수득하였다 (32 mg).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (1 H, s), 8.12 - 8.22 (2 H, m), 7.90 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.82 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.63 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.43 (1 H, t, $J=7.0$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=7.9$ Hz), 4.87 (1 H, s), 3.54 (4 H, s), 3.46 (4 H, s), 2.57 - 2.67 (2 H, m), 2.04 (2 H, d, $J=14.0$ Hz), 1.96 (2 H, d, $J=11.0$ Hz), 1.86 (1 H, d, $J=12.2$ Hz), 1.54 - 1.66 (2 H, m), 1.50 (1 H, d, $J=12.2$ Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 428.2, 계산치 428.3.

실시예 23



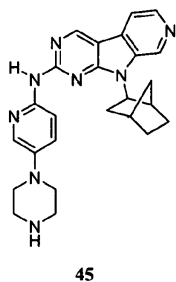
44

(9-시클로헥실-9H-피리도[4',3',4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

화합물 44를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.84 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 8.74 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 8.32 (1 H, d, $J=10.0$ Hz), 8.12 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.67 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 5.03 (1 H, m), 3.76-3.78 (2 H, m), 3.64 (4 H, m), 3.48 (4 H, m), 2.63-2.70 (2 H, m), 2.06-2.09 (4 H, d, $J=10.8$ Hz), 2.03 (2 H, m), 1.64 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 429.2, 계산치 429.2

[0400] 실시예 24



[0401]

[0402] (9-바이시클로[2.2.1]헵트-2-일-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

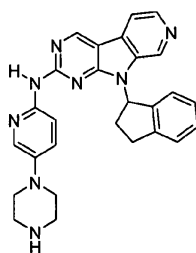
[0403] 화합물 45를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.41 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 8.96 (2 H, s), 8.63 (1 H, d, *J*=10 Hz), 8.14 (2 H, d, *J*=2.4 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=10 Hz), 4.78 (1 H, m), 3.42 (4 H, m), 3.28 (4 H, m), 2.90 (1 H, m), 2.83 (1 H, s), 2.58 (1 H, s), 2.25 (1 H, d, *J*=10 Hz), 2.02 (1 H, t, *J*=10 Hz), 1.60-1.65 (3 H, m), 1.35 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 441.2, 계산치 441.2.

[0404]

[0405] 실시예 25



[0406]

[0407] (9-인단-1-일-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

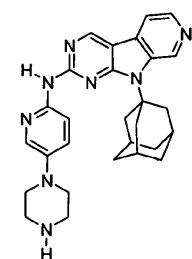
[0408] 화합물 46을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.63 (1 H, s), 8.58-8.63 (2 H, dd, *J*=5.8, 21.1 Hz), 8.07 (1 H, d, *J*=2.7 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.72 (1 H, s), 7.57 (1 H, d, *J*=5.0 Hz), 7.43 (1 H, t, *J*=5.0 Hz), 7.22 (1 H, t, *J*=5.0 Hz), 7.02 (1 H, d, *J*=5.0 Hz), 6.90 (1 H, t, *J*=5.0 Hz), 4.85 (1 H, m), 3.52 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 3.40 (1 H, m), 3.26 (1 H, m), 2.89 (1 H, m), 2.64 (1 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 463.1, 계산치 463.2.

[0409]

[0410] 실시예 26



[0411]

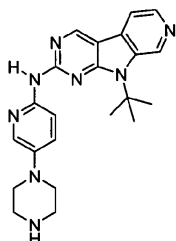
[0412] (9-아다만탄-1-일-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0413] 화합물 47을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.60 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.56 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.12 (1 H, t, J=2.5 Hz), 7.95 (1 H, m), 3.52 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.95 (6 H, d, J=2.5 Hz), 2.38 (3 H, s), 2.04 (1 H, s), 2.01 (2 H, s), 1.94 (2 H, s), 1.91 (1 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1 실측치 481.3

[0414]

[0415] 실시예 27



48

[0416]

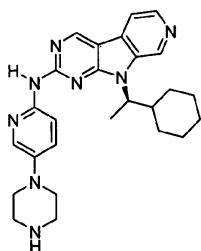
[0417] (9-tert-부틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0418] 화합물 48을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.85 (1 H, s), 9.60 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.71 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.33 (1 H, m), 8.11 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.69 (1 H, d, J=9.5 Hz), 3.61 (4 H, m), 3.48 (4 H, m), 2.17 (9 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 403.3, 계산치 403.2.

[0419]

[0420] 실시예 28



49

[0421]

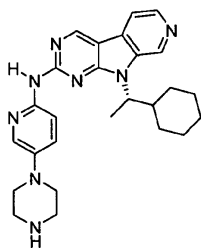
[0422] (R)-[9-(1-시클로헥실-에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0423] 화합물 49를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.68 (1 H, s), 9.43 (1 H, s), 8.69 (2 H, dd, J = 7.3, 10.5 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 4.93 (1 H, m), 3.57 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.18 (1 H, d, J = 10.1 Hz), 1.92 (1 H, d, J = 10.1 Hz), 1.82 (3 H, d, J = 7.1 Hz), 1.69 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 1.59 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 1.40 (1 H, m), 1.23 (2 H, m), 1.10 (2 H, m), 0.96 (1 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 457.3, 계산치 457.3.

[0424]

[0425] 실시예 29



50

[0426]

[0427] (S)-[9-(1-시클로헥실-에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

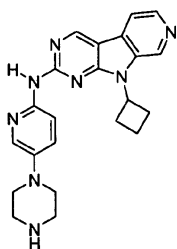
[0428] 화합물 50을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.68 (1 H, s), 9.43 (1 H, s), 8.69 (2 H, dd, *J*=7.3, 10.5 Hz), 8.12 (1 H, s), 8.10 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, *J*=8.5 Hz), 4.93 (1 H, m), 3.57 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.18 (1 H, d, *J*=10.1 Hz), 1.92 (1 H, d, *J*=10.1 Hz), 1.82 (3 H, d, *J*=7.1 Hz), 1.69 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 1.59 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 1.40 (1 H, m), 1.23 (2 H, m), 1.10 (2 H, m), 0.96 (1 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 457.3, 계산치 457.3.

[0429]

[0430] 실시예 30



51

[0431]

[0432] (9-시클로부틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

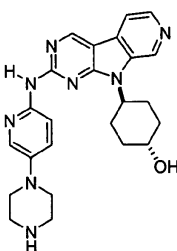
[0433] 화합물 51을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.68 (1 H, s), 9.40 (1 H, s), 8.67 - 8.72 (2 H, dd, *J* = 5.0, 15 Hz), 8.13 (1 H, dd, *J* = 2.3, 10 Hz), 8.10 (1 H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.83 (1 H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.52 (1 H, m), 3.58 (4 H, m), 3.48 (4 H, m), 3.29 (2 H, m), 2.69 (2 H, m), 2.13 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 401.2, 계산치 401.2.

[0434]

[0435] 실시예 31



52

[0436]

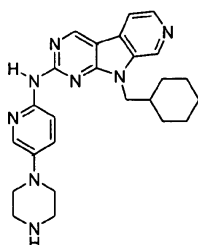
[0437] 4-[2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-9-일]-트랜스-시클로헥산올

[0438] 화합물 52를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.62 (1 H, s), 9.42 (1 H, s), 8.64 (2 H, s), 8.11 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 8.02 (1 H, d, J = 10.0 Hz), 7.87 (1 H, d, J=10.0 Hz), 4.98 (1 H, m), 3.89 (1 H, m), 3.55 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.77 (2 H, m), 2.21 (1 H, d, J = 15 Hz), 2.05 (2 H, m), 1.86 (1 H, m), 1.65 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 445.1, 계산치 445.2.

[0439]

[0440] 실시예 32



[0441] 53

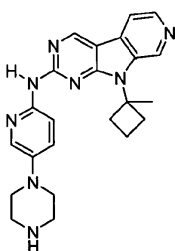
[0442] (9-시클로헥실메틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0443] 화합물 53을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (1 H, s), 9.60 (1 H, s), 9.56 (2 H, s), 8.75 (2 H, s), 8.14 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 7.96 (1 H, s), 4.41 (2 H, d, J = 5.0 Hz), 3.48 (4 H, s), 3.26 (4 H, s), 2.08 (1 H, s), 1.57-1.67 (5 H, m), 1.13 (5 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 443.2, 계산치 443.3.

[0444]

[0445] 실시예 33



[0446] 54

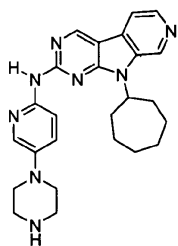
[0447] [9-(1-메틸-시클로부틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일]-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0448] 화합물 54를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.66 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.71 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.67 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.14 (1 H, dd, J=2.5, 10 Hz), 8.10 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.80 (1 H, d, J=10 Hz), 3.56 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 3.09 (2 H, q, J=5.0 Hz), 2.86 (2 H, t, J=2.5 Hz), 2.25 (1 H, m), 2.11 (1 H, m), 1.91 (3 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 415.1, 계산치 415.2.

[0449]

[0450] 실시예 34



[0451] 55

[0452] (9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

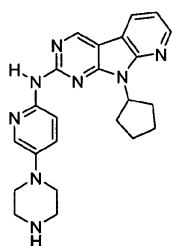
[0453] 화합물 55를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 9.42 (2 H, s), 8.72 (2 H, s), 8.14 (1 H, s), 8.08 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 5.05 (1 H, m), 3.47 (4 H, s), 3.27 (4 H, s), 2.58 (1 H, m), 1.88 (1 H, m), 1.67-1.77 (10 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 443.2, 계산치 443.3.

[0454]

[0455] 실시예 35



[0456] 56

[0457] (9-시클로펜틸-9H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

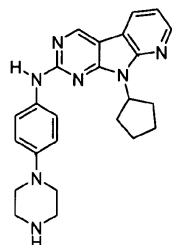
[0458] 화합물 56을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.27 (1 H, s), 8.60 (1 H, dd, J = 2.5 5.0 Hz), 8.55 (1 H, dd, J = 2.5, 5.0 Hz), 8.10 (1 H, d, J = 5.0 Hz), 8.00 (1 H, dd, J = 5.0, 10.0 Hz), 7.45 (2 H, m), 5.63 (1 H, q, J = 10 Hz), 3.53 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.62 (2 H, m), 2.23 (2 H, m), 2.15 (2 H, m), 1.87 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 415.1, 계산치 415.2.

[0459]

[0460] 실시예 36



[0461] 57

[0462] (9-시클로펜틸-9H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민

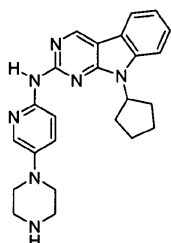
[0463] 화합물 57을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 8.99 (1 H, s), 8.49 (1 H, dd, J = 2.5, 5.0 Hz), 8.40 (1 H, dd, J = 2.5, 5.0 Hz), 7.59 (2 H, d, J = 10 Hz), 7.38 (1 H, dd, J = 5.0, 7.5 Hz), 7.14 (2 H, d, J = 10.0 Hz), 5.53 (1 H, m), 3.44 (8 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.06 (4 H, m), 1.77 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 414.2, 계산치 414.2

[0464]

[0465] 실시예 37



58

[0466]

[0467] (9-시클로헥틸-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

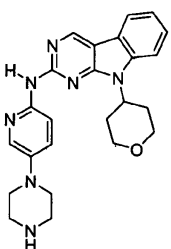
[0468] 화합물 58을 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 7.82 (1 H, s), 6.80 (2 H, d, J=6.1 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.34 (1 H, d, J=8.5 Hz), 6.24 (1 H, t, J=7.3 Hz), 5.99 - 6.08 (2 H, m), 4.02 - 4.11 (1 H, m), 2.21 (4 H, m), 2.12 (4 H, m), 1.10 (2 H, s), 0.83 (4 H, s), 0.55 (2 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 414.2, 계산치 414.2

[0469]

[0470] 실시예 38



59

[0471]

[0472] (5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-[9-(테트라히드로-피란-4-일)-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일]-아민

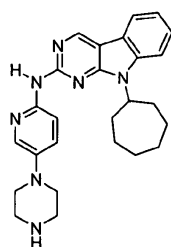
[0473] 화합물 59를 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 7.93 (1 H, s), 6.91 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 6.86 (1 H, s), 6.65 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 6.56 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 6.36 (1 H, t, J = 7.9 Hz), 6.16 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 6.07 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 3.79 (1H, m), 2.91 (2 H, dd, J = 4.3, 11.6 Hz), 2.45 (2 H, m), 2.25 (4 H, m), 2.17 (4 H, s), 1.71 (2 H, dd, J = 12.5, 4.6 Hz), 0.60 (2 H, d, J = 9.8 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 430.1, 계산치 430.2.

[0474]

[0475] 실시예 39



60

[0476]

[0477] (9-시클로헥틸-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

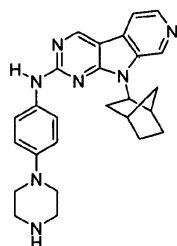
[0478] 화합물 60을 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 7.40 (1 H, s), 6.43 (1 H, d, J = 7.3 Hz), 6.38 (1 H, d, J = 3.1 Hz), 6.12 (1 H, dd, J = 9.5, 2.7 Hz), 6.04 (1 H, d, J = 7.9 Hz), 5.89 (1 H, t, J = 10 Hz), 5.69 (1 H, t, J = 10 Hz), 5.50 (1 H, d, J = 10 Hz), 3.36 (1 H, m), 1.76 (4 H, m), 1.70 (4 H, m), 0.86 (2 H, m), 0.23-0.31 (4 H, m), 0.02-0.10 (6 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 442.3, 계산치 442.3.

[0479]

[0480] 실시예 40



61

[0481]

[0482] (9-바이시클로[2.2.1]헵트-2-일-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민

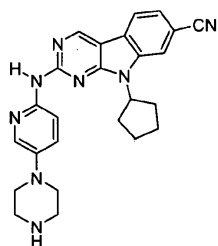
[0483] 화합물 61을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.37 (1 H, s), 9.10 (1 H, s), 8.50 (2 H, dd, J = 5, 15 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 10 Hz), 7.11 (2 H, d, J = 10 Hz), 4.72 (1 H, m), 3.44 (8 H, m), 2.96 (1 H, d, J = 10 Hz), 2.92 (1 H, d, J = 2.5 Hz), 2.58 (1 H, s), 2.33 (1 H, d, J = 10 Hz), 2.08 (1 H, dd, J = 5, 15 Hz), 1.75 (2 H, m), 1.59 (1 H, t, J = 10 Hz), 1.44 (12 H, t, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 440.2, 계산치 440.3.

[0484]

[0485] 실시예 41



62

[0486]

[0487] 9-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-9H-피리미도[4,5-b]인돌-7-카르보니트릴

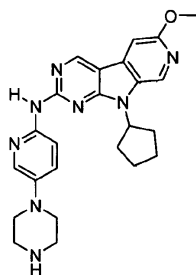
[0488] 화합물 62를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.33 (1 H, s), 8.34 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J = 2.9 Hz), 8.01 (1 H, dd, J = 9.4, 2.8 Hz), 7.71 - 7.73 (1 H, d, J = 10 Hz), 7.63 (1 H, d, J = 9.3 Hz), 5.39 (1 H, m), 3.54 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.20 (4 H, m), 1.91 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 439.1, 계산치 439.2.

[0489]

[0490] 실시예 42



63

[0491]

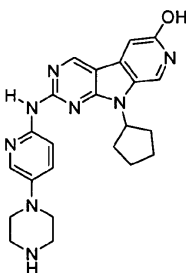
[0492] (9-시클로펜틸-6-메톡시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민

[0493] 화합물 63을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 65를 통해 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.36 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.18 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 8.07 (1 H, dd, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, J = 9.3 Hz), 5.50 (1 H, m), 4.11 (3 H, s), 3.62 (4 H, m), 3.54 (4 H, m), 2.49-2.53 (2 H, m), 2.22 - 2.32 (4 H, m), 1.93 - 2.02 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 445.2, 계산치 445.2.

[0494]

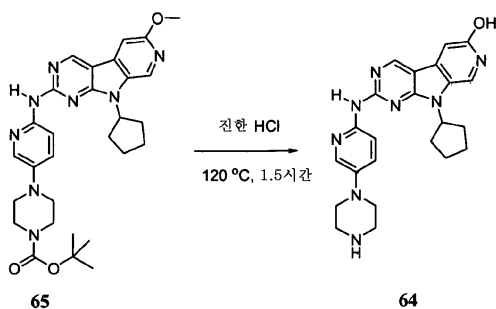
[0495] 실시예 43



64

[0496]

[0497] 9-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-6-올



65

64

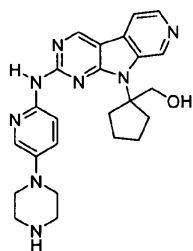
[0498]

[0499] 9-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-6-올 (64): 화합물 65 (366 mg) 및 진한 HCl (8 mL)의 혼합물을 극초단파 반응기에서 1.5시간 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 64를 황색 고체로서 수득하였다 (21%).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.15 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.99 (1 H, dd, J=9.3, 2.9 Hz), 7.91 (1 H, s), 7.48 (1 H, d, J=9.3 Hz), 7.26 (1 H, s), 5.18 (1 H, s), 3.54 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.35-2.37 (2 H, m), 2.11-2.16 (4 H, m), 1.86 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 431.2, 계산치 431.2.

[0500]

[0501] 실시예 44



66

[0502]

[0503] {1-[2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-9-일]-시클로펜틸}-메탄올

[0504] 화합물 66을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

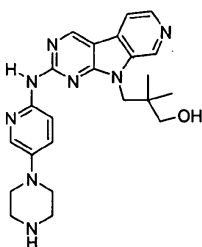
¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.67 (1 H, s), 9.36 (1 H, s), 8.70 (1 H, d, J = 6.1 Hz), 8.62 (1 H, d, J = 6.1 Hz), 8.10 (1 H, d, J = 10 Hz), 8.08 (1 H, d, J = 2.7 Hz), 7.80 (1 H, d, J = 10 Hz), 3.99 (2 H, s), 3.55-3.57 (4 H, m), 3.46-3.48 (4 H, m), 3.07-3.11 (2 H, m), 2.60-2.66 (2 H, m), 1.97-2.01 (2 H, m), 1.89-1.92 (2 H, m)

ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 445.1, 계산치 445.2.

[0505]

[0506] 실시예 45



67

[0507]

[0508] 2,2-디메틸-3-[2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-9-일]-프로판-1-올

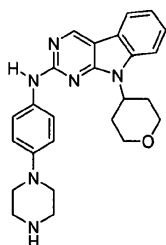
[0509] 화합물 67을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.66 (1 H, s), 9.52 (1 H, s), 8.68 (2 H, s), 8.14-8.17 (1 H, dd, J = 9.5, 2.9 Hz), 8.04 (1 H, d, J = 2.9 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 9.5 Hz), 4.58 (2 H, s), 3.58 (4 H, m), 3.48 (4 H, m), 3.36 (2 H, s), 1.11 (6 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 433.1, 계산치 433.2.

[0510]

[0511] 실시예 46



68

[0512]

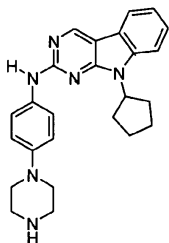
[0513] (4-피페라진-1-일-페닐)-[9-(테트라히드로-피란-4-일)-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일]-아민

[0514] 화합물 68을 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (1 H, s), 6.55 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 6.25 (1 H, d, J = 9.2 Hz), 6.09 (3 H, m), 5.89 (1 H, t, J = 9.2 Hz), 5.64 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 3.44 (1 H, m), 2.63 (2 H, dd, J = 5, 10 Hz), 2.16 (2 H, t, J = 10 Hz), 1.94 (4 H, m), 1.89 (4 H, m), 1.42 (2 H, td, J = 5, 15 Hz), 0.35 (2 H, dd, J = 10, 2.5 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2, 계산치 429.2.

[0515]

[0516] 실시예 47



69

[0517]

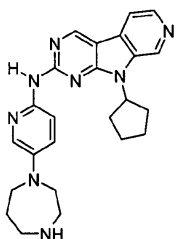
[0518] (9-시클로펜틸-9H-피리미도[4,5-b]인돌-2-일)-(4-피페라진-1-일-페닐)-아민

[0519] 화합물 69를 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 9.22 (1 H, s), 8.16 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1 H, d, J = 8.3 Hz), 7.54 - 7.57 (3 H, m), 7.39 (1 H, t, J = 7.5 Hz), 7.09 (2 H, d, J = 9.0 Hz), 5.24 (1 H, m), 3.72 (4 H, m), 3.50 (4 H, m), 2.32 (2 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.71 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 413.2, 계산치 413.2.

[0520]

[0521] 실시예 48



70

[0522]

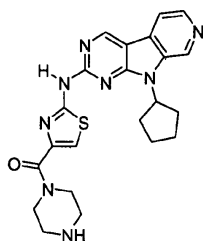
[0523] 9-시클로펜틸-N-(5-(1,4-디아제판-1-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0524] 화합물 70을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (1H, br s), 9.56 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.83 (2H, br s), 8.67 (1H, d, J = 6.3Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.9Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.4Hz), 7.55 (1H, br s), 5.36 (1H, p, J = 8.7Hz), 3.76 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.30 (2H, br s), 3.19 (2H, br s), 2.41 (2H, m), 2.09 (6H, m), 1.75 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2

[0525]

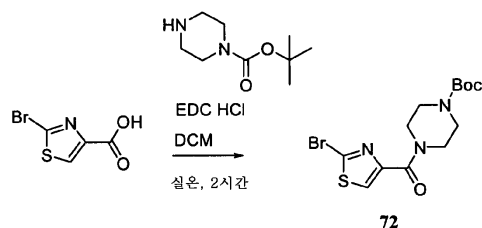
[0526] 실시예 49



71

[0527]

[0528] 9-시클로펜틸-N-(4-(1-피페라지닐카르보닐)-1,3-티아졸-2-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

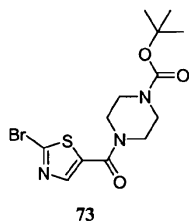


[0529]

[0530] 1,1-디메틸에틸 4-((2-브로모-1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-1-피페라진카르복실레이트 (72): 2-브로모티아졸-4-카르복실산 (1.31 g, 6.3 mmol)을 DCM (15 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 6.3 mmol)와 합한 후에 투명한 용액이 형성될 때까지 20℃에서 교반하였다. 이어서, N¹-((에틸이미노)메틸렌)-N³,N³-디메틸프로판-1,3-디아민 히드록로라이드 (1.2 g, 6.3 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 진공하에 농축시킨 후에 이것을 에틸 아세테이트를 사용하여 분별 깔때기로 옮겼다. 유기 층을 포화 NaHCO₃, 물, NH₄Cl 및 이후에는 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시킨 후, 이것을 진공하에 농축시켜서 화합물 72를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (2.2 g, 91%).

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (1H, s), 3.61 (4H, m), 3.38 (4H, m), 1.42 (9H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1-C₃H₉: 실측치 320.0.

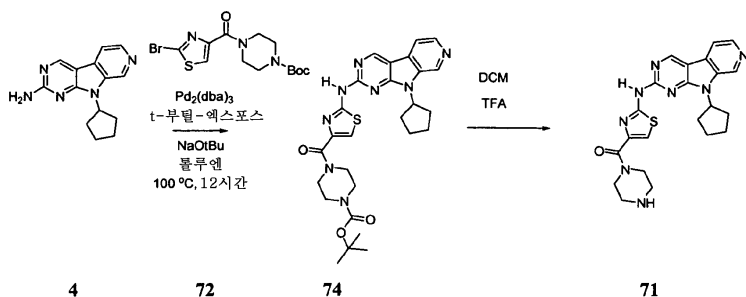


[0531]

[0532] 1,1-디메틸에틸 4-((2-브로모-1,3-티아졸-5-일)카르보닐)-1-피페라진카르복실레이트

[0533] 화합물 73을 실시예 49에서 화합물 72에 대해 기재한 방법에 따라 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (1H, s), 3.62 (4H, m), 3.42 (4H, m), 1.43 (9H, s) ppm.



[0534]

[0535] 1,1-디메틸에틸 4-((2-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1,3-티아졸-4-일)카르보닐)-1-피페라진카르복실레이트 (74): 화합물 4 (0.075 g, 0.30 mmol)를 톨루엔 (2 mL) 중 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.085 g, 0.89 mmol) 및 화합물 72 (0.14 g, 0.38 mmol)와 합하였다. 상기 혼합물을 상기 용액에 약 2분 동안 질소를 버블링하여 탈기시킨 후에 Pd₂(dba)₃ (0.014 g, 0.015 mmol) 및 t-부틸-엑스포스(XPhos) (0.025 g, 0.059 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 밤새 60℃에서 가열하였다. 추가의 화합물 72 (0.28 g, 0.76 mmol), Pd₂(dba)₃ (25 mg), t-부틸-엑스포스 (54 mg) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.085 g, 0.89 mmol)를 상기 반응물에 첨가하고, 이것을 밤새 100℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 20℃로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 및 물을 사용하여 분별 깔때기에 부었다. 층들을 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 분획물을 MgSO₄에서 건조시키고 농축시켰다. 생성물을 DCM→6% 메탄올/0.3% NH₄OH/DCM의 구배로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 74를 갈색 필름으로서 수득

하였다 (95 mg). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 549.3.

[0536]

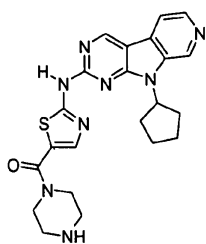
9-시클로헥틸-N-(4-(1-피페라지닐카르보닐)-1,3-티아졸-2-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로-[2,3-d]피리미딘-2-아민 (71): 화합물 74를 DCM (5 mL) 및 TFA (1.5 mL) 중에 용해하고, 2.5시간 동안 20℃에서 교반하였다. 상기 반응물을 진공하에 농축시키고, 10% MeCN/물/0.1% TFA→50% MeCN/물/0.1% TFA의 구배로 용출시키는 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 71을 황색 고체로서 수득하였다 (23 mg).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.63 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.63 (1H, d, J = 6.4Hz), 7.84 (1H, s), 5.56 (1H, p, J = 8.1), 4.00-4.29 (4H, br s), 3.39 (4H, t, J = 5.3Hz), 2.63 (2H, m), 2.25 (4H, m), 1.98 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 449.2.

[0537]

[0538]

실시예 50



75

[0539]

[0540]

9-시클로헥틸-N-(5-(1-피페라지닐카르보닐)-1,3-티아졸-2-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0541]

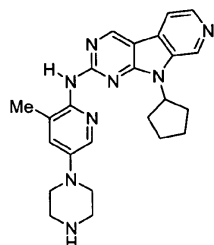
화합물 75를 실시예 49에 기재한 방법에 따라 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.63 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.62 (1H, d, J = 6.1Hz), 7.93 (1H, s), 5.52 (1H, p, J = 9.3Hz), 4.10 (4H, t, J = 5.1Hz), 3.39 (4H, t, J = 5.1Hz), 2.70 (2H, m), 2.28 (4H, m), 1.95 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 449.2.

[0542]

[0543]

실시예 51

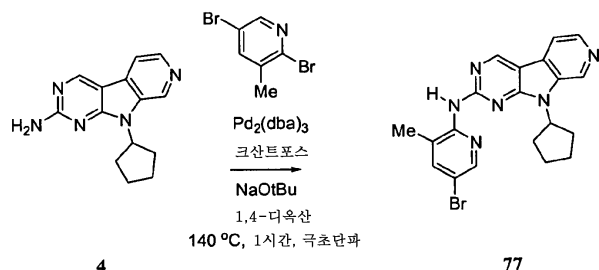


76

[0544]

[0545]

9-시클로헥틸-N-(3-메틸-5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



4

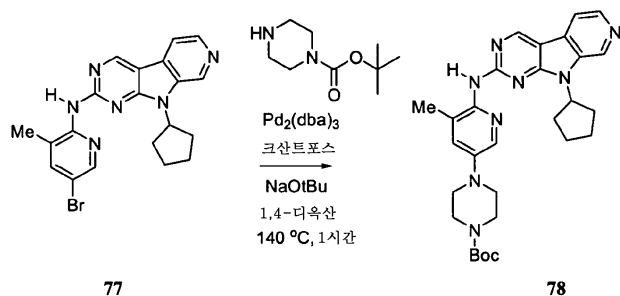
77

[0546]

[0547]

N-(5-브로모-3-메틸-2-피리디닐)-9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (77): 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.142 g, 1.48 mmol)를 1,4-디옥산 (3 mL) 중 화합물 4 (0.125 g, 0.493 mmol) 및 2,5-디브로모-3-메틸피리딘 (0.149 g, 0.592 mmol)과 합하였다. 상기 반응 혼합물을 상기 용액에 질소를 약 1분 동안 버블링하여 탈기시킨 후에 K₃PO₄ (0.0428 g, 0.0740 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.0339 g, 0.0370 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 극초단파 조사를 이용하여 1시간 동안 140℃로 가열하였다. 상기 반응 혼

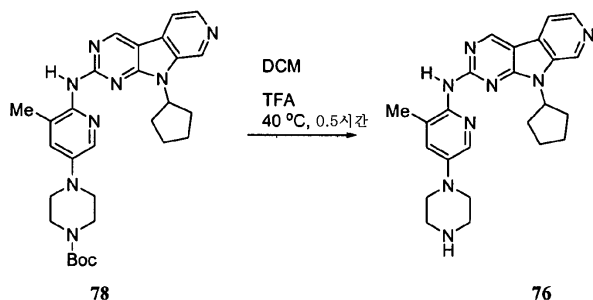
합물을 포화 NH_4Cl 에 붓고, 10% 이소프로판올/DCM으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. DCM→5% 메탄올/DCM의 구배로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 77을 황색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 71%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 423.1.



[0548]

[0549]

1,1-디메틸에틸 4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-메틸-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (78): 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.100 g, 1.06 mmol)를 1,4-디옥산 (3 mL) 중 화합물 77 (0.150 g, 0.354 mmol) 및 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (0.099 g, 0.532 mmol)와 합하였다. 상기 용액에 1분 동안 질소를 버블링한 후에 크산트포스 (0.031 g, 0.053 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.024 g, 0.026 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 극초단파 조사를 이용하여 1시간 동안 140℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 에 붓고, 10% 이소프로판올/DCM으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 DCM→7% 메탄올/DCM의 구배로 용출시키는 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 78을 갈색 오일로서 수득하였다 (100 mg). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 529.3.



[0550]

[0551]

9-시클로펜틸-N-(3-메틸-5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (76): 화합물 78 (0.100 g, 0.189 mmol)을 DCM (3 mL) 중에 용해한 후에 TFA (1 mL) 중에 용해하고, 40℃의 수조에서 30분 동안 교반하였다. 진공하에 농축시켜 황색빛 오일을 수득하였고, 이것을 물 중에 부분적으로 용해한 후에 여과하였다. 여액을 5% MeCN/물/0.1% TFA→30% MeCN/물/0.1% TFA의 구배로 용출시키는 정제용 RP-HPLC로 정제하여 화합물 76을 황색 고체로서 수득하였다 (33 mg).

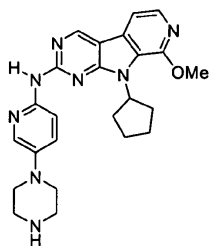
^1H NMR (500 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.95 (2H, br s), 8.65 (1H, d, J = 6.2Hz), 8.55 (1H, d, J = 6.1Hz), 8.12 (1H, d, J = 3.0), 7.58 (1H, d, J = 2.4Hz), 5.25 (1H, p, J = 8.3Hz), 3.46 (4H, t, J = 5.4Hz), 3.30 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.18 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.55 (2H, m) ppm;

LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2.

[0552]

[0553] 실시예 52



79

[0554]

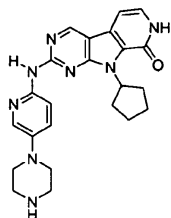
[0555] 9-시클로펜틸-8-(메틸옥시)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0556] 화합물 79를 화합물 82 및 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (1 H, s), 8.24(1 H, d), 8.02 (1 H, d), 7.98 (1 H, d), 7.63 (1 H, d), 7.56 (1 H, m), 5.90 (1 H, b), 4.15 (3 H, s), 3.20 (4 H, m), 3.06 (4 H, m), 2.50-2.60 (2 H, b), 2.09-2.11 (4 H, b), 1.80 (2 H, b) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 445.1, 계산치 445.2.

[0557]

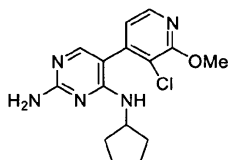
[0558] 실시예 53



80

[0559]

[0560] 9-시클로펜틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-7,9-디히드로-8H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-온

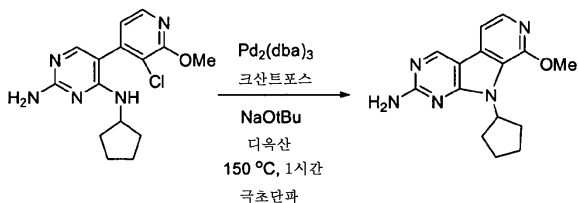


81

[0561]

[0562] 5-(3-클로로-2-(메틸옥시)-4-피리디닐)-N⁴-시클로펜틸-2,4-피리미딘디아민

[0563] 화합물 81을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 320.0, 계산치 320.1.



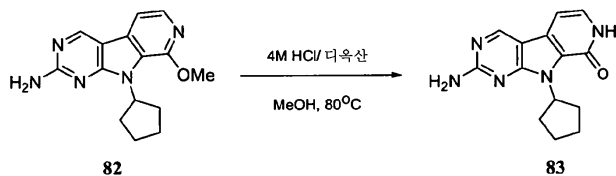
81

82

[0564]

[0565] 9-시클로펜틸-8-(메틸옥시)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (82): 디옥산 (20 mL) 중 Pd₂(dba)₃ (0.60 g, 0.65 mmol), 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.9 g, 20 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.75 g, 1.3 mmol) 및 화합물 81 (2.08 g, 6.5 mmol)의 용액을 20분 동안 N₂로 퍼징하였다. 상기 반응 혼합물을 150℃에서 1시간 동안 극초단파 조사하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농

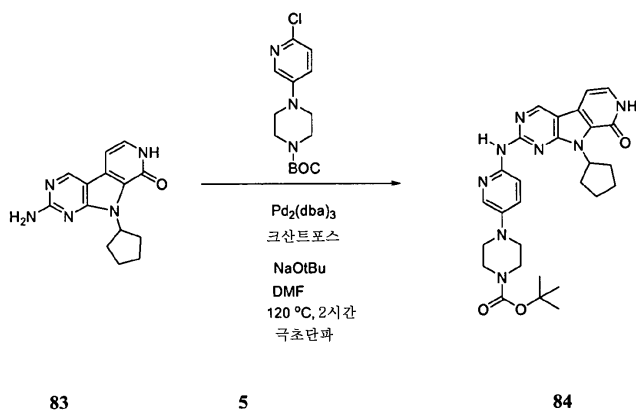
축시키고, 잔류물을 DCM으로 회석하였다. 생성된 용액을 염수로 세척하여 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% 메탄올/DCM/1% NH₄OH)로 정제하여 화합물 82를 황색 고체로서 수득하였다 (1.8 g, 98%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 284.1, 계산치 284.1.



[0566]

[0567]

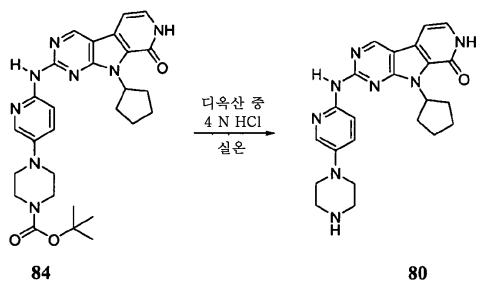
2-아미노-9-시클로펜틸-7,9-디히드로-8H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-온 (83): 디옥산 중 4 M HCl (60 mL) 및 메탄올 (6 mL) 중 화합물 82 (1.80 g, 6.35 mmol)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 고체를 여과로 수집하여 얻은 황색 고체를 HCl 염으로서 수득하였고, 이후에 이것을 물 중에 용해하고 고체 중 탄산나트륨 첨가로 pH 5 내지 6으로 염기성화하였다. 침전물을 여과로 수집하여 화합물 83을 백색 고체로서 수득하였다 (0.715 g, 42%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 270.1, 계산치 270.1.



[0568]

[0569]

1,1-디메틸에틸 4-(6-((9-시클로펜틸-8-옥소-8,9-디히드로-7H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카복실레이트 (84): 화합물 84를 실시예 1과 유사하게 하여 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 531.2, 계산치 531.3.



[0570]

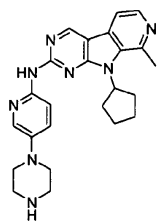
[0571]

9-시클로펜틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-7,9-디히드로-8H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-온 (80): 화합물 80을 실시예 1에 기재한 방법에 따라 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.31 (1 H, s), 8.03 (1 H, d), 8.01 (1 H, d), 7.75 (1 H, d), 7.35 (1 H, d), 7.16 (1 H, m), 6.25 (1 H, b), 3.52 (4 H, m), 3.47 (4 H, m), 2.50-2.60 (2 H, b), 2.09-2.25 (4 H, b), 1.75 (2 H, b) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 431.2, 계산치 431.2

[0572]

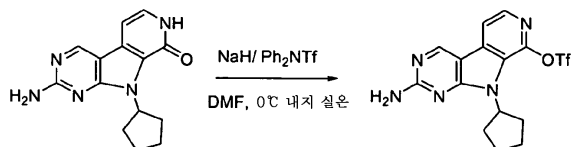
[0573] 실시예 54



85

[0574]

[0575] 9-시클로펜틸-8-메틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

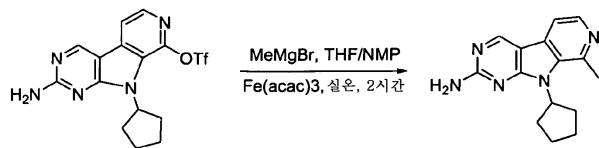


83

86

[0576]

[0577] 2-아미노-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-일 트리플루오로메탄술포네이트 (86): 수산화나트륨 (오일 중 60%, 16 mg)을 DMF (2 mL) 중 화합물 83 (0.100 g, 0.371 mmol)의 용액에 첨가하고, 0°C에서 30분 동안 교반한 후에 DMF (1 mL) 중 N-페닐-비스(트리플루오로메탄술포닐이미드) (0.146 g, 0.408 mmol)를 0°C에서 적가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 DCM 중에 용해하였다. 생성된 유기 용액을 염수로 세척하여 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% 메탄올/DCM/1% NH₄OH)로 정제하여 화합물 86을 황색 고체로서 수득하였다 (0.102 g, 67%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 402.1, 계산치 402.1.

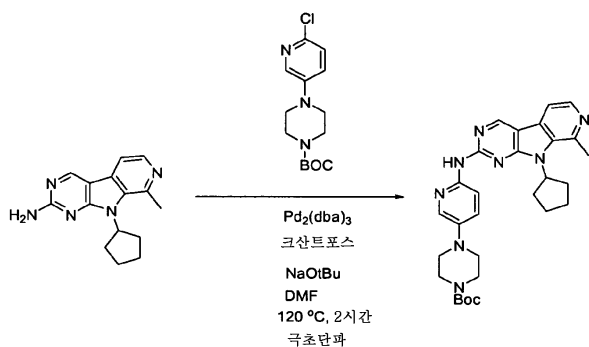


86

87

[0578]

[0579] 9-시클로펜틸-8-메틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (87): 화염-건조시킨 2구 플라스크에 아르곤하에서 화합물 86 (0.100 g, 0.25 mmol), 제2철 아세틸아세토네이트 (0.0044, 0.012 mmol), THF (2 mL) 및 N-메틸피롤리돈 (0.1 mL)을 충전하였다. 메틸마그네슘 브로마이드 (0.27 g, 2.2 mmol, 에테르 중 3 M)를 시린지를 통해 상기 생성된 적색 용액에 첨가하였다. 황색 침전물이 즉시 형성되었다. 상기 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 5% NaHCO₃으로 킨칭(quenching)시킨 후에 DCM으로 추출하였다. 생성된 유기 용액을 염수로 세척하여 건조시키고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (10% 메탄올/DCM/1% NH₄OH)로 정제하여 화합물 87을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.036 g, 54%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 268.1, 계산치 268.2.



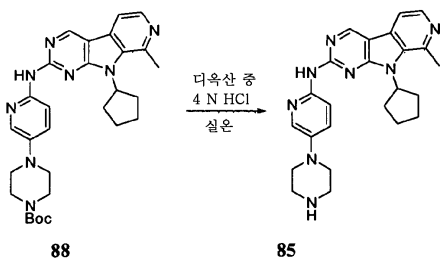
87

5

88

[0580]

[0581] 1,1-디메틸에틸 4-(6-((9-시클로펜틸-8-메틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (88): 화합물 88을 실시예 1에 기재한 방법에 따라 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 529.3, 계산치 529.3.



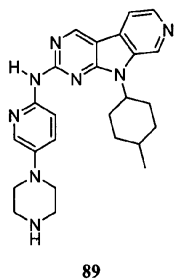
[0582]

[0583] 9-시클로펜틸-8-메틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (85): 화합물 85를 실시예 1에 기재한 방법에 따라 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (1 H, s), 8.36(1H,s), 8.29(2H, d), 8.01 (1 H, s), 7.62 (1 H, d), 7.28 (1 H, d), 5.36 (1 H, m), 3.09 (4 H, m), 3.02 (4 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.73-2.70 (2 H, m), 2.09-1.98 (4 H, m), 1.80 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2, 계산치 429.2.

[0584]

[0585] 실시예 55



[0586]

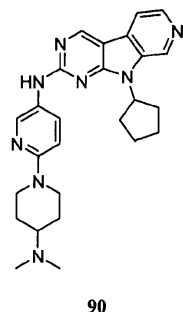
[0587] 9-(4-메틸시클로헥실)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0588] 화합물 89를 실시예 1에 기재한 방법에 따라 제조하였다.

1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (1 H, s), 8.97(1H,s), 8.39(1 H, d), 8.29(0.5H,d), 8.24 (0.5H, d), 8.05 (1 H, m), 7.53 (1 H, m), 3.20 (4 H, m), 3.07 (4 H, m), 2.80 (1 H, m), 2.60(1H, m), 2.10(1H, m), 1.97 (3 H, b), 1.75 (3 H, m), 1.40 (1 H, m), 1.2 5 (1.5H, d), 1.08 (1.5H, d) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 443.2, 계산치 443.2.

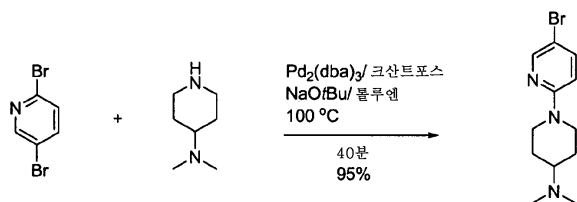
[0589]

[0590] 실시예 56



[0591]

[0592] 9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



91

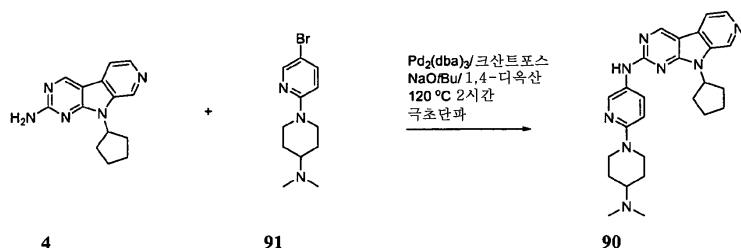
[0593]

[0594]

1-(5-브로모피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (91): 100 mL의 1구 둥근 바닥 플라스크에 2,5-디브로모피리딘 (2 g, 8 mmol), 4-(디메틸아미노)피페리딘 (1 mL, 8 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.07 g, 0.08 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.1 g, 0.2 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (1 g, 12 mmol)를 넣었다. 상기 플라스크를 3회 주기로 배기시키고, N₂로 재충전한 후에 톨루엔 (40 mL)을 N₂ 분위기 하에 도입하였다. 생성된 혼합물을 예열된 오일조에서 100℃에서 40분 동안 교반하였다. 조 혼합물을 얼음 및 4 N NaOH 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜서 조 생성물 2.7 g을 수득하였다. 에틸 아세테이트/헥산으로 연화처리(trituration)하여 고도로 순수한 1-(5-브로모피리딘-2-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (91)을 수득하였다 (1.9 g, 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (1 H, d, J = 2.3 Hz), 7.52 (1 H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 6.58 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 4.30 (2 H, d, J = 12.9 Hz), 2.79 - 2.91 (2 H, m), 2.49 (1 H, br. s.), 2.37 (6 H, s), 1.97 (2 H, d, J = 12.5 Hz), 1.45 - 1.60 (2 H, m) ppm.

[0595]



[0596]

[0597]

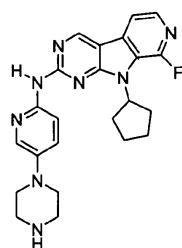
9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (90): 극초단파 반응 용기에 화합물 4 (30 mg, 118 μmol), 화합물 91 (50 mg, 178 μmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (5.4 mg, 5.9 μmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (8.6 mg, 15 μmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (34 mg, 355 μmol)를 넣었다. 1,4-디옥산 (4 mL)을 첨가하고, 상기 용기를 N₂로 3분 동안 퍼징한 후에 뚜껑을 닫고, 극초단파 조사하에 2시간 동안 120℃에 두었다. 휘발물질을 제거한 후, 잔류물을 메탄올 중에 용해하고 여과하였다. 여액으로 역상 정제용 HPLC (아세트오닐트릴/물 (각각 0.1% TFA 함유), 5%→40%로 40분)를 실시하여 화합물 90 약 15 mg을 TFA 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.43 (1 H, s), 9.16 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.48 - 8.57 (2 H, m), 8.12 (1 H, dd, J=9.4, 2.3 Hz), 7.21 (1 H, d, J=9.4 Hz), 5.29 - 5.47 (1 H, m), 4.45 (2 H, d, J=13.7 Hz), 3.49 - 3.58 (1 H, m), 3.03 - 3.18 (2 H, m), 2.92 (6 H, s), 2.37 - 2.54 (2 H, m), 2.04 - 2.29 (6 H, m), 1.76 - 1.93 (4 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 457.3, 계산치 457.2.

[0598]

[0599]

실시예 57



92

[0600]

[0601]

9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

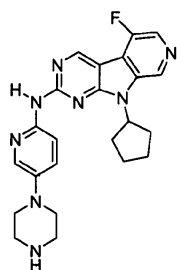
[0602] 화합물 92를 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.46 (1 H, s), 8.10 - 8.15 (3 H, m), 8.05 (1 H, d, J = 2.9 Hz), 7.64 (1 H, d, J = 9.5 Hz), 5.20 (1 H, m), 3.51 - 3.57 (4 H, m), 3.42 - 3.51 (4 H, m), 2.40-2.50 (2 H, m), 2.10-2.25 (4 H, m), 1.80-1.90 (2H, m) ppm, LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 433.1, 계산치 433.2.

[0603]

[0604] 실시예 58



93

[0605]

[0606] 9-시클로헥틸-5-플루오로-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

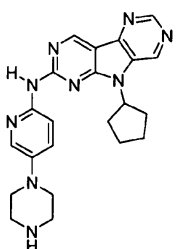
[0607] 화합물 93을 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ 9.10 (1 H, s), 8.75 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.23 (1 H, d, J = 9.0 Hz), 8.02 (1 H, d, J = 2.9 Hz), 7.46-7.49 (1 H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 5.41 (1 H, m), 3.33 (4 H, m), 3.19 (1 H, m), 2.44-2.49 (2 H, m), 2.11-2.24 (4 H, m), 1.87-1.90 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 433.1, 계산치 433.2.

[0608]

[0609] 실시예 59



94

[0610]

[0611] 5-시클로헥틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5H-피리미도[4',5':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-아민

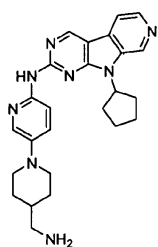
[0612] 화합물 94를 실시예 22에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₂Cl₂) δ 9.21 (1 H, s), 8.96 (1 H, s), 8.83 (1 H, s), 8.32 (3 H, d, J=9.0 Hz), 7.98 (2 H, d, J=2.2 Hz), 7.31 (2 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 5.23 - 5.31 (1 H, m), 3.05 (4 H, m), 2.95 (4 H, m), 2.47 (1 H, s), 2.28 (2 H, m), 2.10 - 2.20 (2 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m), 1.70 - 1.84 (2 H, m) ppm, LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 416.2, 계산치 416.2.

[0613]

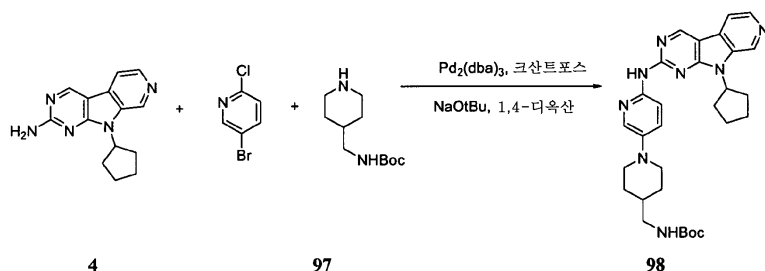
[0614] 실시예 60



95

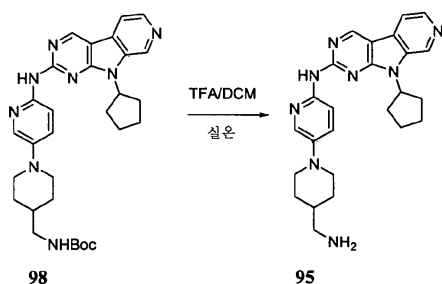
[0615]

[0616] 4-아미노메틸-1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-피페리딘



[0617]

[0618] 1,1-디메틸에틸 1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘메틸 카르복실레이트 (98): 디옥산 중 5-브로모-2-클로로피리딘 (0.019 g, 0.099 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-일메틸카르바메이트 (97) (0.024 g, 0.099 mmol), 크센트포스(Xentphos) (0.0086 g, 0.015 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.0068 g, 0.0074 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.014 g, 0.15 mmol)의 혼합물을 질소 기체로 1 분 동안 퍼징하였다. 상기 반응물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 화합물 (4) (0.0250 g, 0.099 mmol), 크산트포스 (0.0086 g, 0.015 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.0068 g, 0.0074 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.014 g, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 다시 질소로 1분 동안 다시 퍼징하고, 100℃에서 1.5시간 내지 2시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 용매를 진 백(Gene Vac)으로 제거하였다. 잔류물을 메탄올 2 mL로 조음파처리하였다. 고체를 여과로 제거하고, 2×1 mL 메탄올로 세척하였다. 합한 용액을 질량에 따른(Mass directed) 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세트니트릴의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 화합물 98을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 543.2.



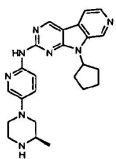
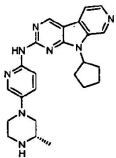
[0619]

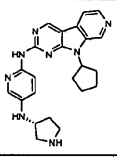
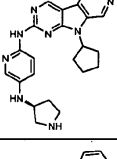
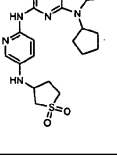
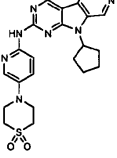
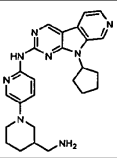
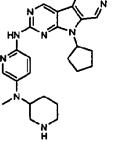
[0620] 4-아미노메틸-1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-피페리딘 (95): 화합물 98을 1:1 TFA/DCM (2 mL)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 4 mL 중에 재용해하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세트니트릴의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 화합물 95를 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS 체류 시간 (분): 0.708. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 443.2.

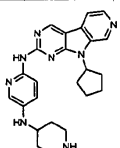
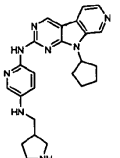
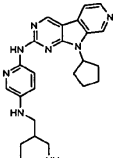
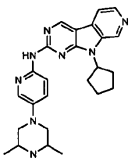
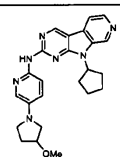
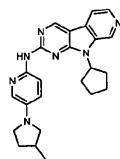
[0621]

실시에 61 내지 100의 화합물 (표 1에 기재함)을 실시에 60에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, 5-브로모-2-클로로피리딘 및 화합물 97을 적당한 화학적 시약으로 대체하여 제조하였다. 표 1에 표시되지 않은 경우에 온도 및 반응 시간과 같은 반응 조건은 동일하였다. 모든 LCMS 데이터는 아질런트(Agilent) 1100 시리즈 LC/MSD (컬럼: 캡셀(CAPCELL) UG120 (3 μm, 4.6 mm I.D.×50 mm), 용매 시스템: 물-아세트니트릴 95:5 (0.1% 포름산 함유))를 사용하여 얻었다.

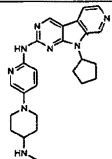
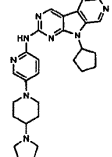
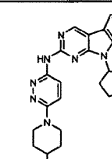
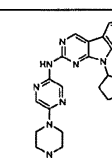
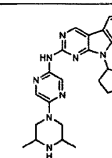
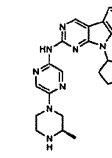
표 1

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|-------|----------------------|-----------------------|
| 61 |  | | 0.701 | 429.2 |
| 62 |  | | 0.704 | 429.2 |

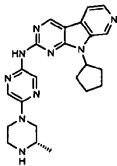
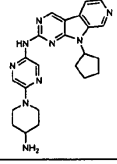
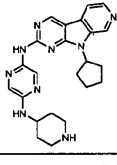
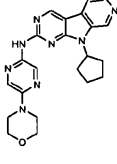
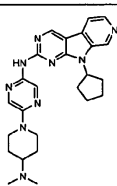
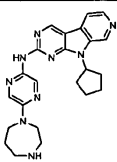
| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|-------|----------------------|-----------------------|
| 63 |  | | 0.660 | 415.1 |
| 64 |  | | 0.660 | 415.1 |
| 65 |  | | 0.842 | 464.2 |
| 66 |  | | 0.878 | 464.2 |
| 67 |  | | 0.753 | 443.2 |
| 68 |  | | 0.742 | 443.2 |

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|--|----------------------|-----------------------|
| 69 |  | | 0.672 | 429.2 |
| 70 |  | | 0.718 | 429.2 |
| 71 |  | | 0.735 | 443.2 |
| 72 |  | 단계 1. 70℃, 2시간; 단계 2. 90℃, 2시간. | 0.696 | 443.2 |
| 73 |  | | 0.942 | 430.1 |
| 74 |  | | 1.20 | 414.2 |

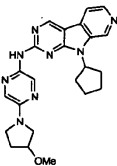
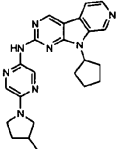
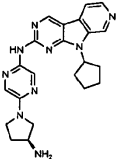
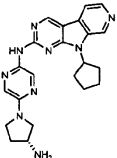
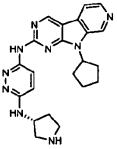
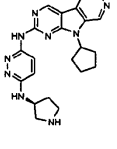
[0624]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 75 |  | | 0.742 | 443.2 |
| 76 |  | | 0.765 | 483.3 |
| 77 |  | 단계 1. 80℃, 2시간; 120℃, 2시간. | 0.700 | 444.2 |
| 78 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.736 | 430.2 |
| 79 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.771 | 444.2 |
| 80 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.755 | 430.1 |

[0625]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|---------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 81 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.757 | 430.2 |
| 82 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.771 | 430.2 |
| 83 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.738 | 430.2 |
| 84 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 1.07 | 417.3 |
| 85 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.817 | 458.2 |
| 86 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.823 | 430.1 |

[0626]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 87 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 1.09 | 431.2 |
| 88 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 1.27 | 415.2 |
| 89 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.761 | 416.2 |
| 90 |  | 단계 1. 60℃, 2시간; 80℃, 2시간. | 0.740 | 416.2 |
| 91 |  | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.642 | 416.2 |
| 92 |  | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.649 | 416.2 |

[0627]

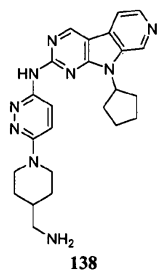
| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|----|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 93 | | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.792 | 465.1 |
| 94 | | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.848 | 465.1 |
| 95 | | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.658 | 444.2 |
| 96 | | 단계 1. 60℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.641 | 430.1 |
| 97 | | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.624 | 416.2 |
| 98 | | 단계 1. 80℃, 0.5시간; 120℃, 0.5시간. | 0.635 | 430.2 |

[0628]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|----|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| 99 | | 단계 1. 60℃, 0.5시간; 100℃, 0.5시간. | 0.675 | 444.2 |
| 100 | | 단계 1. 70℃, 0.5시간; 100℃, 0.7시간. | 0.663 | 446.2 |

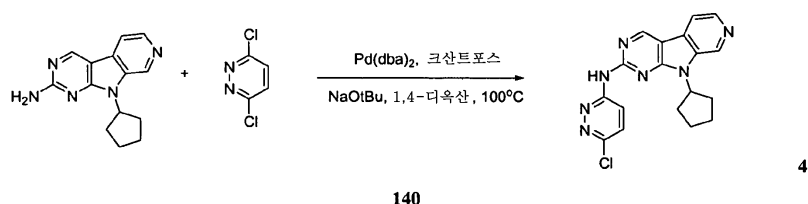
[0629]

[0630] 실시예 101



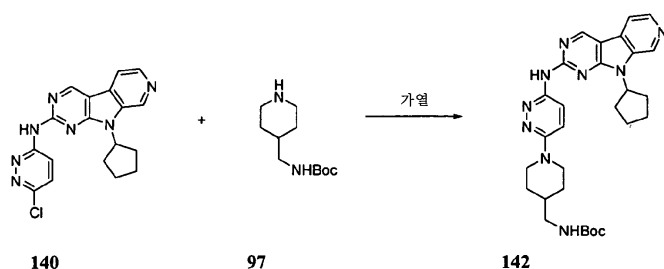
[0631]

[0632] 4-아미노메틸-1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-피페리딘



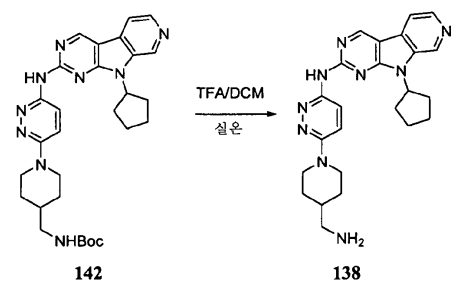
[0633]

[0634] 6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-클로로-피리다진 (140): 톨루엔 (80 mL) 중 화합물 4 (1.50 g, 5.92 mmol), 3,6-디클로로피리다진 (0.882 g, 5.92 mmol), 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐 (0.170 g, 0.296 mmol), 크산트포스 (0.514 g, 0.888 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.854, 8.88 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하였다. 이어서, 상기 반응물을 밀폐된 용기 중에서 100°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 실리카겔 컬럼에 로딩하고 2%→10% 메탄올/DCM으로 용출시켰다. 합한 분획물을 증발시켜 화합물 140을 황색빛 고체로서 수득하였다 (2.1 g). LCMS-ESI, M+1: 366.1



[0635]

[0636] 1,1-디메틸에틸 1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-4-피페리딘메틸 카르복실레이트 (142): 화합물 140 (0.0300 g, 0.0820 mmol) 및 화합물 97 (0.176 g, 0.820 mmol)의 순수(neat) 혼합물을 150°C에서 1.5시간 동안 극초단파를 사용하여 가열하였다. 조 물질을 메탄올 4 mL 중에 용해하여 여과하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 표제 화합물 142를 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 544.3.



[0637]

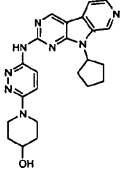
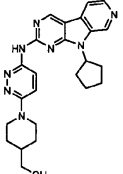
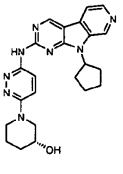
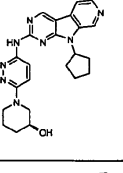
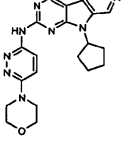
[0638] 4-아미노메틸-1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-피페리딘 (138): 화합물 142를 15% TFA/DCM (2 mL)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 4 mL 중에 재용해하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴

의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로 수득하였다. LCMS 체류 시간 (분): 0.666. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 444.3.

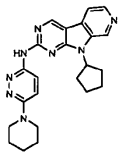
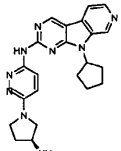
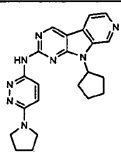
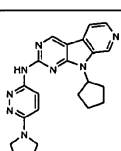
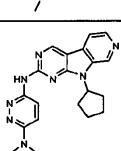
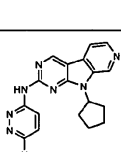
[0639]

실시에 102 내지 121의 화합물 (표 2)을 실시에 101에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, 화합물 97을 적당한 아민으로 대체하여 제조하였다. 표 2에 표시되지 않은 경우에 단계 2에 대한 용매, 온도 및 반응 시간과 같은 반응 조건은 동일하였다.

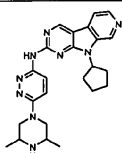
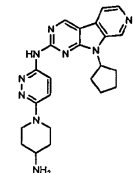
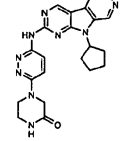
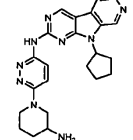
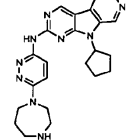
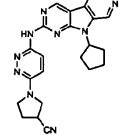
표 2

| 실시에 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|----------------------|-------------------|
| 102 |  | DMSO/155°C/1.5 시간 | 0.835 | 431.2 |
| 103 |  | DMSO/155°C/1.5 시간 | 0.854 | 445.1 |
| 104 |  | NMP/180°C/2 시간 | 0.790 | 431.2 |
| 105 |  | NMP/180°C/2 시간 | 0.800 | 431.2 |
| 106 |  | DMSO/155°C/1.5 시간 | 0.909 | 417.3 |

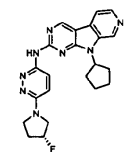
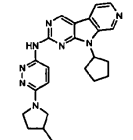
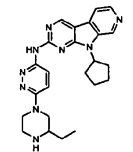
[0640]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 제류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|----------------------|-------------------|
| 107 |  | DMSO/150°C/1.5 시간 | 0.997 | 415.1 |
| 108 |  | DMSO/155°C/1.5 시간 | 0.659 | 416.2 |
| 109 |  | DMSO/145°C/0.5 시간 | 0.620 | 416.1 |
| 110 |  | NMP/165°C/0.7 시간 | 0.808 | 431.2 |
| 111 |  | DMSO/140°C/1 시간 | 0.850 | 401.2 |
| 112 |  | NMP/180°C/2 시간 | 0.652 | 430.1 |

[0641]

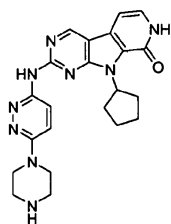
| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|----------------------|-------------------|
| 113 |  | NMP/180°C/1 시간 | 0.747 | 444.2 |
| 114 |  | NMP/150°C/2 시간 | 0.661 | 430.1 |
| 115 |  | NMP/185°C/2 시간 | 0.769 | 430.1 |
| 116 |  | NMP/180°C/1 시간 | 0.680 | 430.1 |
| 117 |  | DMSO/155°C/1.5 시간 | 0.730 | 430.1 |
| 118 |  | NMP/175°C/1 시간 | 0.836 | 426.2 |

[0642]

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|-------------------|----------------------|-------------------|
| 119 |  | NMP/175°C/1 시간 | 0.828 | 419.2 |
| 120 |  | NMP/175°C/1 시간 | 0.885 | 415.1 |
| 121 |  | NMP/175°C/1 시간 | 0.743 | 444.2 |

[0643]

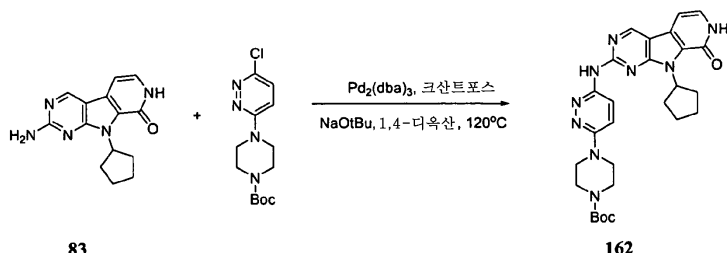
[0644] 실시예 122



161

[0645]

[0646] 9-시클로헥틸-2-((6-(1-피페라지닐)-3-피리다지닐)아미노)-7,9-디히드로-8H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-온

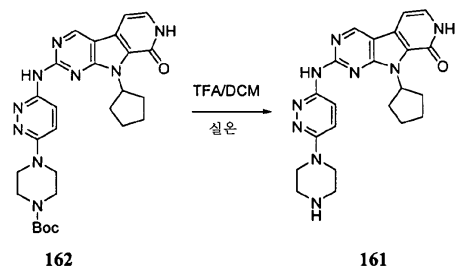


83

162

[0647]

[0648] 1,1-디메틸에틸 4-(6-((9-시클로헥틸-8-옥소-8,9-디히드로-7H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-피페라진카르복실레이트 (162): 디옥산 중 tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.060 g, 0.20 mmol), 화합물 83 (0.054 g, 0.20 mmol), 크산트포스 (0.017 g, 0.030 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.014 g, 0.015 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.029 g, 0.30 mmol)의 혼합물을 질소 기체로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 반응물을 120℃에서 6시간 동안 가열한 후에 실온으로 냉각시켰다. 용매를 여과로 제거하였다. 잔류물을 디옥산 2×1 mL로 세척하였다. 이어서, 생성물을 메탄올/DCM (1:1) 10 mL 중에 용해하고 농축시켰다. 조 물질을 메탄올 4 mL 중에 재용해하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 표제 화합물 162를 수득하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 532.3.



162

161

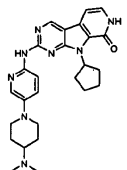
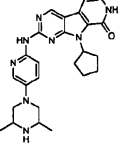
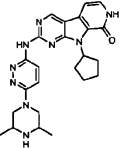
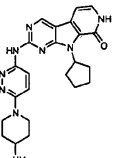
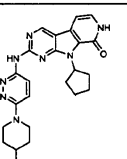
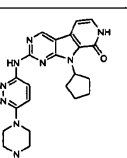
[0649]

[0650] 9-시클로헥틸-2-((6-(1-피페라지닐)-3-피리다지닐)아미노)-7,9-디히드로-8H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-온 (161): 화합물 162를 1:1 TFA/DCM (2 mL)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 4 mL 중에 재용해하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 아세토니트릴의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 표제 화합물 161을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS 체류 시간 (분): 0.793. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 432.2.

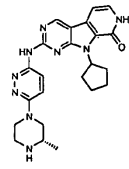
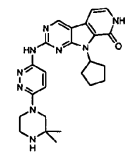
[0651]

실시예 123 내지 130의 화합물 (표 3)을 실시예 122에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트를 적당한 시약으로 대체하여 제조하였다.

표 3

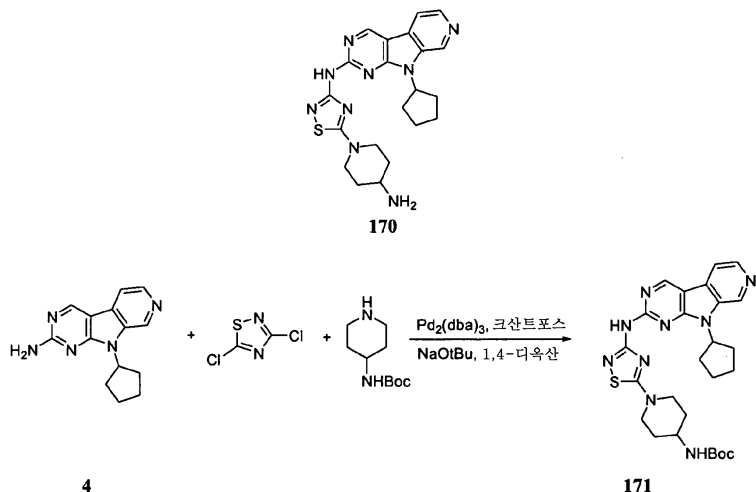
| 실시예 번호 | 구조 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-----------------------|
| 123 |  | 0.884 | 473.4 |
| 124 |  | 0.873 | 459.2 |
| 125 |  | 0.830 | 460.2 |
| 126 |  | 0.821 | 446.2 |
| 127 |  | 0.832 | 474.2 |
| 128 |  | 0.809 | 446.2 |

[0652]

| 실시예 번호 | 구조 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS -ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-----------------------|
| 129 |  | 0.819 | 446.2 |
| 130 |  | 0.838 | 460.3 |

[0653]

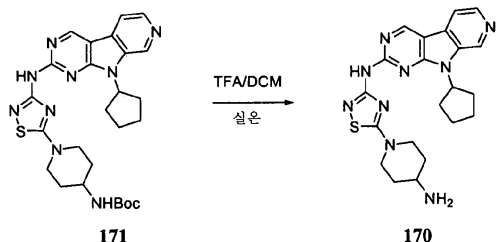
[0654] 실시예 131



[0655]

[0656]

1,1-디메틸에틸 1-(3-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-1,2,4-티아디아졸릴)-4-피페리딘 카르복실레이트 (171): 디옥산 1 mL 중 3,5-디클로로-1,2,4-티아디아졸 (0.015 g, 0.099 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트 (0.020 g, 0.099 mmol)의 혼합물을 질소 기체로 1분 동안 퍼징하였다. 상기 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 여기에 화합물 4 (0.0250 g, 0.099 mmol), 크산트포스 (0.0086 g, 0.015 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.0068 g, 0.0074 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (0.024 g, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소로 1분 동안 다시 퍼징하고, 115℃에서 3시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진 백을 사용하여 제거하였다. 잔류물을 메탄올 2 mL로 초음파처리하였다. 고체를 여과로 제거하고, 메탄올 2×1 mL로 세척하였다. 합한 용액을 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 CH₃CN의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 화합물 171을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 536.2.



[0657]

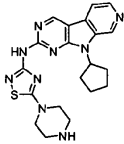
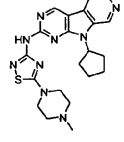
[0658]

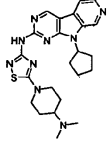
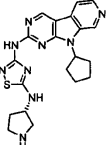
4-아미노-1-(3-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-5-1,2,4-티아디아졸릴)-피페리딘 (170): 화합물 171을 15% TFA/DCM (2 mL)으로 실온에서 1시간 동안 처리하였다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 메탄올 4 mL 중에 재용해하고, 질량에 따른 정제용 HPLC 및 0.1% TFA를 함유하는 물 중 CH₃CN의 구배 용출을 이용하여 C-18 역상 컬럼 (150×30 mm, 4 마이크로)에서 정제하여 화합물 170을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS 체류 시간 (시간): 0.752. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 436.1.

[0659]

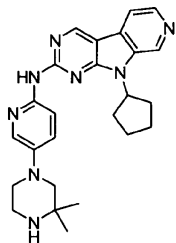
실시예 132 내지 135의 화합물 (표 4)을 실시예 131에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, tert-부틸 피페리딘-4-일카르바메이트를 적당한 아민으로 대체하여 제조하였다.

표 4

| 실시예 번호 | 구조 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 132 |  | 0.729 | 422.2 |
| 133 |  | 0.746 | 436.1 |

| 실시예 번호 | 구조 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|--|----------------------|-------------------|
| 134 |  | 0.738 | 464.2 |
| 135 |  | 0.747 | 422.2 |

실시예 136



172

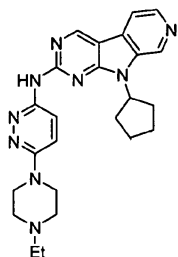
9-시클로펜틸-N-(5-(3,3-디메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

화합물 172를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 10 Hz), 8.02 (1H, d, J = 5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 2.99 (2H, t, m), 2.89 (2H, m), 2.83 (2H, s), 2.39 (2H, m), 2.20-2.05 (4H, m), 1.77 (2H, m), 1.13 (6H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 442.2, 계산치 442.3.

[0667] 실시예 137



173

[0668]

[0669] 9-시클로헥틸-N-(6-(4-에틸-1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

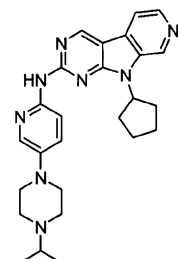
[0670] 화합물 173을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 10 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5 Hz), 8.33 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 10 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 3.66 (4H, t, J = 5 Hz), 2.63 (4H, t, J = 5 Hz), 2.51 (2H, q, J = 5 Hz), 2.39 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 5 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 443.2, 계산치 443.3.

[0671]

[0672] 실시예 138



174

[0673]

[0674] 9-시클로헥틸-N-(5-(4-(1-메틸에틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

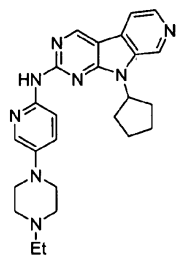
[0675] 화합물 174를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 10 Hz), 8.33 (1H, bs), 8.09 (1H, d, J = 5 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 2 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5 Hz, J = 2 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 3.22 (4H, t, J = 5 Hz), 2.76 (1H, m, J = 10 Hz), 2.74 (4H, t, J = 5 Hz), 2.44 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.12 (6H, d, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 456.1, 계산치 456.3.

[0676]

[0677] 실시예 139



175

[0678]

[0679] 9-시클로헥틸-N-(5-(4-에틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

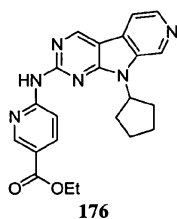
[0680] 화합물 175를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *CDCl*₃) δ 9.08 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5 Hz), 8.41 (1H, d, J = 10 Hz), 8.22 (1 H, bs), 8.08 (1H, d, J = 2 Hz), 7.83 (1H, d, J = 5 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 3.27 (4H, m), 2.71 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.19 (3H, t, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 442.2, 계산치 442.3.

[0681]

[0682] 실시예 140



[0683]

[0684] 에틸 6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리딘카르복실레이트

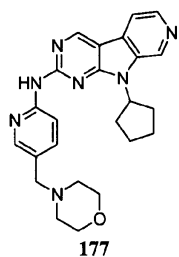
[0685] 화합물 176을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.80 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.87 (1H, d, J = 2 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 10 Hz), 8.31 (1 H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 5 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 4.34 (2H, q, J = 10 Hz), 2.42 (2H, m), 2.16 – 2.08 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 402.1, 계산치 402.2.

[0686]

[0687] 실시예 141



[0688]

[0689] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-모르폴리닐메틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

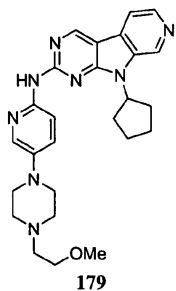
[0690] 화합물 177을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.04 (1H, s), 9.33 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 10 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2 Hz), 8.07 (1 H, d, J = 10 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.39 (1H, p, J = 10 Hz), 3.58 (4H, t, J = 5 Hz), 2.05 (2H, s), 2.45 – 2.40 (6H, m), 2.20 – 2.06 (4H, m), 1.79 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 429.1, 계산치 429.2.

[0691]

[0692] 실시예 142



[0693]

[0694] 9-시클로헥틸-N-(5-(4-(2-(메틸옥시)에틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

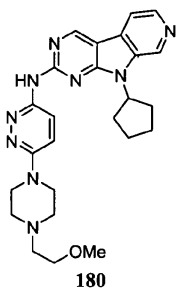
[0695] 화합물 179를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.74 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03-8.02 (2 H, m), 7.46 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.35 (1H, p, J = 10 Hz), 3.47 (2H, t, J = 5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.13 (4H, t, J = 5 Hz), 2.58 (4H, t, J = 5 Hz), 2.53 (2H, t, J = 5 Hz), 2.38 (2H, m), 2.15 – 2.05 (4H, m), 1.76 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 472.2, 계산치 472.2.

[0696]

[0697] 실시예 143



[0698]

[0699] 9-시클로헥틸-N-(6-(4-(2-(메틸옥시)에틸)-1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

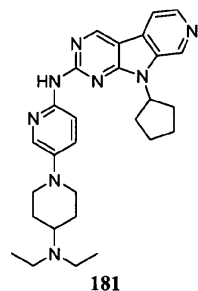
[0700] 화합물 180을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *CDCl*₃) δ 9.09 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 10 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5 Hz), 8.40 (1H, bs), 7.86 (1H, d, J = 5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 10 Hz), 5.39 (1H, p, J = 10 Hz), 3.69 (4H, m), 3.60 (2H, t, J = 5 Hz), 2.80 – 2.69 (6H, m), 2.37 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.13 (2H, m), 1.90 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 473.2, 계산치 473.3.

[0701]

[0702] 실시예 144



[0703]

[0704] 9-시클로헥틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-

2-아민

[0705] 화합물 181을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

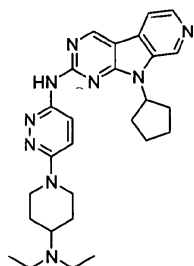
¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.74 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 5.36 (1H, p, J = 10 Hz), 3.72 (2H, d, J = 15 Hz), 2.68 (2H, t, J = 10 Hz), 2.52 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.07 (4H, m), 1.77 (4H, m), 1.57 (2H, m), 0.98 (6H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 484.2, 계산치 484.3.

[0706]

실시예 145

[0707]



182

[0708]

[0709] 9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0710]

화합물 182를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

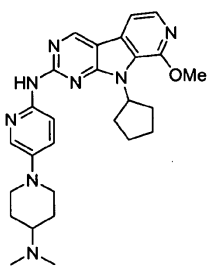
¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.16 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.15 (1H, d, J = 10 Hz), 8.03 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 10 Hz), 5.32 (1H, p, J = 10 Hz), 4.32 (2H, d, J = 15 Hz), 2.68 (2H, t, J = 10 Hz), 2.52 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.07 (4H, m), 1.77 (4H, m), 1.57 (2H, m), 0.98 (6H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 485.2, 계산치 485.3.

[0711]

실시예 146

[0712]



183

[0713]

[0714] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-8-(메틸옥시)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0715]

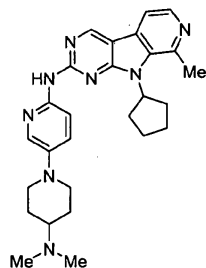
화합물 183을 실시예 53에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ 9.09 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 10 Hz), 8.12 (1H, bs), 7.99 (1H, d, J = 5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 5 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz), 5.81 (1H, p, J = 10 Hz), 4.14 (3H, s), 3.66 (2H, d, J = 15 Hz), 2.75 (2H, t, J = 10 Hz), 2.33 (6H, s), 2.31 (2H, m), 2.08 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.69 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 486.2, 계산치 486.3.

[0716]

[0717] 실시예 147



184

[0718]

[0719] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-8-메틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0720] 화합물 184를 실시예 54에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

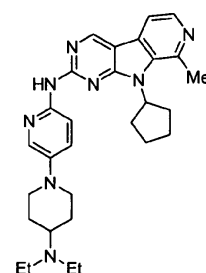
¹H

NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ 9.12 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 5 Hz), 8.33 (1 H, d, J = 10 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.42 (1H, p, J = 10 Hz), 3.67 (2H, d, J = 15 Hz), 3.02 (3H, s), 2.82 – 2.73 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.31 (1H, m), 2.14 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.69 (2H, m) ppm;

LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 470.3, 계산치 470.3.

[0721]

[0722] 실시예 148



185

[0723]

[0724] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-8-메틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

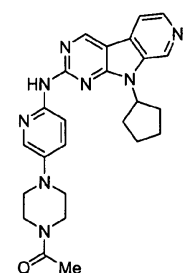
[0725] 화합물 185를 실시예 54에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ 9.05 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5 Hz), 8.32 (1 H, d, J = 10 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2 Hz), 7.99 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 5 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.44 (1H, p, J = 10 Hz), 3.68 (2H, d, J = 15 Hz), 3.03 (3H, s), 2.80 – 2.73 (4H, m), 2.63-2.61 (5H, s), 2.16 (1H, m), 2.08 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.08 (6H, t, J = 10 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 498.3, 계산치 498.3.

[0726]

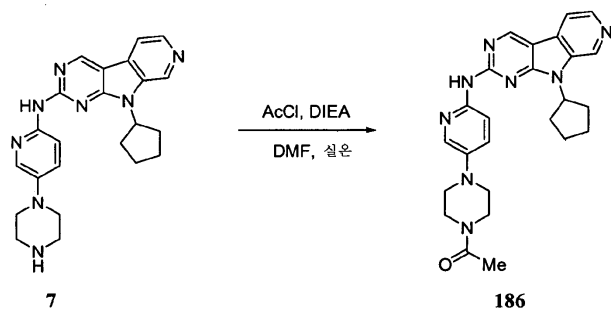
[0727] 실시예 149



186

[0728]

[0729] N-(5-(4-아세틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

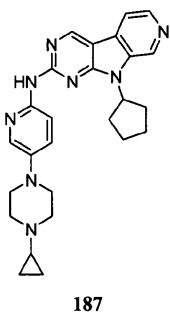


[0730]

[0731] N-(5-(4-아세틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (186): DMF (5 mL) 중 화합물 7 (207 mg, 0.50 mmol)의 용액에 DMF (2 mL) 중 N,N-디이소프로필에틸아민 (174 μ l, 1.0 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (43 μ l, 0.60 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물로 세척하여 (조음파처리) 고체를 여과로 수집하고, 고진공하에 건조시켜서 화합물 186을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (170 mg, 74% 수율).

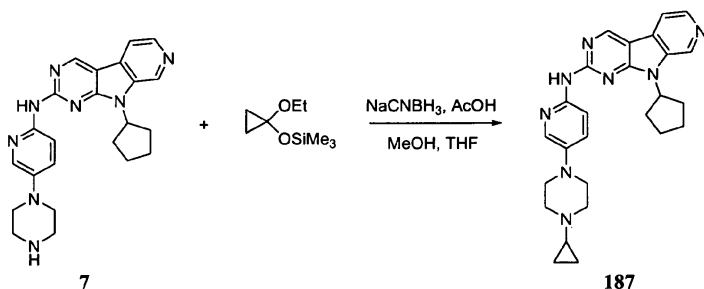
[0732]

[0733] 실시예 150



[0734]

[0735] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-시클로프로필-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

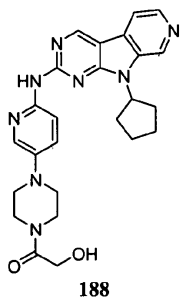


[0736]

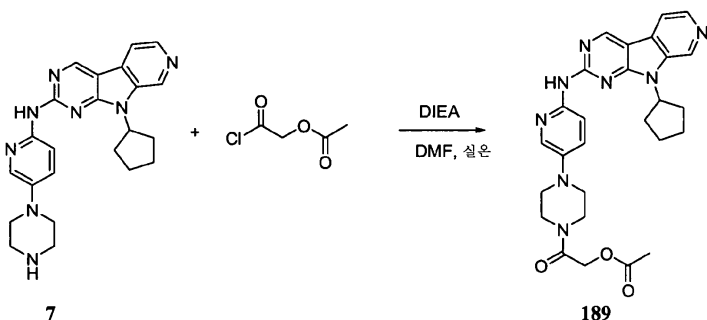
[0737] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-시클로프로필-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (187): THF (5 mL) 중 화합물 7 (207 mg, 0.50 mmol)의 용액에 물 (0.05 mL), (1-에톡시-1-시클로프로필옥시)-트리메틸실란 (1174 mg, 1.0 mmol), 아세트산 (0.55 mL) 및 시아노수소화붕소나트륨 (1 mL, THF 중 1 M, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해하여 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한 후에 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂:메탄올:NH₄OH (400:10:1)로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 187을 황색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 26% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.51 (1 H, d, J = 5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 10 Hz), 8.18 (1H, bs), 8.07 (1H, d, J = 2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.38 (1H, p, J = 10 Hz), 3.17 (4H, q, J = 5 Hz), 2.83 (2H, t, J = 5 Hz), 2.42 (2H, m), 2.21- 2.14 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.71 (1H, m), 0.53- 0.46 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 454.2, 계산치 454.3.

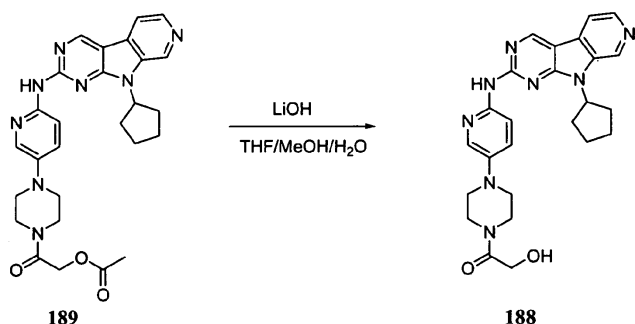
실시예 151



2-(4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-옥소에탄올



2-(4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-옥소에틸 아세테이트 (189): DMF (5 mL) 중 화합물 7 (207 mg, 0.50 mmol)의 용액에 N,N -디이소프로필에틸아민 (174 μL , 1.0 mmol) 및 아세트시아세틸 클로라이드 (65 μL , 0.60 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시켜서 화합물 189를 황색 고체로서 수득하였고, 이것을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 514.2, 계산치 514.2.



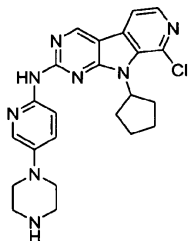
2-(4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-옥소에탄올 (188): THF/메탄올/ H_2O (3:1:1, 10 mL) 중 화합물 189 (약 0.5 mmol)의 용액에 LiOH 12 mg을 첨가하고, 상기 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해한 후에 물 및 염수로 세척하고, 이후에 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 :메탄올: NH_4OH (400:10:1)로 용출시키는 실리카겔에서의 크로마토그래피로 정제하여 화합물 188을 황색 고체로서 수득하였다 (150 mg, 2개 단계에서 63%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.82 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 10 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 5 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 10 Hz, J = 2 Hz), 5.37 (1H, p, J = 10 Hz), 4.65 (1H, t, J = 5 Hz), 4.15 (2H, d, J = 5 Hz), 3.65 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.15 (4H, m), 2.40 (2H, m), 2.08 (4H, m), 1.78 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 472.2, 계산치 472.3.

[0746]

[0747]

실시예 152

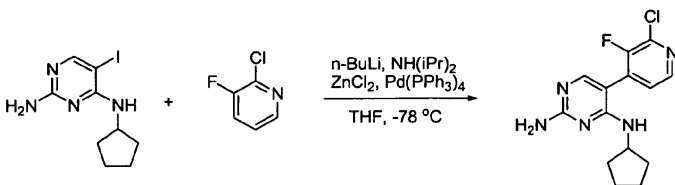


190

[0748]

[0749]

8-클로로-9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



243

193

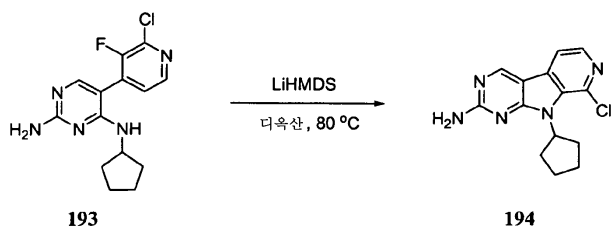
[0750]

[0751]

5-(2-클로로-3-플루오로피리딘-4-일)-N⁴-시클로펜틸피리미딘-2,4-디아민 (193): 온도계 및 교반 막대가 장착된 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 디이소프로필아민 (14.7 mL, 104 mmol)을 첨가하였다. 상기 플라스크를 Et₂O-드라이아이스 조에서 냉각시키고, hexan 중 2.5 M 부틸리튬 (43.0 mL, 107 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 상기 용액이 실온이 되도록 가온하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후에 백색 고체가 형성되었고, 이것을 Et₂O-드라이아이스 조에서 냉각시킨 후에 무수 THF 170 mL로 희석하였다. 이어서, 상기 용액을 -75℃로 냉각시켰다. 2-클로로-3-플루오로피리딘 (10.3 mL, 104 mmol)을 무수 THF 100 mL 중에 용해하였다. 이어서, 상기 용액을 캐놀라를 통해 LDA 용액에 20분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가하면서 온도는 -69℃ 미만으로 유지시켰다. 상기 용액을 30분 동안 교반한 후에 THF 중 0.5 M 염화아연(II) (111 mL, 55.4 mmol)의 용액을 서서히 첨가하면서 온도는 -68℃ 미만으로 유지시켰다. 이어서, 황색 용액을 실온이 되도록 가온하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 화합물 243 (실시예 200 참조) (10.538 g, 34.6 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (2.00 g, 1.73 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 밤새 60℃에서 가열하였다. 상기 용액을 진공하에 농축시킨 후에 빙조에서 냉각시켰다. 포화 NH₄Cl 수용액을 얼음과 함께 첨가하고, 상기 용액을 10분 동안 교반한 후에 DCM으로 추출하였다. 수성 층을 10% i-PrOH/DCM으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (메탄올/DCM/수성 NH₄OH)로 정제하여 화합물 193을 백색 고체로서 수득하였다 (4.13 g, 38.7%).

[0752]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (1 H, d, J = 4.9 Hz), 7.63 (1 H, s), 7.40 (1 H, t, J = 5.1 Hz), 6.28 - 6.41 (3 H, m), 4.37 - 4.49 (1 H, m), 1.78 - 1.93 (2 H, m), 1.57 - 1.69 (2 H, m), 1.36 - 1.54 (4 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 308.0.



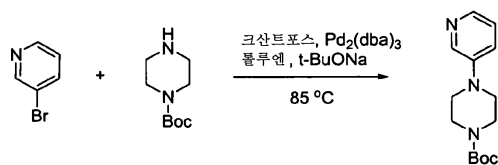
[0753]

[0754]

8-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (194): 화합물 193 (3.10 g, 10.1 mmol)을 무수 1,4-디옥산 30 mL와 합하였다. 여기에 THF 중 1 M LiHMDS (30.2 mL, 30.2 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 5시간 동안 85°C로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 얼음/포화 NaHCO₃으로 희석하였다. 생성물을 15% 2-프로판올/DCM으로 추출하고, 유기물을 MgSO₄에서 건조시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 2% 메탄올/DCM→6% 메탄올/DCM의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬(CombiFlash) 컬럼 (건조물 로딩)으로 정제하였다. 아세톤 및 에틸 아세테이트로 연화처리하여 밝은 갈색 고체를 수득하였다. 상등액을 재정제하여 추가의 물질을 수득하였다. 상기 고체를 합하여 화합물 194를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다 (1.60 g, 55.2%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

9.11 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 7.98 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 7.07 (2 H, br. s.), 5.90 (1 H, quin, J= 8.7 Hz), 2.44 - 2.49 (2 H, m), 2.04 - 2.13 (2 H, m), 1.95 - 2.03 (2 H, m), 1.63 - 1.73 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 288.1.



195

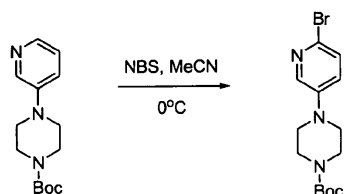
[0755]

[0756]

tert-부틸 4-(피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (195): 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (1.83 g, 19.1 mmol), 3-브로모피리딘 (2.010 g, 12.7 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3.55 g, 19.1 mmol)를 무수 톨루엔 10 mL 중에서 합하였다. N₂를 상기 용액에 잠시 버블링한 후에 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.368 g, 0.636 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.183 g, 0.318 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 밤새 85°C로 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 포화 NH₄Cl로 희석한 후에 DCM으로 추출하였다. 유기물을 MgSO₄에서 건조시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 DCM→4% 메탄올/DCM의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 195를 적색빛 황색 고체로서 수득하였다 (2.06 g, 61.5% 수율).

¹H NMR (500

MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (1 H, d, J= 2.9 Hz), 8.02 (1 H, dd, J= 4.5, 1.3 Hz), 7.33 (1 H, ddd, J= 8.5, 3.0, 1.5 Hz), 7.20 - 7.24 (1 H, m), 3.43 - 3.49 (4 H, m), 3.11 - 3.20 (4 H, m), 1.42 (9 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 264.1.



195

196

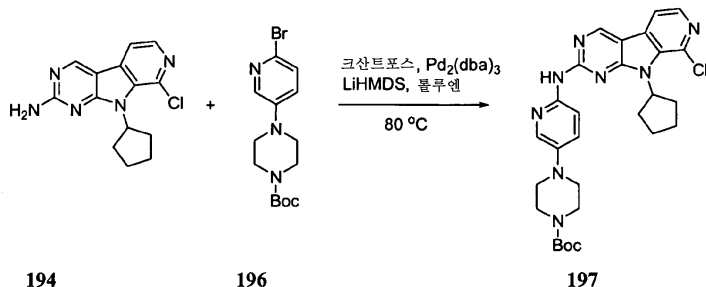
[0757]

[0758]

tert-부틸 4-(6-브로모피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (196): 문헌 [Audouze et al. J. Med. Chem. 49 (2006) 3159-3171]의 방법에 따라, 화합물 195 (2.06 g, 7.82 mmol)를 아세트니트릴 40 mL 중에 N₂ 대기하에 용해하였다. 상기 용액을 빙조에서 냉각시킨 후, 아세트니트릴 15 mL 중 N-브로모숙신이미드 (1.46 g, 8.21 mmol)의 용액을 10분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 빙조에서 2시간 동안 교반하였다. 실리

카겔 및 DCM을 첨가한 후에 슬러리를 진공하에 농축시켰다. 5% 에틸 아세테이트/헥산→40% 에틸 아세테이트/헥산의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 196을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.9847 g, 74% 수율).

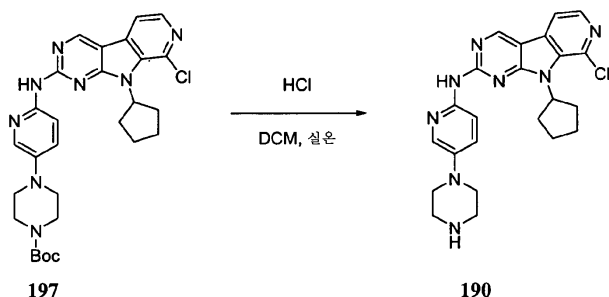
¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.07 (1 H, d, J= 3.2 Hz), 7.42 (1 H, d, J= 8.8 Hz), 7.34 (1 H, dd, J= 8.9, 3.3 Hz), 3.42 - 3.48 (4 H, m), 3.12 - 3.21 (4 H, m), 1.42 (9 H, s) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 342.1.



[0759]

[0760]

tert-부틸 4-(6-((8-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (197): 화합물 196 (0.178 g, 0.521 mmol), 화합물 194 (0.125 g, 0.434 mmol) 및 THF 중 1 M LiHMDS (1.30 mL, 1.30 mmol)를 무수 톨루엔 5 mL 중에서 합하였다. N₂를 상기 용액에 잠시 버블링한 후에 Pd₂(dba)₃ (0.0298 g, 0.0326 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.0377 g, 0.0652 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 2시간 동안 극초단파 조사로 80℃로 가열하였다. 상기 용액을 DCM으로 희석한 후에 이것을 포화 NH₄Cl에 부었다. 층들을 분배하고, 수성 층을 10% i-PrOH/DCM으로 세척하였다. 합한 유기물을 MgSO₄에서 건조시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 60% 에틸 아세테이트/헥산→100% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 2% 메탄올/0.1% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM→4% 메탄올/0.2% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 재정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 메탄올 중에서 초음파처리하였다. 여과하여 회백색 고체를 화합물 197로서 수득하였다 (0.173 g, 72%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 549.1.



[0761]

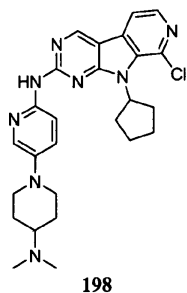
[0762]

8-클로로-9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (190): 화합물 197 (0.173 g, 0.315 mmol)을 DCM 10 mL 중에 용해하고, 여기에 디옥산 중 4 N HCl (1.97 mL, 7.88 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반한 후에 진공하에 농축시켜서 황색 고체를 수득하였다. 수득된 고체를 Et₂O 중에서 초음파처리하고, 황색빛 고체를 필터지에서 수집하여 화합물 190을 HCl 염으로서 수득하였다 (0.164 g, 100%).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.56 (1 H, br. s.), 9.42 (1 H, s), 8.87 (2 H, br. s.), 8.28 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 8.19 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.09 (1 H, d, J= 2.9 Hz), 7.97 (1 H, d, J= 9.0 Hz), 7.75 (1 H, dd, J= 9.3, 2.0 Hz), 5.96 - 6.07 (2 H, m, J= 9.2, 8.9, 8.8, 8.8 Hz), 3.37 - 3.43 (4 H, m), 3.26 - 3.33 (4 H, m), 2.54 - 2.65 (2 H, m), 2.01 - 2.12 (4 H, m), 1.66 - 1.77 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 449.2.

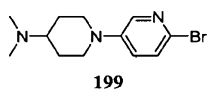
[0763]

[0764] 실시예 153



[0765]

[0766] 8-클로로-9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[0767]

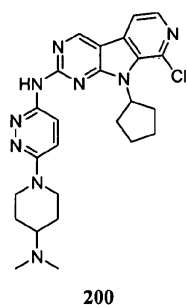
[0768] 1-(6-브로모피리딘-3-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (199): 화합물 199를 화합물 196과 유사하게 하여 제조하였다.

[0769]

[0770] 8-클로로-9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (198): 화합물 198을 실시예 152에 기재한 방법을 이용하여 화합물 199로부터 제조하였다.

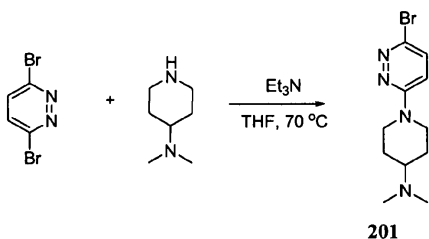
[0771]

[0772] 실시예 154



[0773]

[0774] 8-클로로-9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



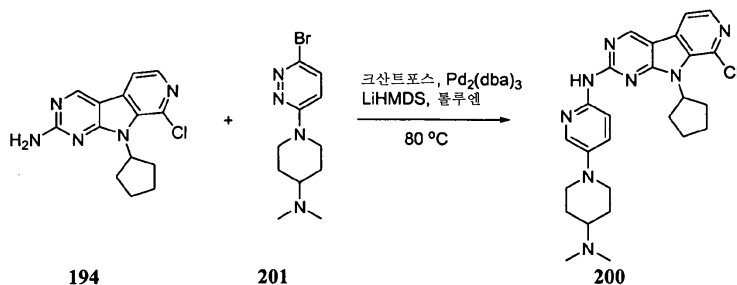
[0775]

[0776] 1-(6-브로모-3-피리다지닐)-N,N-디메틸-4-피페리딘아민 (201): N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (0.505 g, 3.94 mmol), 3,6-디브로모피리다진 (0.511 g, 2.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.599 mL, 4.30 mmol)을 THF 5 mL 중에서 합하였다. 상기 용액을 17시간 동안 70℃에서 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 10% 메탄올/0.5% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM 등용매로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 201을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.550 g, 89.8% 수율).

¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₃) δ

7.51 (1 H, d, J= 9.8 Hz), 7.24 (1 H, d, J= 9.8 Hz), 4.45 (2 H, d, J= 13.7 Hz), 2.98 (2 H, td, J= 13.0, 2.2 Hz), 2.61 (1 H, tt, J= 11.5, 3.8 Hz), 2.38 (6 H, s), 1.99 - 2.07 (2 H, m), 1.45 - 1.58 (2 H, m, J= 12.5, 12.2, 12.2, 4.2 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 285.0.

[0777]



[0778]

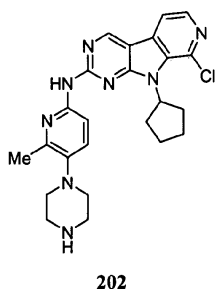
[0779] 8-클로로-9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (200): 화합물 200을 201을 사용하고 실시예 152에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.48 (1 H, s),

8.31 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.18 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.08 (1 H, d, J= 10.3 Hz), 7.89 (1 H, d, J= 10.0 Hz), 6.19 (1 H, quin, J= 8.7 Hz), 4.54 (2 H, d, J= 13.9 Hz), 3.53 - 3.62 (1 H, m), 3.11 - 3.19 (2 H, m), 2.92 (6 H, s), 2.63 - 2.73 (2 H, m), 2.13 - 2.29 (6 H, m), 1.79 - 1.91 (4 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 492.2.

[0780]

[0781] 실시예 155



[0782]

[0783] 8-클로로-9-시클로펜틸-N-(6-메틸-5-(1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

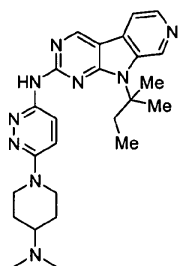
[0784] 화합물 202를 실시예 152에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz,

D₂O) δ 8.86 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 7.80 - 7.93 (2 H, m), 7.10 (1 H, d, J= 9.0 Hz), 5.69 - 5.81 (1 H, m), 3.46 - 3.51 (4 H, m), 3.22 (4 H, br. s.), 2.52 (3 H, br. s.), 2.23 - 2.36 (2 H, m), 1.98 - 2.16 (4 H, m), 1.70 - 1.81 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 463.1.

[0785]

[0786] 실시예 156



203

[0787]

[0788] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리딘)-3-피리다지닐)-9-(1,1-디메틸프로필)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

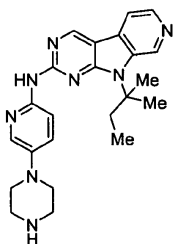
[0789] 화합물 203을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.69 (1 H, br. s.), 11.30 - 11.46 (1 H, m), 9.77 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 8.82 (1 H, d, J= 6.3 Hz), 8.72 (1 H, d, J= 6.3 Hz), 8.32 (1 H, d, J= 10.2 Hz), 8.15 (1 H, d, J= 10.2 Hz), 4.51 (2 H, d, J= 13.3 Hz), 3.44 - 3.55 (1 H, m), 3.16 (2 H, t, J= 12.3 Hz), 2.71 (6 H, d, J= 5.1 Hz), 2.36 (2 H, q, J= 7.4 Hz), 2.23 (2 H, d, J= 11.7 Hz), 2.03 (6 H, s), 1.71 - 1.88 (2 H, m), 0.65 (3 H, t, J= 7.2 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 460.3.

[0790]

[0791] 실시예 157



204

[0792]

[0793] 9-(1,1-디메틸프로필)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

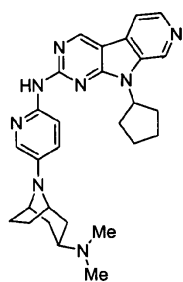
[0794] 화합물 204를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.27 (1 H, br. s.), 9.74 (1 H, s), 9.56 (2 H, br. s.), 9.43 (1 H, s), 8.79 (1 H, d, J= 5.9 Hz), 8.70 (1 H, d, J= 5.9 Hz), 8.13 (1 H, d, J= 2.3 Hz), 7.94 - 7.98 (1 H, m), 7.88 - 7.93 (1 H, m), 3.43 - 3.53 (4 H, m), 3.20 - 3.30 (4 H, m), 2.39 (2 H, q, J= 7.2 Hz), 2.04 (6 H, s), 0.66 (3 H, t, J= 7.4 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 417.3.

[0795]

[0796] 실시예 158



205

[0797]

[0798] 9-시클로펜틸-N-(5-(3-(디메틸아미노)-8-아자바이시클로[3.2.1]옥트-8-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

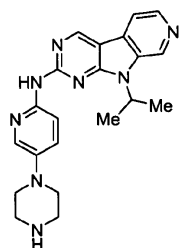
[0799] 화합물 205를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.41 (1 H, br. s.), 10.65 (1 H, br. s.), 9.71 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 8.75 - 8.79 (1 H, m), 8.71 - 8.74 (1 H, m), 8.04 (1 H, d, J= 2.4 Hz), 7.92 - 7.98 (1 H, m), 7.88 (1 H, d, J= 10.3 Hz), 5.43 (1 H, quin, J= 8.7 Hz), 4.46 - 4.51 (2 H, m), 3.62 - 3.72 (1 H, m), 2.62 (6 H, d, J= 4.9 Hz), 2.37 - 2.47 (2 H, m), 2.06 - 2.18 (4 H, m), 1.99 - 2.05 (2 H, m), 1.90 - 1.97 (2 H, m), 1.80 - 1.90 (4 H, m), 1.71 - 1.80 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 483.3.

[0800]

[0801] 실시예 159



206

[0802]

[0803] 9-(1-메틸에틸)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

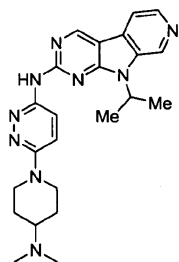
[0804] 화합물 206을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.71 (1 H, s), 9.54 (3 H, br. s.), 8.76 (1 H, d, J= 6.1 Hz), 8.72 (1 H, d, J= 6.1 Hz), 8.14 (1 H, d, J= 2.7 Hz), 8.03 (1 H, d, J= 9.3 Hz), 7.93 (1 H, d, J= 9.3 Hz), 5.35 (1 H, dt, J= 13.9, 6.9 Hz), 3.45 - 3.51 (4 H, m), 3.22 - 3.28 (4 H, m), 1.72 (6 H, d, J= 7.1 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 389.2.

[0805]

[0806] 실시예 160



207

[0807]

[0808] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(1-메틸에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

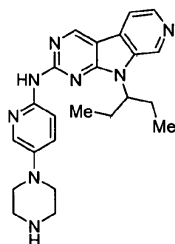
[0809] 화합물 207을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.18 (1 H, s), 9.26 (1 H, s), 9.09 (1 H, s), 8.44 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.22 (1 H, d, J= 9.5 Hz), 8.04 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 7.44 (1 H, d, J= 9.8 Hz), 5.24 (1 H, dt, J= 13.7, 6.8 Hz), 4.30 (2 H, d, J= 12.5 Hz), 2.88 (2 H, t, J= 11.9 Hz), 2.33 - 2.44 (1 H, m), 1.86 (2 H, d, J= 10.0 Hz), 1.66 (6 H, d, J= 6.8 Hz), 1.36 - 1.49 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 432.2.

[0810]

[0811] 실시예 161



208

[0812]

[0813] 9-(1-에틸프로필)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

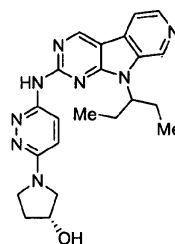
[0814] 화합물 208을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.28 (1 H, br. s.), 9.73 (1 H, s), 9.58 (1 H, s), 9.52 (2 H, br. s.), 8.78 (1 H, d, J= 5.9 Hz), 8.73 (1 H, d, J= 6.1 Hz), 8.14 (1 H, d, J= 2.7 Hz), 8.02 (1 H, br. s.), 7.92 (1 H, br. s.), 4.83 - 4.95 (1 H, m), 3.45 - 3.52 (4 H, m), 3.18 - 3.30 (4 H, m), 2.28 - 2.42 (2 H, m), 2.00 - 2.13 (2 H, m), 0.72 (6 H, t, J=7.3 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 417.3.

[0815]

[0816] 실시예 162



209

[0817]

[0818] (3R)-1-(6-((9-(1-에틸프로필)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-아미노)-3-피리다지닐)-3-피롤리딘올

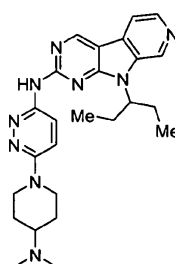
[0819] 화합물 209를 실시예 18에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.44 (1 H, br. s.), 9.75 (1 H, s), 9.62 (1 H, s), 8.78 (1 H, d, J= 6.2Hz), 8.73 (1 H, d, J= 6.1Hz), 8.48 (1 H, d, J= 10.0 Hz), 7.92 (1 H, d, J= 10.0 Hz), 4.82 - 4.91 (1 H, m), 4.47 - 4.56 (1 H, m), 3.65 - 3.84 (3 H, m), 3.57 - 3.64 (1 H, m), 2.25 - 2.41 (2 H, m), 1.92 - 2.17 (4 H, m), 0.70 (6 H, t, J= 14.6Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 419.2.

[0820]

[0821] 실시예 163



210

[0822]

[0823] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(1-에틸프로필)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

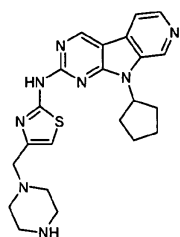
[0824] 화합물 210을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.18 (1 H, br. s.), 9.28 (1 H, s), 9.06 (1 H, s), 8.44 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.20 (1 H, d, J= 9.8 Hz), 8.05 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 7.45 (1 H, d, J= 9.8 Hz), 4.75 (1 H, br. s.), 4.29 (2 H, d, J= 13.0 Hz), 2.88 (2 H, t, J= 11.6 Hz), 2.25 - 2.37 (3 H, m), 2.19 (6 H, s), 1.93 - 2.03 (2 H, m), 1.81 - 1.88 (2 H, m), 1.36 - 1.47 (2 H, m), 0.67 (6 H, t, J=7.3 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 460.3.

[0825]

[0826] 실시예 164



211

[0827]

[0828] 9-시클로헥틸-N-(4-(1-피페라지닐메틸)-1,3-티아졸-2-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

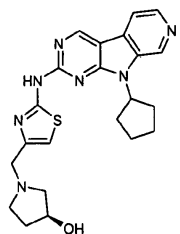
[0829] 화합물 211을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 12.47 (1 H, br. s.), 9.71 (1 H, s), 9.44 (1 H, s), 9.02 (2 H, br. s.), 8.73 (1 H, d, J= 6.1 Hz), 8.65 (1 H, d, J= 6.1 Hz), 7.41 (1 H, s), 5.39 - 5.53 (1 H, m), 4.15 (2 H, s), 3.30 (4 H, br. s.), 3.17 (4 H, br. s., J= 7.6 Hz), 2.53 - 2.62 (2 H, m), 2.08 - 2.20 (4 H, m), 1.77 - 1.89 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 435.2.

[0830]

[0831] 실시예 165



212

[0832]

[0833] (3S)-1-((2-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-피롤리디놀

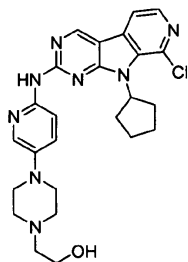
[0834] 화합물 212를 실시예 18에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, *MeOD-d*₃) δ 9.28 (1 H, br. s.), 8.94 (1 H, br. s.), 8.43 (1 H, br. s.), 8.09 (1 H, br. s.), 6.94 (1 H, br. s.), 5.49 - 5.62 (1 H, m), 4.34 - 4.44 (1 H, m), 3.67 - 3.83 (2 H, m), 2.93 - 3.01 (1 H, m), 2.83 - 2.91 (1 H, m), 2.68 - 2.77 (1 H, m), 2.60 - 2.66 (1 H, m), 2.48 - 2.57 (2 H, m), 2.08 - 2.27 (5 H, m), 1.88 - 2.00 (2 H, m), 1.76 (1 H, br. s.) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 436.1.

[0835]

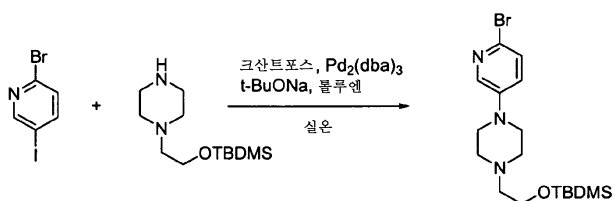
[0836] 실시예 166



213

[0837]

[0838] 2-(4-(6-((8-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올



246

216

[0839]

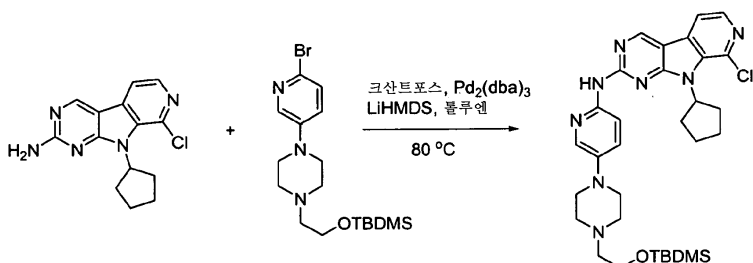
[0840] 1-(6-브로모-3-피리디닐)-4-(2-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에틸)피페라진 (216): 2-브로모-5-요오도피리딘 (0.383 g, 1.35 mmol), 화합물 246 (실시예 170 참조) (0.330 g, 1.35 mmol) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.195 g, 2.02 mmol)를 무수 톨루엔 10 mL 중에서 합하였다. N₂를 상기 용액에 잠시 버블링한 후에 Pd₂(dba)₃ (0.0309 g, 0.0337 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.0391 g, 0.0675 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 17시간 후, 추가의 2-브로모-5-요오도 피리딘 (0.383 g, 1.35 mmol), Pd₂(dab)₃ (0.0309 g, 0.0337 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.0391 g, 0.0675 mmol) 및 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.195 g, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (300 mg)을 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 10분 동안 교 반하였다. 생성물을 20% 에틸 아세테이트/헥산→에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조 물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 216을 황갈색 색 상의 고체로서 수득하였다 (100 mg, 19%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.01 (1 H, d, J=3.2 Hz), 7.29

(1 H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1 H, dd, J=8.8, 3.2 Hz), 3.79 (2 H, t, J=6.1 Hz), 3.15 - 3.24 (4 H, m),

2.67 - 2.75 (4 H, m), 2.60 (2 H, t, J=6.1 Hz), 0.90 (9 H, s), 0.07 (6 H, s) ppm; LCMS-ESI

(POS), M/Z, M+1: 실측치 400.1.



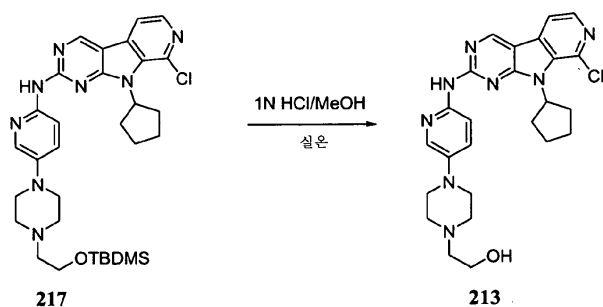
194

216

217

[0841]

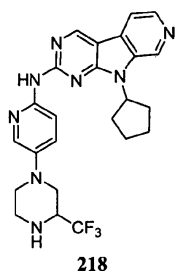
[0842] N-(5-(4-(2-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리도 [4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (217): 화합물 217을 실시예 152에 기재한 방법을 이용하여 화합물 194 및 216으로부터 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 607.4.



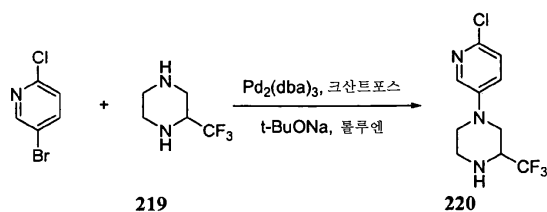
2-(4-(6-((8-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올 (213): 화합물 217 (0.094 g, 0.15 mmol)을 메탄올 10 mL 및 1 N HCl 4 mL와 혼합하였다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 진공하에 농축시키고, 수득된 잔류물을 2% 메탄올/0.1% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM→10% 메탄올/0.5% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 황색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 메탄올 중에 부분적으로 용해한 후에 필터지에서 수집하였다. 필터지의 고체를 소결 깔때기를 통해 DCM/메탄올로 세척한 후에 진공하에 농축시켜서 화합물 213을 황색 고체로서 수득하였다 (0.065 g, 85% 수율).

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 8.22 (1 H, d, J= 5.1 Hz), 8.10 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 8.04 (1 H, d, J= 2.9 Hz), 8.02 (1 H, d, J= 9.0 Hz), 7.46 (1 H, dd, J= 9.0, 2.9 Hz), 5.95 - 6.05 (1 H, m), 4.43 (1 H, t, J= 5.4 Hz), 3.54 (2 H, q, J= 6.1 Hz), 3.12 - 3.19 (4 H, m), 2.55 - 2.65 (6 H, m), 2.45 (2 H, t, J= 6.4 Hz), 1.98 - 2.08 (4 H, m), 1.65 - 1.75 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 493.1.

실시예 167

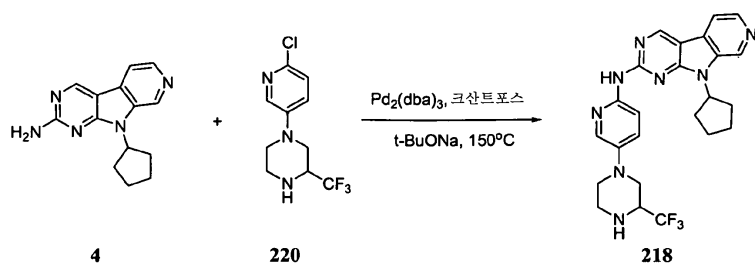


4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-(트리플루오로메틸)피페라진



1-(6-클로로피리딘-3-일)-3-(트리플루오로메틸)피페라진 (220): 화합물 220을 실시예 1에 기재한 방법을 이용하여 화합물 219로부터 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 3.09 - 3.22 (m, J= 11.98 Hz, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 1.84 (s, 1 H) ppm.



[0852]

[0853]

4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-(트리플루오로메틸)피페라진 (218): 화합물 218을 실시예 1에 기재한 방법을 이용하여 화합물 4 및 220으로부터 제조하였다.

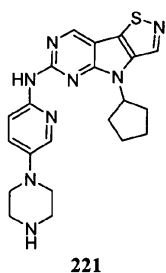
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 9.84 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.44 (d, J= 4.89 Hz, 1 H) 8.21 (d, J= 9.05 Hz, 1 H) 8.08 (d, J= 2.93 Hz, 1 H) 8.04 (d, J= 5.14 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J= 9.05, 2.93 Hz, 1 H) 5.29 - 5.47 (m, 1 H) 3.62 (d, J= 11.25 Hz, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.46 (d, J= 11.49 Hz, 1 H) 2.98 - 3.10 (m, J= 9.78 Hz, 1 H) 2.79 - 2.95 (m, 2 H) 2.65 - 2.79 (m, 2 H) 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 1.95 - 2.18 (m, 4 H) 1.77 (d, J= 5.38 Hz, 2 H) ppm.

[0854]

[0855]

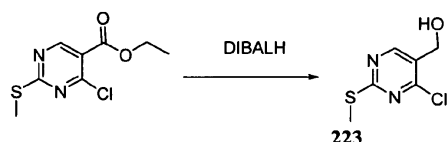
실시예 168



[0856]

[0857]

4-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-4H-이소티아졸로[5',4':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-6-아민



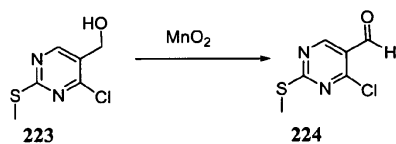
[0858]

[0859]

(4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-일)메탄올 (223): 디클로로메탄 (400 mL) 중 에틸 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 (20.0 g, 86 mmol)에 -78°C에서 톨루엔 중 1.0 M 수소화디소부틸알루미늄 (172 mL, 172 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물이 2시간에 걸쳐 0°C로 가온되도록 하였다. 상기 반응물에 20% 로셸(Rochelle's) (1600 mL) 및 디에틸 에테르 (750 mL)를 첨가하였다. 상기 에멀전을 30분 동안 교반하였다. 유기물을 격리하고, 수성물을 디에틸 에테르 (2×500 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 물 (500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하여 MgSO₄에서 건조시켜 진공하에 농축시키고 1:1 에틸 아세테이트:CH₂Cl₂로 용출시키는 실리카 플러그로 여과하여 화합물 223을 수득하였다 (9.6 g, 59% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

8.55 (s, 1 H) 4.75 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.06 - 2.25 (m, J=5.14 Hz, 1 H) ppm.

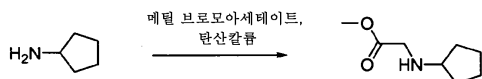


[0860]

[0861]

4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르브알데히드 (224): 산화망간(IV) (< 5 마이크로미터, 활성화) (38.1 g, 439 mmol)을 클로로포름 (800 mL) 중 화합물 223 (16.73 g, 87.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 밤새 교반하여 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켜서 화합물 224를 수득하였다 (13.7 g, 82.8% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 2.65 (s, 2 H) ppm.



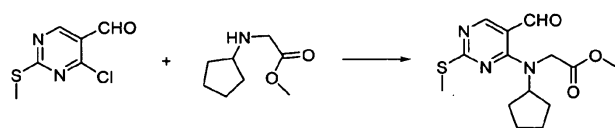
225

메틸 2-(시클로펜틸아미노)아세테이트 (225): THF (40 mL) 중 메틸 브로모아세테이트 (17.4 mL, 188 mmol)의 용액을 THF (150 mL) 중 시클로펜틸아민 (18.6 mL, 188 mmol) 및 트리에틸아민 (26.1 mL, 188 mmol)의 용액에 0°C에서 적가하였다. 적가 후, 상기 반응물을 실온이 되도록 하고 밤새 교반하였다. 트리에틸암모늄 염을 여과하여 매우 소량의 THF로 세정하였다. 합한 여액을 진공하에 농축시켰다. 원하는 생성물을 잔류물로부터 감압하에 증류시켜서 화합물 225 20.2 g을 수득하였다 (68% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm

3.73 (s, 3 H) 3.41 (s, 2 H) 3.00 - 3.13 (m, $J=12.90, 6.39, 6.39$ Hz, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H).

1.67 - 1.74 (m, 2 H) 1.48 - 1.59 (m, 2 H) 1.29 - 1.41 (m, 2 H) ppm.

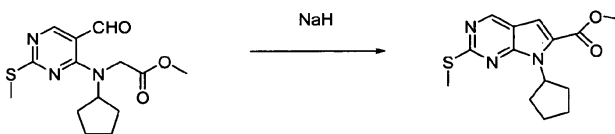


224

225

226

메틸 2-(시클로펜틸(5-(포르밀-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)아세테이트 (226): 트리에틸아민 (10.9 mL, 78.2 mmol)을 THF (200 mL) 중 화합물 224 (12.3 g, 65.2 mmol) 및 화합물 225 (12.8 g, 81.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 교반하였다. 6시간 후, 상기 반응 내용물을 포화 중탄산나트륨에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 물질을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 결정화하여 메틸 2-(시클로펜틸(5-(포르밀-2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아미노)아세테이트 (226)를 수득하였다 (17.55 g, 87.0% 수율).



226

227

메틸 7-(시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실레이트 (227): 수소화나트륨 (3.85 g, 167 mmol) (헥산으로 신선하게 세척함)을 벤젠 (150 mL) 중 화합물 226 (12.95 g, 41.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 70°C에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 반응 내용물을 물 (300 mL)에 붓고 에틸 아세테이트 (2×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0%→50% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 227을 수득하였다 (4.24 g, 34.8% 수율).



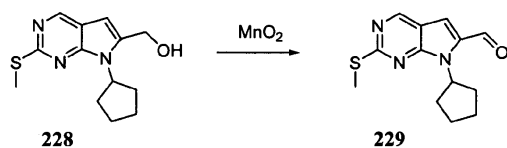
227

228

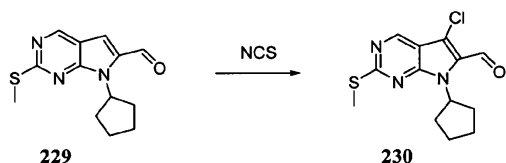
(7-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)메탄올 (228): DIBAL-H (톨루엔 중 1.0 M) (33.8 mL, 33.8 mmol)를 디클로로메탄 (85 mL) 중 화합물 227 (4.93 g, 16.9 mmol)의 용액에 -78°C에서 적가하였다. 상기 반응물을 20분 동안 교반한 후에 0°C로 가온하고, NaCl로 포화된 0.5 M 로셀 염 400 mL로 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 3시간 동안 교반한 후에 에틸 아세테이트 (4×250 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, MgSO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켜서 조 물질 4.36 g을 수득하였다. 상기 조 물질을 디클로로메탄 및 메탄올 중에 취하여 실리카겔에 플레이팅하고, 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용한 후에 DCM 중 10% 메탄올로 전환시키는 실리카 플러그를 통해 플래쉬하여 화합물 228을 수득하였다 (3.37 g, 75.6% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ 8.60 (s, 1 H) 6.29 (s, 1 H) 4.83 - 4.95 (m, J= 17.30, 8.59, 8.59 Hz, 1 H) 4.79 (d, J= 5.87 Hz, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.47 - 2.58 (m, 2 H) 1.97 - 2.15 (m, 5 H) 1.67 - 1.81 (m, 2 H) ppm.



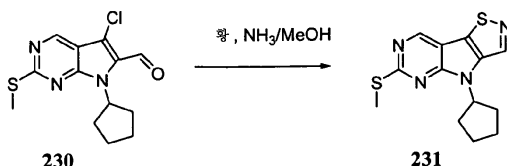
7-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (229): 이산화망간 (5.56 g, 64.0 mmol)을 디클로로메탄 (250 mL) 중 화합물 228 (3.37 g, 12.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 16시간 후, 상기 반응 내용물을 셀라이트를 통해 여과하고 유기물을 진공하에 제거하여 화합물 229를 수득하였다 (3.10 g, 92.7 % 수율).



5-클로로-7-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (230): 화합물 229 (3.10 g, 11.9 mmol) 및 N-클로로로숙신이미드 (1.74 g, 13.0 mmol)를 DMF (30 mL) 중에 용해하고 100℃에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 온도를 65℃로 낮추고, 0.35 당량의 NCS를 첨가하였다. 30분 후에 반응 내용물을 물 (10×)에 붓고 포화 중탄산염 (300 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0%→7% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 5-클로로-7-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (230)를 수득하였다 (1.37 g, 39% 수율).

¹H NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ ppm

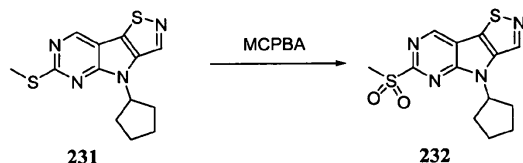
10.17 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 5.73 - 5.96 (m, 1 H) 2.63 (s, 3 H) 2.29 - 2.47 (m, 2 H) 1.97 - 2.16 (m, 4 H) 1.63 - 1.83 (m, 2 H) ppm.



4-시클로펜틸-6-(메틸술폰닐)-4H-이소티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘 (231): 황 (0.238 g, 0.926 mmol) 및 5-클로로-7-시클로펜틸-2-(메틸티오)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (1.37 g, 4.63 mmol)에 포화 메탄올계 암모니아 (15 mL)를 첨가하였다. 상기 반응물을 밀폐하고 80℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 0℃로 냉각시키고, 분취액을 취하여 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기물을 진공하에 제거하고 디클로로메탄 (100 mL)과 포화 중탄산나트륨 (200 mL) 사이에 분배하였다. 수성물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0%→25% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 231을 수득하였다 (1.30 g, 96.6% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1 H)

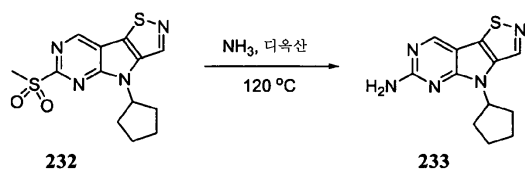
8.62 (s, 1 H) 5.36 - 5.52 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 1.97 - 2.18 (m, 4 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) ppm.



[0877]

[0878]

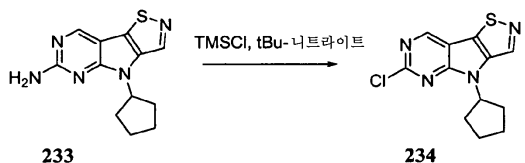
4-시클로펜틸-6-(메틸술포닐)-4H-이소티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘 (232): 디클로로메탄 (25 mL) 중 반응물 231 (1.30 g, 4.48 mmol)에 0℃에서 MCPBA (50%) (3.42 g, 9.85 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물이 밤새 교반되도록 하면서 실온으로 가온시켰다. 반응 내용물을 포화 중탄산나트륨 (150 mL)에 붓고, 디클로로메탄 (3×75 mL)으로 추출하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20%→60% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 232를 수득하였다 (1.30 g, 90.1% 수율).



[0879]

[0880]

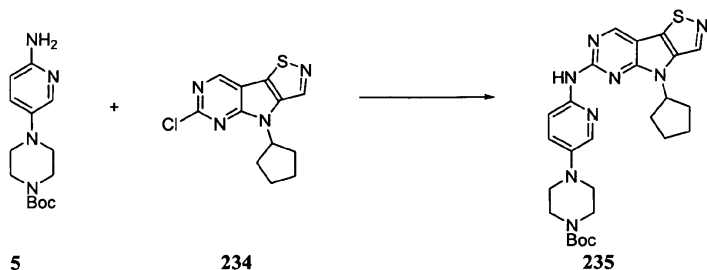
4-시클로펜틸-피리미디노[4',5':2,3]4H-피롤로[2,3-d]이소티아졸-6-아민 (233): 유리 볼베에서 디옥산 (35 mL) 중 화합물 232 (1.30 g, 4.06 mmol)의 용액을 암모니아 기체로 포화시켰다. 상기 볼베를 밀폐하고, 반응물을 120℃에서 교반하였다. 16시간 후, LCMS에서는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 용매를 진공하에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20%→50% THF의 구배 용출)를 실시하여 화합물 233 430 mg을 수득하였다 (41% 수율).



[0881]

[0882]

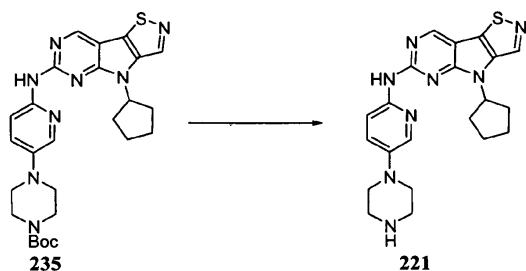
6-클로로-4-시클로펜틸-피리미디노[4',5':2,3]4H-피롤로[2,3-d]이소티아졸 (234): 디클로로메탄 (10 mL) 중 화합물 233 (0.100 g, 0.39 mmol)의 용액에 0℃에서 트리메틸실릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.2 mmol)를 적가한 후에 tert-부틸 니트라이트 (0.2 g, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 반응 내용물을 포화 중탄산나트륨 (20 mL)에 부었다. 수성 층을 디클로로메탄 (1×20 mL)으로 추출하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0%→30% THF의 구배 용출)를 실시하여 화합물 234를 수득하였고 (0.025 g, 23% 수율), 이것을 추가의 특징규명 없이 사용하였다.



[0883]

[0884]

1,1-디메틸에틸 4-(6-((4-시클로펜틸-4H-이소티아졸로[5',4':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카복실레이트 (235): 스크류 캡 바이알에서 화합물 5 (0.075 g, 0.27 mmol), 화합물 234 (0.025 g, 0.090 mmol) 및 DMSO (0.200 mL)를 합하였다. 상기 반응물을 밀폐하고, 4일에 걸쳐 100℃에서 교반하였다. DMSO를 고진공하에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 0%→10% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 235 15 mg을 수득하였다 (32% 수율).



[0885]

[0886]

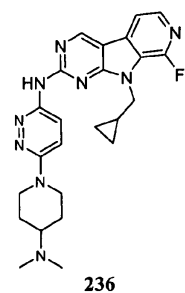
4-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-피리미디노[4',5':2,3]4H-피롤로[2,3-d]이소티아졸-6-아민 (221): 화합물 221을 실시예 1에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.57 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 8.13 (d, J= 2.45 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J= 9.78, 2.69 Hz, 1 H) 7.24 (d, J= 9.54 Hz, 1 H) 5.53 (quin, J= 8.44 Hz, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 8 H) 2.21 - 2.40 (m, 4 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) ppm. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 421.0, 계산치 421.2.

[0887]

[0888]

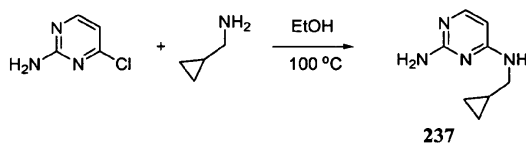
실시예 169



[0889]

[0890]

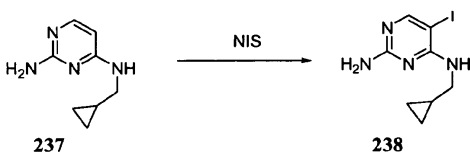
9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(6-(4-디메틸아미노피페리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[0891]

[0892]

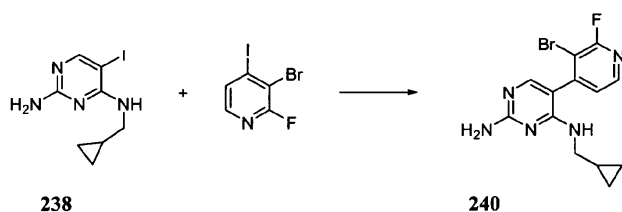
N⁴-(시클로프로필메틸)피리미딘-2,4-디아민 (237): 에탄올 (90 mL) 중 시클로프로필메탄아민 (3.62 g, 50.9 mmol)에 고체 4-클로로피리미딘-2-아민 (6.00 g, 46.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 환류 (100℃ 오일조)하에 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 생성물 237을 정량적인 수율로 수득하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 165.0, 계산치 165.1.



[0893]

[0894]

N⁴-(시클로프로필메틸)-5-요오도피리미딘-2,4-디아민 (238): N-요오도숙신이미드 (11.5 g, 50.9 mmol)를 AcOH (90 mL) 중 화합물 237 (7.60 g, 46.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응물을 80℃로 가온하고 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (200 mL) 및 물 중에 취하였다. 수성층을 5 N NaOH를 사용하여 pH 12가 되도록 하고, 유기물을 격리하였다. 수성물을 디클로로메탄 (2×100 mL)으로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 고체 티오황산나트륨으로 처리하여 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 10%→75% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 238을 수득하였다 (8.0 g, 60% 수율).



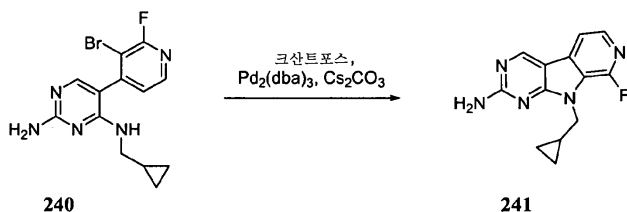
[0895]

[0896]

5-(3-브로모-2-플루오로피리딘-4-일)-N⁴-(시클로프로필메틸)피리미딘-2,4-디아민 (240): THF 중 2 M 이소프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (0.814 mL, 1.63 mmol)을 -78℃로 냉각시킨 Et₂O (0.150 mL) 및 THF (0.850) 중 3-브로모-2-플루오로-4-요오도피리딘 (0.468 g, 1.55 mmol)의 탈기된 용액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 상기 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 디에틸 에테르 중 1.0 M 염화아연 용액 (0.776 mL, 0.776 mmol)을 10분에 걸쳐 상기 반응물에 적가하였다. 상기 반응물을 실온이 되도록 하였다. 상기 반응물을 15분 이내에 실온으로 가온시켰다. THF (0.50 mL) 중 화합물 238 (0.150 g, 0.517 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.0418 g, 0.0362 mmol)의 용액을 상기 반응물에 첨가하였다. 상기 반응물을 환류 응축기에 넣고, 60℃ 오일 조에서 교반하였다. 2시간 후에 상기 반응물을 가열원으로부터 치우고 밤새 방치되도록 하였다. 포화 NH₄Cl (0.5 mL) 및 CH₂Cl₂ 중 12% 2-프로판올 (2 mL)을 첨가하였다. 유기물을 격리하고, 수성물을 CH₂Cl₂ 중 12% 2-프로판올 (4×4 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하여 MgSO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (0.175% NH₄OH 첨가제를 함유하는 DCM 중 3% 메탄올로 용출함)를 실시하여 화합물 240을 수득하였다 (0.140 g, 80.1% 수율).

¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 0.22 (d, J= 4.40 Hz, 2 H) 0.46 - 0.59 (m, 2 H) 0.96 - 1.07 (m, 1 H) 3.21 - 3.36 (m, 2 H) 4.51 (br. s., 1 H) 5.11 (br. s., 2 H) 7.16 (d, J= 4.89 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.22 (d, J= 4.89 Hz, 1 H) ppm.



[0897]

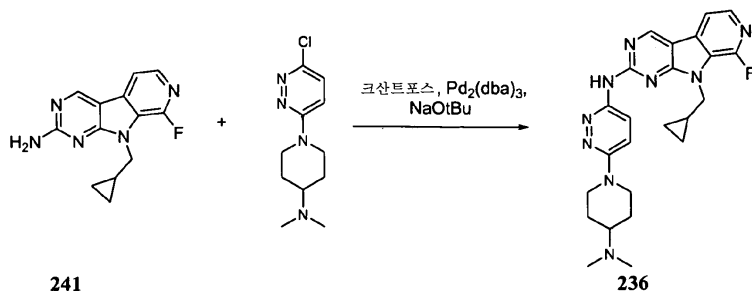
[0898]

9-(시클로프로필메틸)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (241): 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (0.017 g, 0.030 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.014 g, 0.015 mmol), 탄산세슘 (0.19 g, 0.59 mmol) 및 화합물 240 (0.100 g, 0.30 mmol)을 함유하는 아르곤 퍼징된 바이알에 진공하에서 탈기된 디옥산 (2.00 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 100℃에서 교반하였다. 4시간 후에 상기 반응물을 냉각시키고 실리카에 바로 적용하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 40%→90% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 241을 수득하였다 (0.060 g, 79% 수율).

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.45 - 0.57 (m, 4 H) 1.34 - 1.47 (m, 1 H) 4.32 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 5.46 (br. s., 2 H) 7.68 (dd, J=5.26, 2.81 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=5.13, 1.71 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H).

[0899]



[0900]

[0901]

9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(6-(4-디메틸아미노피페리딘-1-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-

d]피리미딘-2-아민 (236): 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.015 g, 0.016 mmol), 크산트포스 (0.019 g, 0.032 mmol), NaOtBu (0.025 g, 0.26 mmol), 1-(6-클로로피리다진-3-일)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (0.051 g, 0.21 mmol) 및 화합물 241 (0.0550 g, 0.21 mmol)에 탈기된 디옥산 (1.0 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 용기를 밀폐시켜 105℃에서 교반하였다. 13시간 후, 상기 반응 내용물을 포화 중탄산나트륨 (5 mL)에 부었다. 수성 층을 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 0.175% NH₄OH, 3% 메탄올→100% 1% NH₄OH, 7% 메탄올, CH₂Cl₂)를 실시하여 화합물 236을 수득하였다 (0.038 g, 39% 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.41 - 0.55 (m, 4 H)

1.29 - 1.50 (m, 3 H) 1.85 (d, J=11.98 Hz, 2 H) 2.20 (s, 6 H) 2.34 (tt, J=10.85, 3.58 Hz, 1 H)

2.90 (t, J=11.62 Hz, 2 H) 4.25 - 4.37 (m, 4 H) 7.44 (d, J=10.03 Hz, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 2 H)

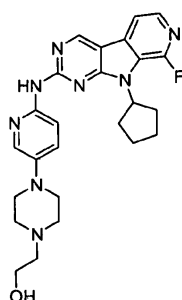
8.24 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 10.35 (s, 1 H) ppm. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1:

실측치 462.0, 계산치 462.2.

[0902]

[0903]

실시예 170

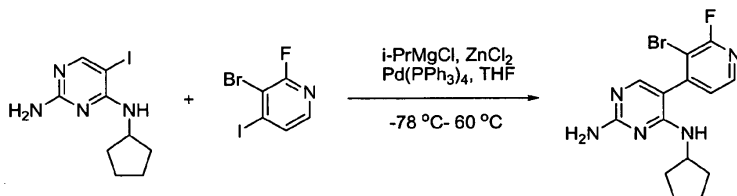


242

[0904]

[0905]

2-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리다[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올



243

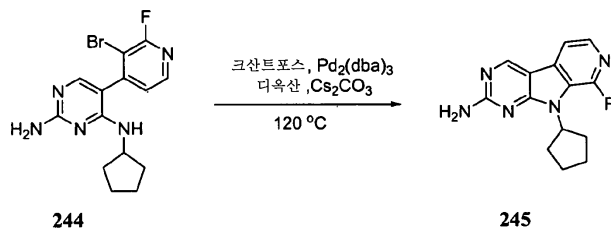
244

[0906]

[0907]

5-(3-브로모-2-플루오로-4-피리디닐)-N⁴-시클로펜틸-2,4-피리미딘디아민 (244): 건조 적하 깔때기, 온도계 및 교반 막대가 장착된 건조 3구 2 L 플라스크에 3-브로모-2-플루오로-4-요오도피리딘 (83.4 g, 276 mmol)을 첨가한 후에 무수 THF 300 mL를 질소 대기하에 첨가하였다. 상기 용액을 2-프로판올/드라이아이스 조에서 -70℃로 냉각시켰다. 디에틸 에테르 중 2.0 M 이소프로필마그네슘 클로라이드의 용액 (145 mL, 290 mmol)을 30분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 상기 용액을 30분 동안 교반한 후에 THF 중 0.5 M 염화아연(II) (276 mL, 138 mmol)을 캐놀라를 통해 첨가하였다. 상기 용액을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 적하 깔때기를 환류 응축기로 대체하고, N⁴-시클로펜틸-5-요오도피리미딘-2,4-디아민 (243, 실시예 200 참조) (28.00 g, 92.1 mmol)을 첨가한 후에 Pd(PPh₃)₄ (5.32 g, 4.60 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 부드러운 환류하에 밤새 가열하였다. 상기 용액을 진공하에서 부피의 1/10으로 농축시킨 후, 이것을 빙조에서 냉각시켰다. 여기에 차가운 포화 NH₄Cl 100 mL를 첨가한 후에 물 500 mL를 첨가하였다. 이어서, 12% 이소프로판올/DCM 500 mL를 첨가하고, 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에 필터지를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 물, DCM 및 12% 2-프로판올/DCM을 연속적으로 사용하여 세척하였다. 여액을 분별 깔때기에서 분배하고, 수성 층을 12% 2-프로판올/DCM으로 세척하였다. 유기물을 MgSO₄에서 건조시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 초음파처리하면서 DCM 중에 부분적으로 용해하고 여과하여 화합물 244를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (26.45 g, 81.6%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.18 (1 H, d, J= 4.9 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.26 (1 H, dd, J= 4.9, 0.7 Hz), 6.34 (2 H, s), 6.12 (1 H, d, J= 7.6 Hz), 4.42 (1 H, sxt, J= 7.4 Hz), 1.76 - 1.96 (2 H, m), 1.55 - 1.68 (2 H, m), 1.31 - 1.53 (4 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 352.0.

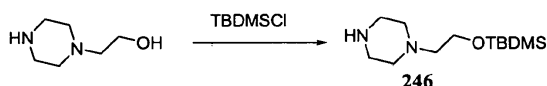


[0908]

[0909]

9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (245): 화합물 244 (0.143 g, 0.41 mmol) 및 탄산세슘 (0.40 g, 1.2 mmol)을 무수 1,4-디옥산 5 mL와 합하였다. 상기 용액에 질소를 잠시 버블링한 후에 Pd₂(dba)₃ (0.037 g, 0.041 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.047 g, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 극초단파 조사로 1시간 동안 120°C에서 가열하였다. 상기 용액을 2% 메탄올/0.1% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM→7% 메탄올/0.35% NH₄OH (물 중 약 28%)/DCM의 구배로 용출시키는 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 순수한 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 245를 밝은 갈색빛 고체로서 수득하였다 (94 mg, 85%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (1 H, s), 7.94 (1 H, dd, J= 5.2, 1.5 Hz), 7.91 (1 H, dd, J= 5.1, 2.9 Hz), 7.10 (2 H, br. s.), 5.38 - 5.49 (1 H, m), 2.10 - 2.23 (2 H, m), 1.93 - 2.08 (4 H, m), 1.64 - 1.79 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 272.0.

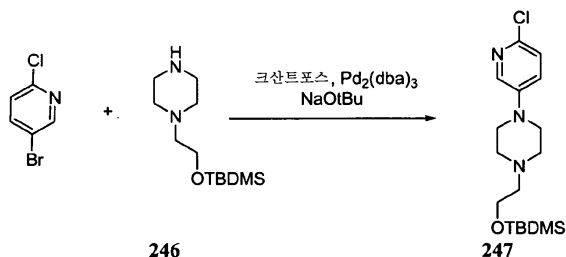


[0910]

[0911]

1-(2-((1,1-디메틸에틸)(디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진 (246): 디클로로메탄 (25 mL) 중 1-(2-히드록시에틸)-피페라진 (3.36 g, 25.8 mmol)에 tert-부틸디메틸실릴클로라이드 (3.89 g, 25.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반한 후에 CH₂Cl₂로 1회 세척하고 0.5 N NaOH (100 mL)로 추출하였다. 수성물을 CH₂Cl₂ 중 10% 메탄올 (3×100 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (A (DCM 중 3% 메탄올 + 0.175% NH₄OH 첨가제)에 대해 0%→100% B (DCM 중 7% 메탄올 + 1% NH₄OH 첨가제)의 구배 용출)를 실시하여 화합물 246을 수득하였다 (4.71 g, 74.7% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (s, 6 H) 0.90 (s, 9 H) 2.36 - 2.59 (m, 6 H) 2.89 (t, J= 4.77 Hz, 4 H) 3.76 (t, J= 6.48 Hz, 2 H) ppm.



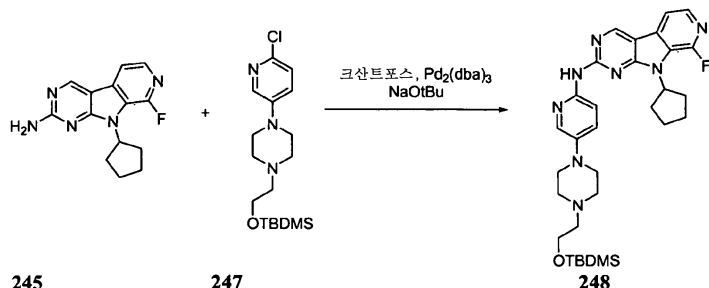
[0912]

[0913]

1-(6-클로로-3-피리디닐)-4-(2-((1,1-디메틸에틸)(디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진 (247): 5-브로모-2-클로로피리딘 (3.15 g, 16.4 mmol), 화합물 246 (4.00 g, 16.4 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.749 g, 0.818 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.947 g, 1.64 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (1.82 g, 19.0 mmol)를 스크류 캡 바이알에서 합하고, 아르곤하에 대기하에서 탈기된 톨루엔 (44 mL)을 사용하여 용매화하였다. 상기 반응물에 아르곤을 잠시 살포한 후에 밀폐하고 100°C에서 교반하였다. 3시간 후, 상기 반응 내용물을 포하

중탄산나트륨 (100 mL)에 붓고, 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (3×200 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 0%→100% 에틸 아세테이트 에서 DCM 중 3% 메탄올로 전환하는 구배 용출)를 실시하여 화합물 247을 수득하였다 (5.40 g, 92.7% 수율).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.08 (s, 6 H) 0.91 (s, 9 H) 2.60 (t, J= 5.87 Hz, 2 H) 2.70 (br. s., 4 H) 3.20 (d, J= 4.40 Hz, 4 H) 3.80 (t, J= 6.11 Hz, 2 H) 7.17 (d, J= 1.71 Hz, 2 H) 8.02 (s, 1 H) ppm.



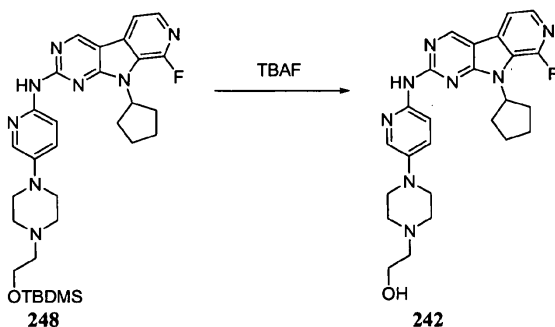
245

247

248

9-시클로펜틸-N-(5-(4-(2-(((1,1-디메틸에틸)(디메틸)실릴)옥시)에틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (248): 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.0289 g, 0.0316 mmol), K₂CO₃ (0.0366 g, 0.0632 mmol), NaOtBu (0.0486 g, 0.506 mmol), 화합물 247 (0.150 g, 0.421 mmol) 및 화합물 245 (0.114 g, 0.421 mmol)에 탈기된 디옥산 (2.0 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 용기를 밀폐하고 105℃에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 실리카에 바로 로딩하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 1.5%→5% 2 M 메탄올계 NH₃의 구배 용출)를 실시하여 화합물 248을 수득하였다 (0.120 g, 48.2% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.09 (s, 6 H) 0.83 - 1.00 (m, 9 H) 1.75 - 1.90 (m, 2 H) 2.05 - 2.25 (m, 4 H) 2.36 - 2.53 (m, 2 H) 2.63 (br. s., 2 H) 2.75 (br. s., 4 H) 3.22 (br. s., 4 H) 3.82 (br. s., 2 H) 5.54 (quin, J= 9.00 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J= 9.00, 2.74 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J= 5.09, 3.13 Hz, 1 H) 8.00 - 8.04 (m, 1 H) 8.06 (d, J= 2.74 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.36 (d, J= 9.00 Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H) ppm.



248

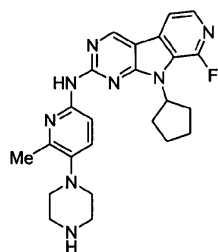
242

2-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올 (242): THF (1.0 mL) 중 화합물 248 (0.115 g, 0.19 mmol)에 THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.49 mL, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 상기 반응 내용물을 물에 부었다. 수성 층을 5 N NaOH를 사용하여 pH 12가 되도록 하고, 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (3×25 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 3%→7.5% 2 M 메탄올계 NH₃의 구배 용출)를 실시하여 화합물 242를 수득하였다 (0.070 g, 75% 수율).

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.05 - 2.17 (m, 2 H) 2.25 - 2.40 (m, 2 H) 2.45 (t, J= 6.11 Hz, 2 H) 2.54 - 2.62 (m, 4 H) 3.00 - 3.27 (m, 4 H) 3.54 (q, J= 5.95 Hz, 2 H) 4.43 (t, J= 5.26 Hz, 1 H) 5.45 (quin, J= 9.05 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J= 9.17, 2.81 Hz, 1 H) 7.93 - 8.07 (m, 3 H) 8.11 (d, J= 9.05 Hz, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 9.89 (s, 1 H) ppm.

실시예 171



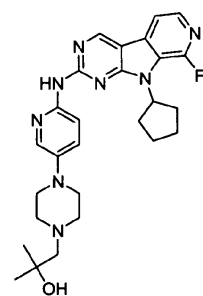
249

9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(6-메틸-5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

화합물 249를 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 분리하였다.

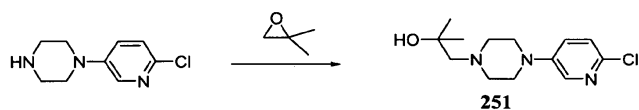
¹H NMR (500 MHz, *D*₂O) δ ppm 8.97 (1 H, s), 8.03 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (1 H, dd, J=5.1, 2.4 Hz), 7.79 (1 H, d, J=4.4 Hz), 7.12 (1 H, d, J=9.0 Hz), 5.35 (1 H, qd, J=8.7, 8.6 Hz), 3.47 - 3.55 (4 H, m), 3.23 - 3.32 (4 H, m), 2.65 (3 H, s), 2.17 - 2.28 (2 H, m), 1.97 - 2.17 (5 H, m), 1.73 - 1.87 (2 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 447.3.

실시예 172



250

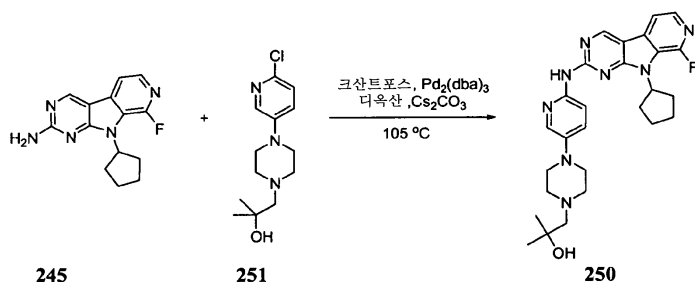
1-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-메틸-2-프로판올



251

1-(4-(6-클로로-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-메틸-2-프로판올 (251): 메탄올 (1.5 mL) 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)피페라진 (0.600 g, 3.04 mmol)에 산화이소부틸렌 (0.274 mL, 3.04 mmol)을 적가하였다. 상기 반응물이 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 추가의 0.15 당량의 산화이소부틸렌을 첨가하고, 상기 반응물을 55℃의 오일조에 밤새 두었다. 용매를 진공하에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 2%→10% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 251을 수득하였다 (0.450 g, 55.0% 수율).

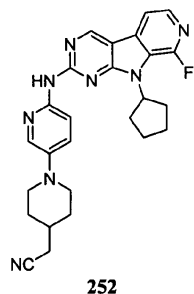
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.95 - 1.50 (m, 7 H) 2.23 - 3.61 (m, 9 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 8.03 (br. s., 1 H) ppm.



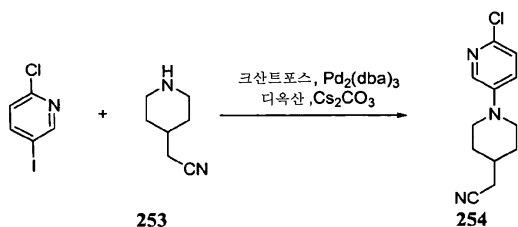
1-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-메틸-2-프로판올 (250): 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.0190 g, 0.0207 mmol), 크산트포스 (0.0240 g, 0.0415 mmol), 탄산세슘 (0.126 g, 0.387 mmol), 1-(4-(6-클로로피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-메틸프로판-2-올 (251) (0.0746 g, 0.276 mmol) 및 화합물 245 (0.0750 g, 0.276 mmol)에 탈기된 디옥산 (1.1 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 105°C에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄 (30 mL)과 물 사이에 분배하였다. 수성물을 5 N NaOH로 pH 12가 되게 하고, 디클로로메탄 (15 mL) 및 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (10 mL)로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (DCM 중 1%→5% 2 M 메탄올계 NH_3)를 실시하여 화합물 250을 수득하였다 (0.135 g, 96.8% 수율).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13 (s, 6 H) 1.67 - 1.81 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.07 - 2.16 (m, 2 H) 2.27 (s, 2 H) 2.33 (d, J = 8.56 Hz, 2 H) 2.65 - 2.74 (m, 4 H) 3.10 - 3.17 (m, 4 H) 4.14 (s, 1 H) 5.46 (quin, J = 9.05 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J = 9.17, 2.81 Hz, 0 H) 7.97 - 8.07 (m, 3 H) 8.12 (d, J = 9.05 Hz, 0 H) 9.33 (s, 1 H) 9.90 (s, 1 H) ppm.

실시예 173



(1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세트니트릴

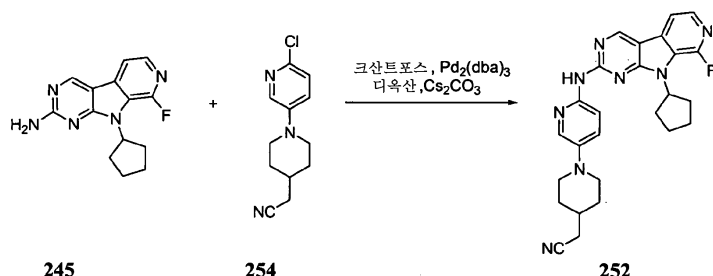


(1-(6-클로로-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세트니트릴 (254): 2-클로로-5-요오도피리딘 (0.278 g, 1.16 mmol), 2-(피페리딘-4-일)아세트니트릴 히드로클로라이드 (253) [Vidaluc, J.-L. et al., Novel J. Med. Chem. 1994, 37, (5), 689-695] (0.186 g, 1.16 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0531 g, 0.0580 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.0671 g, 0.116 mmol) 및 탄산세슘 (0.945 g, 2.90 mmol)을 스크류 캡 바이알에서 합하고, 아르곤하에 대기하에서 탈기된 디옥산 (4.5 mL)을 사용하여 용매화하였다. 상기 반응물에 아르곤을 잠시 살포한 후에 밀폐하고 105°C에서 교반하였다. 3시간 후, 상기 반응물을 물 (30 mL)에 붓고, CH_2Cl_2 중 10% 메

탄올 (3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 10%→50% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 254를 수득하였다 (0.110 g, 40.2% 수율).

¹H NMR

(400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.23 - 1.44 (m, J=11.98, 11.98, 11.84, 3.72 Hz, 2 H) 1.68 - 1.90 (m, 3 H) 2.54 (d, 2 H) 2.75 (td, J=12.42, 2.15 Hz, 2 H) 3.77 (d, J=12.52 Hz, 2 H) 7.26 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.80, 3.33 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=3.13 Hz, 1 H) ppm.



[0938]

[0939]

(1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세트니트릴 (252): 트리스(디벤질리테나세톤)디팔라듐(0) (0.0147 g, 0.0160 mmol), 크산토포스 (0.0186 g, 0.0321 mmol), Cs₂CO₃ (0.0975 g, 0.299 mmol), 2-(1-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)아세트니트릴 (0.0504 g, 0.214 mmol) 및 화합물 245 (0.0580 g, 0.214 mmol)에 탈기된 (Ar) 디옥산 (1.0 mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 105℃에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 실리카겔에 바로 로딩하였다. THF로부터의 결정화 및 HCl 염 형성으로 화합물 252를 수득하였다 (55 mg).

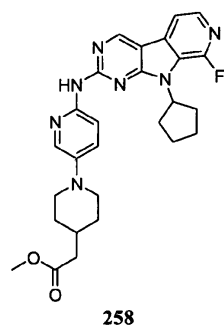
¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.43 (d, J= 10.56 Hz, 2 H) 1.66 -

1.81 (m, 2 H) 1.86 (d, J = 11.35 Hz, 3 H) 2.05 (d, J = 6.26 Hz, 2 H) 2.15 (br. s., 2 H) 2.19 - 2.31 (m, 2 H) 2.59 (d, J = 5.87 Hz, 2 H) 2.85 (t, J = 11.74 Hz, 2 H) 3.75 (d, J = 12.13 Hz, 2 H) 5.53 (quin, J = 9.10 Hz, 1 H) 7.68 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 8.15 (d, J = 5.09 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J = 4.89, 2.93 Hz, 1 H) 9.55 (s, 1 H) 11.80 (br. s., 1 H) ppm.

[0940]

[0941]

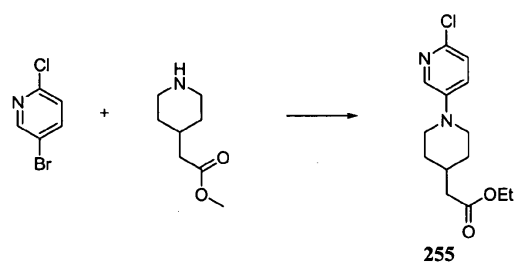
실시예 174



[0942]

[0943]

메틸 (1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세테이트



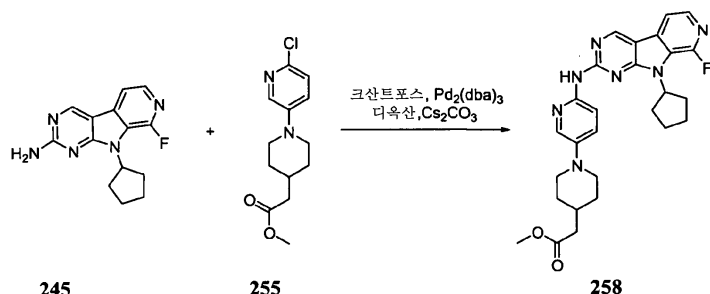
[0944]

[0945]

에틸 (1-(6-클로로-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세테이트 (255): 화합물 255를 실시예 173에 기재한 방법을 이

용하여 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.27 (qd, $J=12.26, 3.91$ Hz, 2 H) 1.72 (d, $J=12.52$ Hz, 2 H) 1.78 - 1.93 (m, $J=11.05, 7.38, 7.38, 3.72, 3.72$ Hz, 1 H) 2.29 (d, $J=7.04$ Hz, 2 H) 2.72 (td, $J=12.32, 2.35$ Hz, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 3.72 (d, $J=12.52$ Hz, 2 H) 7.25 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=9.00, 3.13$ Hz, 1 H) 8.04 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H) ppm.



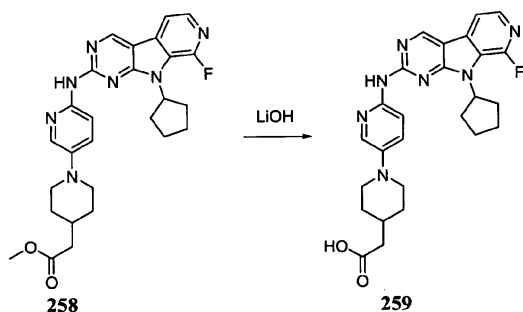
[0947]

[0948] 메틸 (1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세테이트 (258): 화합물 258을 실시예 173에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 분리하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.39 (br. s., 2 H) 1.71 - 1.86 (m, 4 H) 1.93 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 2.05 (t, $J=6.72$ Hz, 2 H) 2.15 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.20 - 2.31 (m, 2 H) 2.34 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) 2.86 (br. s., 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.71 (d, $J=12.47$ Hz, 2 H) 5.54 (quin, $J=9.11$ Hz, 1 H) 7.69 (br. s., 1 H), 8.01 (br. s., 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H) 8.20 (dd, $J=9.54, 2.20$ Hz, 1 H) 8.30 (dd, $J=4.52, 2.81$ Hz, 1 H) 9.56 (s, 1 H) ppm. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 504.2, 계산치 504.2.

[0949]

[0950] 실시예 175

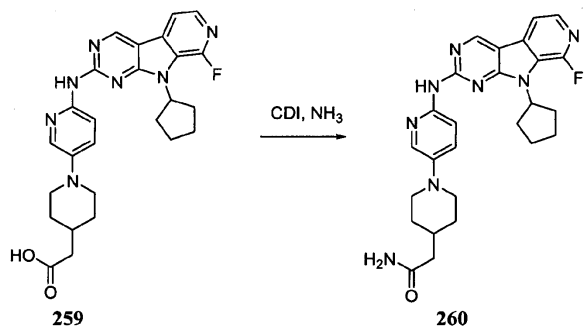


[0952] (1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아세트산 (259): 화합물 258 (0.100 g, 0.20 mmol)을 디옥산 (4.8 mL) 및 메탄올 (4.8 mL) 중에 현탁시켰다. 물 2.0 mL 중 수산화리튬 일수화물 (0.0092 g, 0.22 mmol)의 용액을 상기 현탁액에 첨가하였다. 상기 반응물을 70°C로 가운시켰다. 1시간 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 물 (3 mL) 중에 용해하였다. 디클로로메탄 (1 mL)을 첨가하고, pH를 묽은 NaOH로 약 pH 10이 되도록 하였다. 유기물을 제거하고, 수성물을 묽은 HCl로 약 pH 4가 되도록 하였다. 생성된 침전물을 여과하였다. C18 컬럼에서의 RP-HPLC (0.1% TFA를 함유하는 물 중 10%→90% CH_3CN)로 정제하여 화합물 259를 TFA 염으로서 수득하였다 (5 mg).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.28 - 1.41 (m, $J=12.17, 12.01, 12.01, 3.18$ Hz, 2 H) 1.68 - 1.94 (m, 5 H) 1.99 - 2.09 (m, 2 H) 2.09 - 2.19 (m, 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 4 H) 2.81 (t, $J=11.49$ Hz, 2 H) 3.71 (d, $J=12.23$ Hz, 2 H) 5.53 (quin, $J=9.11$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=9.05$ Hz, 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.06 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 8.11 - 8.18 (m, 1 H) 8.25 (dd, $J=4.65, 2.93$ Hz, 1 H) 9.51 (s, 1 H) 11.43 (br. s., 1 H) ppm. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 490.1, 계산치 490.2.

[0953]

[0954] 실시예 176



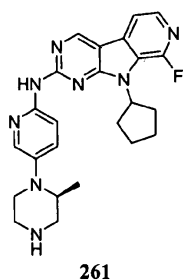
[0955]

[0956] 2-(1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘)아세트아미드 (260): 화합물 259 (0.077 g, 0.16 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중에 현탁하고, 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.028 g, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 70℃에서 교반하였다. 1시간 후에 상기 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 암모니아 기체를 다시 살포하였다. 튜브를 밀폐시켜 70℃로 가온시켰다. 1시간 후에 상기 반응물을 물 (30 mL) 중에 희석하고 여과하였다. 역상 HPLC (0.1% TFA를 함유하는 물 중 10%→90% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 260을 TFA 염으로서 수득하였다 (0.025 g, 26% 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.25 - 1.39 (m, 2 H) 1.70 - 1.84 (m, 4 H) 1.89 (dt, J= 7.27, 3.58 Hz, 1 H) 2.05 (d, J= 7.09 Hz, 4 H) 2.14 (br. s., 2 H) 2.27 (d, J= 8.31 Hz, 2 H) 2.80 (t, J= 10.88 Hz, 2 H) 3.70 (d, J= 12.23 Hz, 2 H) 5.52 (quin, J= 9.05 Hz, 1 H) 6.80 (br. s., 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.05 (br. s., 1 H) 8.13 (d, J= 3.91 Hz, 1 H) 8.21 - 8.28 (m, 1 H) 9.51 (s, 1 H) 11.36 (br. s., 1 H) ppm.

[0957]

[0958] 실시예 177



[0959]

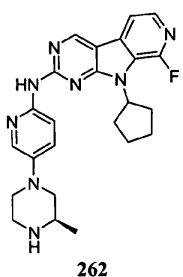
[0960] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-((2S)-2-메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0961] 표제 화합물 261을 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 단리하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (d, J= 6.36 Hz, 3 H) 1.43 (s, 9 H) 1.67 - 1.81 (m, 2 H) 2.01 (br. s., 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.33 (br. s., 2 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 3.63 (d, J= 11.74 Hz, 1 H) 3.75 - 3.96 (m, 2 H) 5.45 (quin, J= 8.99 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J= 8.93, 2.57 Hz, 1 H) 7.95 - 8.07 (m, 3 H) 8.14 (d, J= 9.05 Hz, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 9.92 (s, 1 H) ppm.

[0962]

[0963] 실시예 178



[0964]

[0965] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-((3R)-3-메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-

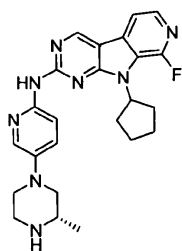
d]피리미딘-2-아민

[0966] 화합물 262를 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 분리하였다.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.35 (d, J= 6.60 Hz, 3 H) 1.62 - 1.86 (m, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 2 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.93 (dd, J= 12.47, 11.00 Hz, 1 H) 3.15 (d, J= 6.85 Hz, 2 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.78 (d, J= 8.31 Hz, 1 H) 3.84 (d, J= 11.98 Hz, 1 H) 5.53 (quin, J= 9.05 Hz, 1 H) 7.82 (d, J= 9.78 Hz, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 8.14 (d, J= 3.91 Hz, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 1 H) 9.43 (br. s., 1 H) 9.54 (s, 1 H) 9.61 (br. s., 1 H) 11.54 (br. s., 1 H) ppm.

[0967]

[0968] 실시예 179



263

[0969]

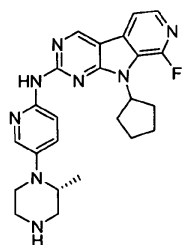
[0970] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-((3S)-3-메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0971] 화합물 263을 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 분리하였다.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.33 (d, J= 6.60 Hz, 3 H) 1.69 - 1.82 (m, 2 H) 2.04 (t, J= 6.72 Hz, 2 H) 2.14 (d, J= 5.87 Hz, 2 H) 2.21 - 2.33 (m, 2 H) 2.91 (dd, J= 12.47, 11.00 Hz, 1 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.77 (d, J= 9.05 Hz, 1 H) 3.83 (d, J= 11.98 Hz, 1 H) 5.52 (quin, J= 9.05 Hz, 1 H) 7.81 (d, J= 8.80 Hz, 1 H) 8.00 - 8.10 (m, 2 H) 8.13 (d, J= 4.16 Hz, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 1 H) 9.42 (br. s., 1 H) 9.53 (s, 1 H) 9.57 (d, J= 9.29 Hz, 1 H) 11.50 (br. s., 1 H) ppm.

[0972]

[0973] 실시예 180



264

[0974]

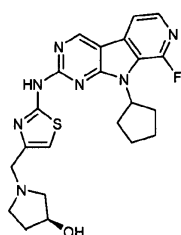
[0975] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-((2R)-2-메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[0976] 화합물 264를 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하고 HCl 염으로서 분리하였다.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 1.15 (d, J= 6.85 Hz, 3 H) 1.67 - 1.83 (m, 2 H) 1.95 - 2.08 (m, 2 H) 2.15 (br. s., 2 H) 2.25 (d, J= 6.60 Hz, 2 H) 3.06 - 3.17 (m, 1 H) 3.18 - 3.36 (m, 3 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 4.06 - 4.20 (m, 1 H) 5.52 (quin, J= 9.05 Hz, 1 H) 7.80 (d, J= 9.29 Hz, 1 H) 8.01 - 8.12 (m, 2 H) 8.12 - 8.20 (m, 1 H) 8.28 (dd, J= 4.77, 3.06 Hz, 1 H) 9.31 (br. s., 1 H) 9.55 (s, 1 H) 9.74 (br. s., 1 H) 11.69 (br. s., 1 H) ppm.

[0977]

[0978] 실시예 181



265

[0979]

[0980] (3S)-1-((2-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1,3-티아졸-4-일)메틸)-3-피롤리딘올

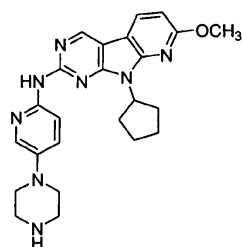
[0981] 화합물 265를 실시예 170에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz,

*CDCI*₃) δ 10.48 (2 H, br. s.), 9.30 (1 H, s), 8.08 (1 H, dd, J= 5.3, 1.8 Hz), 7.79 (1 H, dd, J= 5.1, 2.9 Hz), 6.83 (1 H, s), 5.64 - 5.74 (1 H, m), 4.35 - 4.43 (1 H, m), 3.84 - 3.98 (2 H, m), 3.03 - 3.11 (1 H, m), 2.88 - 2.96 (1 H, m), 2.69 - 2.77 (1 H, m), 2.41 - 2.59 (3 H, m), 2.11 - 2.29 (5 H, m), 1.76 - 1.94 (3 H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 454.1.

[0982]

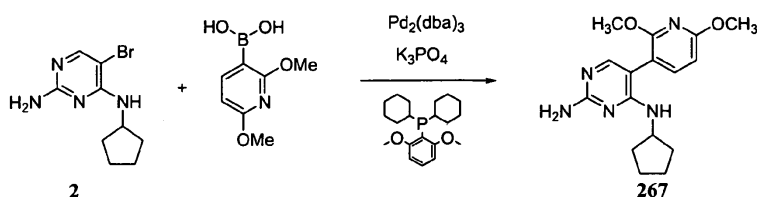
[0983] 실시예 182



266

[0984]

[0985] 9-시클로펜틸-7-메톡시-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



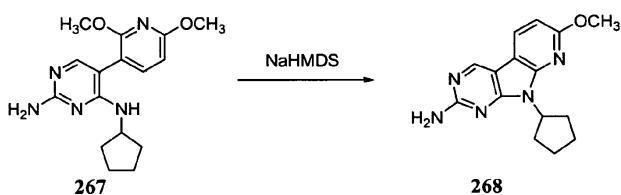
2

267

[0986]

[0987] N⁴-시클로펜틸-5-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (267): 화합물 2 (2.00 g, 7.78 mmol), 2,6-디메톡시피리딘-3-일보론산 (2.13 g, 11.7 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.214 g, 0.233 mmol) 및 디시클로헥실(2,6-디메톡시페닐)포스핀 (0.156 g, 0.467 mmol)을 n-부탄올 (2.5 mL) 중에 용해하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 19시간 동안 100℃에서 가열하였다. 생성된 용액을 물 80 mL에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (2×150 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 267을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.29 g, 53%).

[0987]



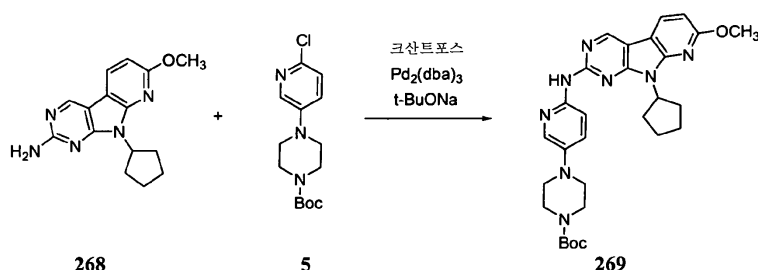
267

268

[0988]

[0989]

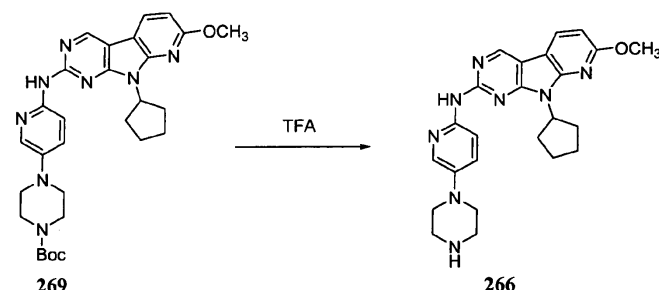
9-시클로펜틸-7-메톡시-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (268): 10 mL 반응 용기에 무수 피리딘 (1 mL) 중에 용해된 N⁴-시클로펜틸-5-(2,6-디메톡시피리딘-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (267) (50.0 mg, 159 μ mol)을 아르곤하에 충전하였다. THF 중 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (1.0 M, 0.349 mL, 349 μ mol)를 첨가하고, 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 12분 동안 150℃에서 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물의 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 268을 희백색 고체로서 수득하였다 (28 mg, 62%).



[0990]

[0991]

tert-부틸 4-(6-((9-시클로펜틸-7-메톡시-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (269): 10 mL 반응 용기에 화합물 268 (100 mg, 353 μ mol), 화합물 5 (126 mg, 424 μ mol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (102 mg, 1059 μ mol)를 충전한 후에 디옥산 (3 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하였다. 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (40.8 mg, 70.6 μ mol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (32.3 mg, 35.3 μ mol)를 첨가하고, 상기 반응물을 아르곤으로 다시 퍼징하였다. 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 120℃에서 90분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고 물 (75 mL)에 첨가하였다. 층들을 분리하고 수성 상을 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 디클로로메탄 (75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/50%→100% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 황갈색 고체를 수득하였고, 이것을 비등하는 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 화합물 269를 백색 고체로서 수득하였다 (120 mg, 62%).



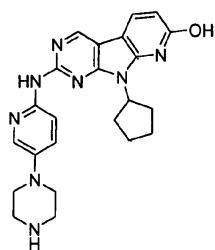
[0992]

[0993]

9-시클로펜틸-7-메톡시-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (266): 화합물 269 (120 mg, 220 μ mol)를 디클로로메탄 (4 mL) 중에 용해하였다. 트리플루오로아세트산 (0.400 mL, 2203 μ mol)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 70분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 K₂CO₃ (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 얻은 황색 고체 82 mg을 수득하였다. 상기 잔류물을 디옥산 (2 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중에 용해하고, 디옥산 중 HCl의 포화 용액 1 mL를 첨가하였다. 에틸 아세테이트 (30 mL)를 첨가한 후에 디에틸 에테르 (30 mL)를 첨가하여 HCl 염을 침전시키고, 이것을 수집하고 진공하에 건조시켜서 화합물 266을 황색 고체로서 수득하였다 (77 mg, 84%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.24 - 9.36 (m, 4 H) 9.19 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 7.44 - 7.54 (m, 1 H) 6.83 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 5.31 - 5.43 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.33 - 3.41 (m, 4 H) 3.21 (br. s., 4 H) 1.95 - 2.11 (m, 4 H) 1.70 (없음, 2 H) ppm.

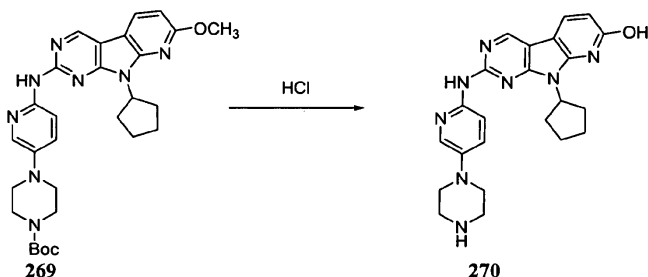
[0994]



270

[0996]

[0997] 9-시클로펜틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-7-올



269

270

[0998]

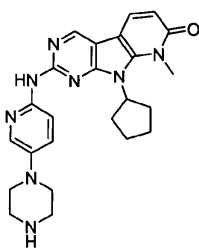
[0999] 9-시클로펜틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-7-올 (270): 10 mL 반응 튜브 용기에 화합물 269 (56.0 mg, 103 μ mol) 및 진한 염산 (2.00 mL, 103 μ mol)을 충전하였다. 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 120℃에서 1시간 동안 가열한 후에 140℃에서 30분 더 가열하였다. 생성된 용액을 0.45 μ m 필터로 여과하고 물로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 물 (10 mL)과 동시증발시킨 후에 메탄올 (2 \times , 10 mL)과 동시증발시켜서 화합물 270을 황색 고체로서 수득하였다 (48 mg).

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 11.63 - 11.91 (m, 2 H) 9.40 (br. s., 4 H) 9.19 (s, 1 H) 8.50 (d, J = 8.61 Hz, 1 H) 8.04 (d, J = 2.74 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J = 9.39, 2.74 Hz, 1 H) 7.51 (d, J = 9.39 Hz, 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 1 H) 5.35 (quin, J = 8.71 Hz, 1 H) 3.37 - 3.51 (m, 4 H) 3.20 - 3.34 (m, 4 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 1.93 - 2.06 (m, 2 H) 1.66 - 1.82 (m, 2 H) ppm.

[1000]

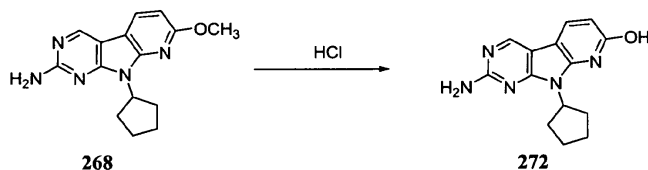
[1001] 실시예 184



271

[1002]

[1003] 9-시클로헥틸-8-메틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-7-온



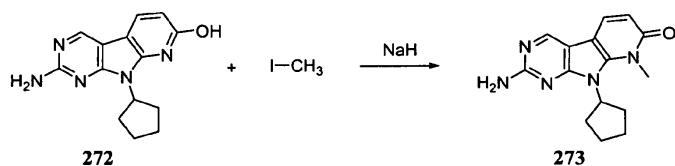
268

272

[1004]

[1005] 2-아미노-9-시클로펜틸-9H-피리도[3',2':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-7-올 (272): 화합물 268 (150 mg, 529 μ mol)을 진한 염산 (2 mL) 중에 용해하였다. 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 40분 동안 140°C에서 가

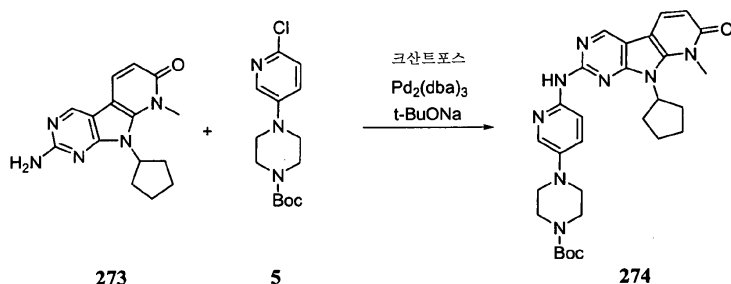
열하였다. 생성된 용액을 수성 NaHCO_3 (20 mL, 50% 포화)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 오렌지색 타르를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 272를 황갈색 고체로서 120 mg 수득하였다 (84%).



[1006]

[1007]

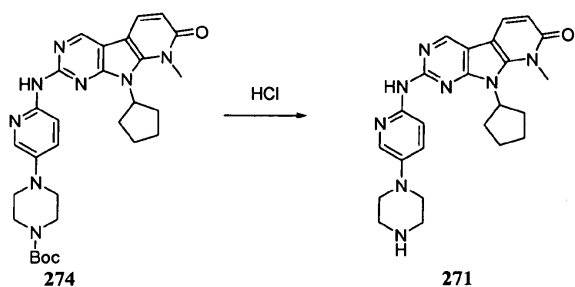
2-아미노-9-시클로펜틸-8-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-온 (273): 화합물 272 (100 mg, 0.37 mmol)를 무수 DMF (1 mL) 중에 용해하였다. 오일 중 60% 분산액의 수소화나트륨 (16.0 mg, 0.4 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 60℃에서 20분 동안 교반하였다. 요오도메탄 (26.5 μl , 423 μmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액이 냉각되도록 하여 물 (10 mL) 및 수성 K_2CO_3 (포화, 2 mL)에 첨가하고, 에틸 아세테이트 (2×30 mL) 및 디클로로메탄+10% 메탄올 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 오렌지색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→70% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 273을 백색 고체로서 64 mg 수득하였다 (61%).



[1008]

[1009]

tert-부틸 4-(6-((9-시클로펜틸-8-메틸-7-옥소-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카복실레이트 (274): 10 mL 반응 용기에 화합물 273 (61.0 mg, 215 μmol), 화합물 5 (70.5 mg, 237 μmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (62.1 mg, 646 μmol)를 충전한 후에 디옥산 (3 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 철저하게 퍼징하였다. 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (24.9 mg, 43.1 μmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (19.7 mg, 21.5 μmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 아르곤으로 다시 퍼징하였다. 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 120℃에서 90분 동안 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고 물 (75 mL)에 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 추출한 후에 디클로로메탄 (75 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 생성물을 황갈색 고체로서 수득하였다. 비등하는 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 화합물 274를 백색 고체로서 수득하였다 (74 mg, 63%).



[1010]

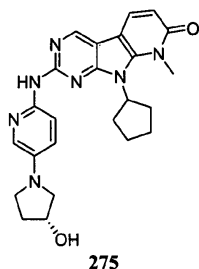
[1011]

9-시클로펜틸-8-메틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-7-온 (271): 화합물 274 (51 mg)를 디옥산 2 mL 중에 용해하였다. 실온에서 HCl로 포화시킨 디옥산 (1 mL)을 첨가한 후에 상기 용액에 메탄올 1 mL를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 80분 동안 교반하였

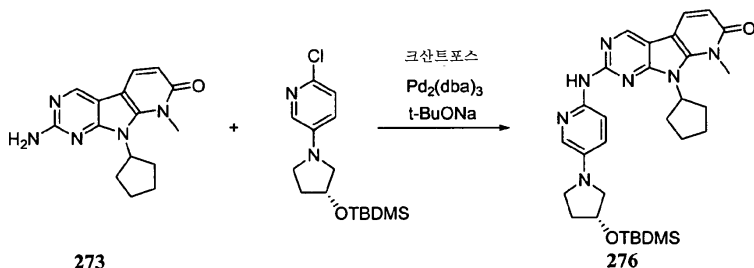
다. 이어서, 상기 용액을 디에틸 에테르 (8 mL)에 적가하여 생성된 침전물을 수집하고 진공하에 건조시켜서 화합물 271을 황색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 62%).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.75 (br. s., 1 H) 9.36 (br. s., 2 H) 9.20 (s, 1 H) 8.53 (d, J= 8.31 Hz, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 2 H) 7.49 (d, J= 9.29 Hz, 1 H) 6.83 (d, J= 8.56 Hz, 1 H) 5.37 (quin, J= 8.56 Hz, 1 H) 3.35 - 3.43 (m, 5 H) 1.94 - 2.13 (m, 4 H) 1.64 - 1.79 (m, 2 H) ppm.

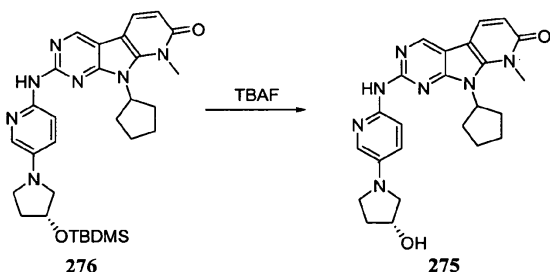
실시예 185



9-시클로펜틸-2-((5-((3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐)-2-피리디닐)아미노)-8-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피로로[2,3-d]피리미딘-7-온



9-시클로펜틸-2-((5-((3R)-3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-2-피리디닐)아미노)-8-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피로로[2,3-d]피리미딘-7-온 (276): 10 mL 반응 용기에 무수 디옥산 2 mL 중 화합물 273 (55 mg, 193 μmol), (R)-5-(3-(t-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-2-클로로피리딘 (60.3 mg, 193 μmol), 트리스(디벤질렌아세톤)디팔라듐(0) (13 mg, 14 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (17 mg, 29 μmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (22 mg, 231 μmol)를 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 2시간 동안 120℃에서 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (40 mL) 중에 취하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 + 2.5% TEA/0%→50% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 276을 황색 고체로서 수득하였다 (53 mg, 49%).

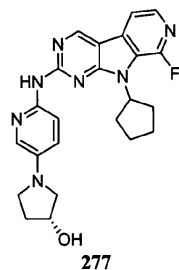


9-시클로펜틸-2-((5-((3R)-3-히드록시-1-피롤리디닐)-2-피리디닐)아미노)-8-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3',2':4,5]피로로[2,3-d]피리미딘-7-온 (275): 화합물 276 (53.0 mg, 94.7 μmol)을 THF (2 mL) 중에 용해하였다. THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.500 mL, 500 μmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 4.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 정제용 역상 HPLC (물 중 0.1% TFA/10%→70% 아세토니트릴의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 수성 NaHCO₃

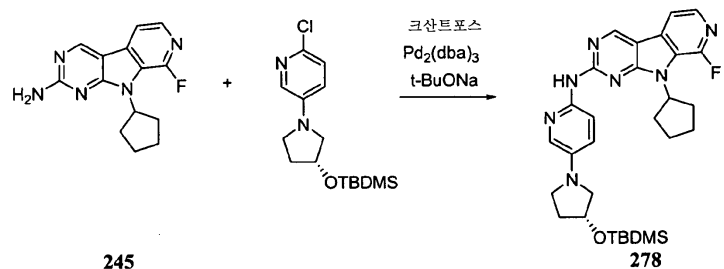
(포화, 10 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄) 시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 상기 생성물을 메탄올 (2 mL) 중에 취하고, 메탄올 (실온에서 HCl로 포화시킴) 1 mL를 첨가하였다. 디에틸 에테르 20 mL를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켜서 화합물 275를 황색 고체로서 수득하였다 (21 mg, 50%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 2 H) 8.56 (d, J= 8.56 Hz, 2 H) 7.63 (d, J= 2.69 Hz, 4 H) 7.44 - 7.57 (m, 2 H) 6.87 (d, J= 8.56 Hz, 2 H) 5.43 (quin, J= 8.62 Hz, 1 H) 4.47 (br. s., 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 2.00 - 2.22 (m, 5 H) 1.90 - 2.04 (m, 1 H) 1.66 - 1.85 (m, 2 H) ppm.

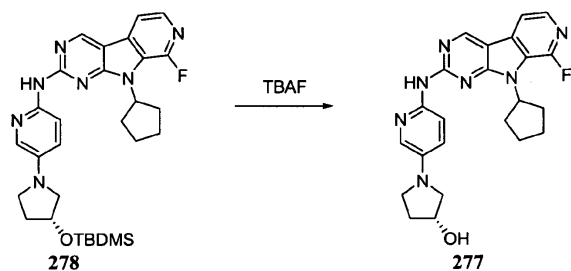
실시예 186a



(3R)-1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-피롤리딘놀



N-(5-((3R)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-1-피롤리딘)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (278): 10 mL 반응 용기에 화합물 245 (75.0 mg, 276 μmol), (R)-5-(3-(t-부틸디메틸실릴옥시)피롤리딘-1-일)-2-클로로피리딘 (86.5 mg, 276 μmol), 트리소(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (19.0 mg, 20.7 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (24.0 mg, 41.5 μmol), 나트륨 t-부톡사이드 (53.1 mg, 553 μmol) 및 디옥산 (1.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 극초단파 에너지 (300 W)로 2시간 동안 120°C에서 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (40 mL)에 첨가하고, 물 (30 mL)로 세척한 후에 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 35% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 278을 황색 고체로서 수득하였다 (59 mg, 39%)

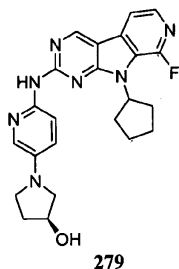


(3R)-1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-피롤리딘놀 (277): 화합물 278 (58 mg, 106 μmol)을 THF (2 mL) 중에 용해하였다. THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.5 mL, 0.500 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용

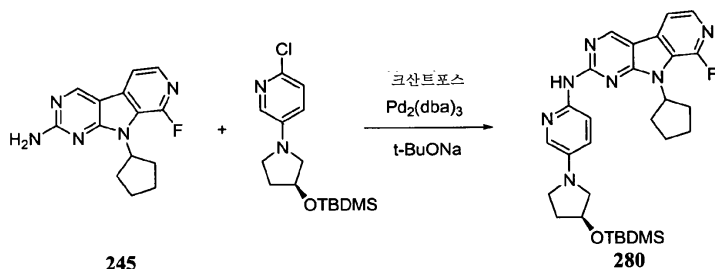
매를 제거하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올 (2 mL) 중에 취하고, 에탄올 중 HCl (1.0 M, 0.5 mL)을 첨가하였다. 디에틸 에테르 (20 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜 화합물 277을 황색 고체로서 수득하였다 (23 mg, 50%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.72 (s, 1 H) 9.25 - 9.35 (m, 1 H) 7.94 - 8.11 (m, 4 H) 7.62 - 7.77 (m, 2 H) 7.05 (dd, $J=8.93$, 2.81 Hz, 1 H) 5.37 - 5.54 (m, 1 H) 4.99 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H) 4.44 (br. s., 1 H) 3.46 (dd, $J=10.03$, 4.89 Hz, 2 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 2.26 - 2.42 (m, 3 H) 1.96 - 2.20 (m, 8 H) 1.85 - 1.96 (m, 2 H) 1.66 - 1.83 (m, 3 H) ppm.

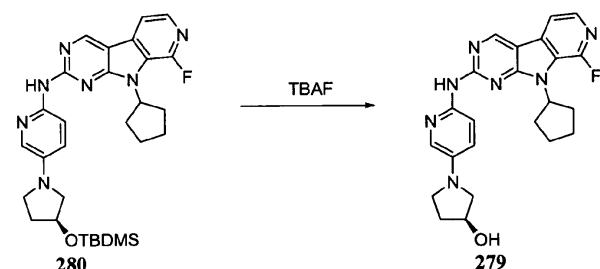
실시예 186b



(3S)-1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-피롤리딘올



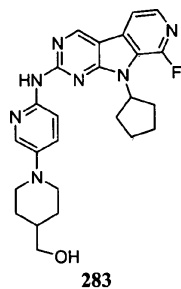
N-(5-((3S)-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)-1-피롤리딘)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (280): 화합물 280을 실시예 186a에 기재한 방법을 이용하여 화합물 245 및 (S)-5-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-피롤리딘-1-일)-2-클로로피리딘으로부터 제조하였다.



(3S)-1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-3-피롤리딘올 (279): 화합물 279를 실시예 186a에 기재한 방법을 이용하여 화합물 280으로부터 제조하였다.

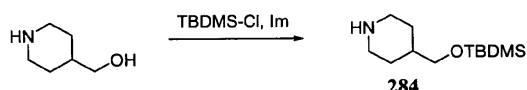
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.44 - 9.57 (m, 1 H) 8.22 - 8.33 (m, 1 H) 8.09 - 8.19 (m, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 3 H) 5.45 - 5.59 (m, 1 H) 4.39 - 4.53 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 2 H) 3.39 (없음, 3 H) 3.11 - 3.21 (m, 1 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 2.20 - 2.34 (m, 2 H) 1.88 - 2.20 (m, 6 H) 1.68 - 1.87 (m, 2 H) ppm

[1037] 실시예 187



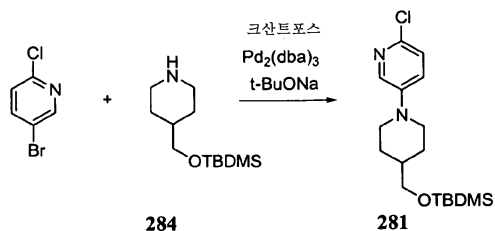
[1038]

[1039] (1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)메탄올



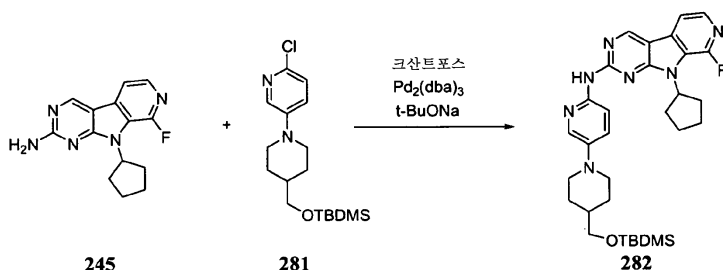
[1040]

[1041] 4-((t-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘 (284): 피페리딘-4-일메탄올 (2.50 g, 21.7 mmol), t-부틸클로로디메틸실란 (4.13 g, 23.9 mmol) 및 이미다졸 (1.48 g, 21.7 mmol)을 디클로로메탄 (25 mL) 중에 용해하고 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 NaHCO₃ (200 mL, 50% 포화)에 첨가하고, 디클로로메탄 (3×150 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄+2.5% TEA/0%→10% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 부드러운 백색 고체를 수득한 후, 이것을 0.5 M NaOH (100 mL)에 첨가하고 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 화합물 284를 얻은 황색 오일로서 수득하였다 (4.75 g).



[1042]

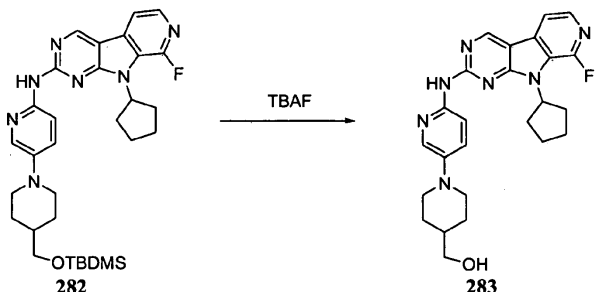
[1043] 5-(4-((t-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페리딘-1-일)-2-클로로피리딘 (281): 5-브로모-2-클로로피리딘 (1.00 g, 5.20 mmol), 4-((t-부틸디메틸실릴옥시)-메틸)피페리딘 (284) (1.19 g, 5.20 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.0952 g, 0.104 mmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.180 g, 0.312 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (0.749 g, 7.79 mmol)를 디옥산 40 mL 중에 아르곤하에 용해하였다. 상기 반응물을 80°C에서 17시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 냉각시켜 에틸 아세테이트 (125 mL) 중에 취하고, 수성 K₂CO₃ (10%, 100 mL), 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/0%→10% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 281을 백색 고체로서 수득하였다 (158 mg, 9%).



[1044]

[1045] N-(5-(4-(((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (282): 10 mL 반응 용기에 화합물 245 (100 mg, 369 μmol), 화합물

281 (126 mg, 369 μmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (25.3 mg, 27.6 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (32.0 mg, 55.3 μmol), 나트륨 t-부톡사이드 (70.8 mg, 737 μmol) 및 디옥산 (1.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 2시간 동안 120°C에서 가열하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (40 mL)에 첨가하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→35% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 282를 황색 고체로서 수득하였다 (121 mg, 57%).

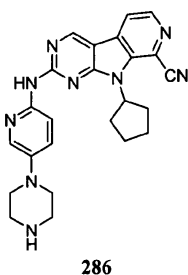


(1-(6-((9-시클로헥틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)메탄올 (283): 화합물 282 (118 mg, 205 μmol)를 무수 THF (3 mL) 중에 용해하였다. THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.75 mL, 750 μmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 80분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올 (1.5 mL) 중에 취하고, 에탄올 중 HCl (1.0 M, 0.5 mL)을 첨가하였다. 디에틸 에테르 (20 mL)를 첨가하여 생성물을 황색 고체로서 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 283을 황색 고체로서 수득하였다 (26 mg, 27%).

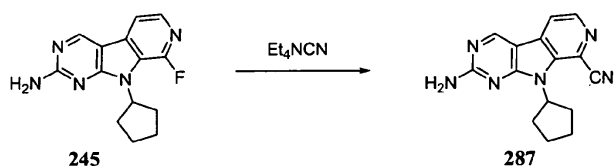
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1 H)

9.27 - 9.37 (m, 1 H) 8.11 (d, J = 9.05 Hz, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 4 H) 7.48 (dd, J = 9.17, 2.81 Hz, 1 H) 5.46 (quin, J = 9.11 Hz, 1 H) 4.50 (t, J = 5.26 Hz, 2 H) 3.70 (d, J = 11.98 Hz, 2 H) 2.61 - 2.71 (m, 2 H) 2.35 (d, J = 12.72 Hz, 2 H) 2.10 (br. s., 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 1.77 (t, 4 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.28 (qd, J = 12.23, 3.67 Hz, 2 H) ppm.

실시예 188

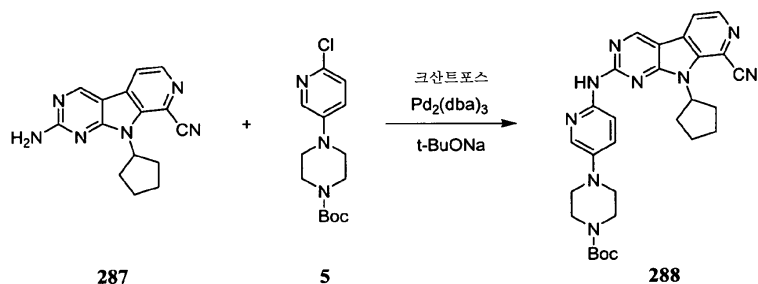


9-시클로헥틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-카르보니트릴

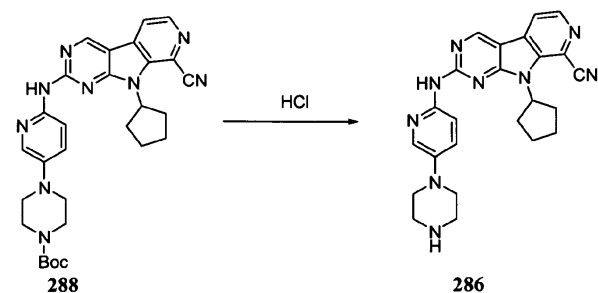


8-시아노-9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (287): 화합물 245 (150 mg, 553 μmol) 및 테트라에틸암모늄 시아나이드 (130 mg, 829 μmol)를 DMSO (3 mL) 중에 용해하고, 150°C에서 5.5시

간 동안 가열하였다. 상기 반응물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 (40 mL) 중에 취하였다. 상기 용액을 수성 K_2CO_3 (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 오렌지색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→70% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 287을 황갈색 고체로서 수득하였다 (104 mg, 68%).



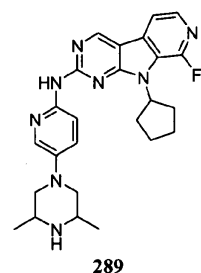
tert-부틸 4-(6-((8-시아노-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (288): 10 mL 반응 용기에 화합물 287 (75.0 mg, 269 μmol), 화합물 5 (80.2 mg, 269 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (19.7 mg, 21.6 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (24.9 mg, 43.1 μmol), 나트륨 t-부톡사이드 (51.8 mg, 539 μmol) 및 디옥산 (2.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 2시간 동안 120℃에서 가열하였다. 용매를 진공하에 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 이후 에틸 아세테이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 288을 황색 고체로서 수득하였다 (44 mg, 30%).



9-시클로펜틸-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-카르보니트릴 (286): 화합물 288 (44.0 mg, 81.5 μmol)을 메탄올 3 mL 중에 현탁시켰다. 실온에서 HCl로 포화시킨 메탄올 (1 mL)을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (10 mL) 중에 취하고 다시 스트리핑(striping)하여 화합물 286을 황색 고체로서 수득하였다 (37 mg, 91%).

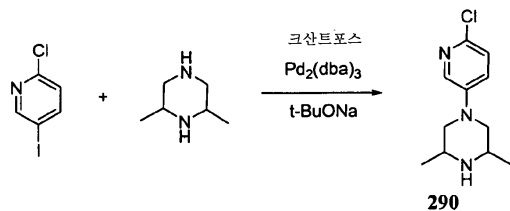
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.68 - 1.80 (m, 2 H) 2.01 - 2.20 (m, 4 H) 2.64 (없음, 2 H) 3.25 - 3.34 (m, 4 H) 3.34 - 3.44 (m, 5 H) 5.62 - 5.73 (m, 1 H) 7.60 - 7.73 (m, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 1 H) 8.09 - 8.16 (m, 1 H) 8.39 - 8.48 (m, 1 H) 8.58 - 8.65 (m, 1 H) 8.67 - 8.80 (m, 2 H) 9.40 - 9.49 (m, 1 H) 10.32 - 10.51 (m, 1 H) ppm.

실시예 189



9-시클로펜틸-N-(5-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피

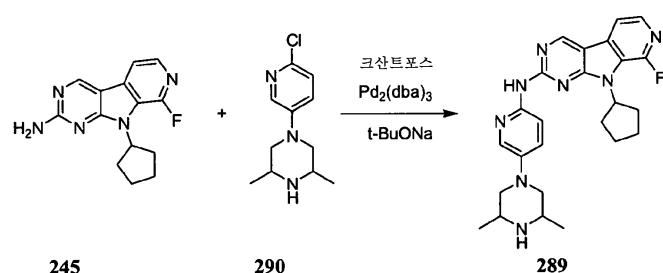
리미딘-2-아민



[1062]

[1063]

1-(6-클로로피리딘-3-일)-3,5-디메틸피페라진 (290): 2-클로로-5-옥소도피리딘 (1.00 g, 4176 μmol), 2,6-디메틸피페리딘 (477 mg, 4.18 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (191 mg, 209 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (242 mg, 418 μmol) 및 나트륨 t-부톡시드 (803 mg, 8.35 mmol)를 디옥산 20 mL 중에 용해하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 80℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 이후 에틸 아세테이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 290을 오렌지색 고체로서 수득하였다 (545 mg, 58%).



[1064]

[1065]

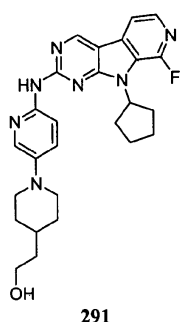
9-시클로펜틸-N-(5-(3,5-디메틸-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (289): 10 mL 반응 용기에 화합물 245 (80.0 mg, 295 μmol), 1-(6-클로로피리딘-3-일)-3,5-디메틸피페라진 (66.6 mg, 295 μmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (20.3 mg, 22.1 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (25.6 mg, 44.2 μmol), 나트륨 t-부톡시드 (56.7 mg, 590 μmol) 및 디옥산 (2.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 3.5시간 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 에틸 아세테이트 (40 mL) 중에 취하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 이후 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 0%→8% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 2 mL 메탄올 (2 mL) 중에 취하여 1 M 에탄올계 HCl (1 mL)을 첨가한 후에 디에틸 에테르 (20 mL)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 수집하고 진공하에 건조시켜서 화합물 289를 황색 고체로서 수득하였다 (91 mg, 67%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 - 9.67 (m, 2 H) 9.47 - 9.54 (m, 1 H) 9.05 - 9.23 (m, 1 H) 8.19 - 8.30 (m, 1 H) 8.06 - 8.17 (m, 3 H) 7.94 - 8.04 (m, 1 H) 7.81 - 7.94 (m, 1 H) 5.45 - 5.58 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 3.34 - 3.48 (m, 2 H) 2.75 - 2.91 (m, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 2 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 2.05 (없음, 2 H) 1.68 - 1.86 (m, 2 H) 1.34 (d, $J=6.60$ Hz, 7 H) ppm.

[1066]

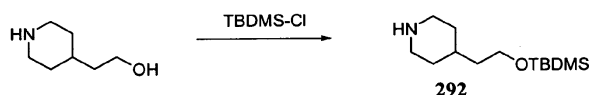
[1067]

실시예 190



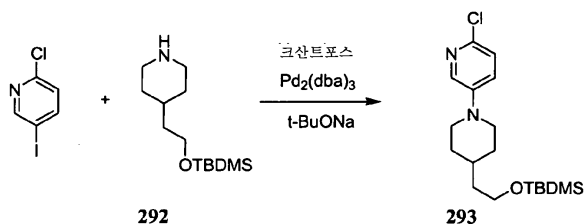
[1068]

[1069] 2-(1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)에탄올



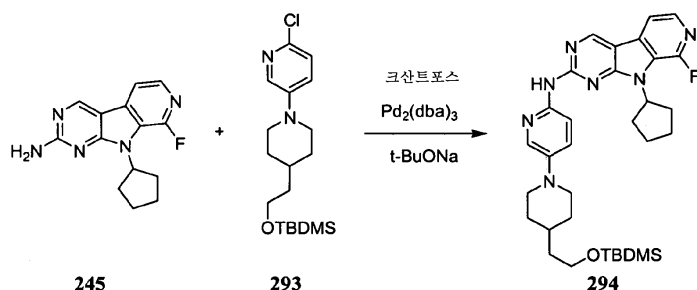
[1070]

[1071] 4-(2-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)피페리딘 (292): 2-(피페리딘-4-일)에탄올 (2.00 g, 15.5 mmol), t-부틸클로로디메틸실란 (2.57 g, 17.0 mmol) 및 이미다졸 (1.05 g, 15.5 mmol)을 디클로로메탄 (15 mL) 중에 취하고 22 시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 수성 K_2CO_3 (80 mL)에 첨가하고 디클로로메탄 (3×30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 얻은 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (디클로로메탄+2.5% TEA/0%→10% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 수성 K_2CO_3 (60 mL)에 첨가하여 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하고, 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 화합물 292를 황색 오일로서 수득하였다 (3.24 g, 86%).



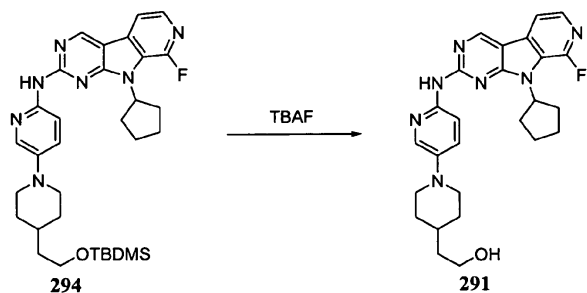
[1072]

[1073] 5-(4-(2-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)-2-클로로피리딘 (293): 2-클로로-5-요오도피리딘 (1.00 g, 4.18 mmol), 화합물 292 (1.02 g, 4.18 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (0.191 g, 0.209 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.242 g, 0.418 mmol) 및 나트륨 t-부톡사이드 (0.803 g, 8.35 mmol)를 디옥산 20 mL 중에 용해하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/0%→10% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 293을 베이지색 고체로서 수득하였다 (597 mg, 40%).



[1074]

[1075] N-(5-(4-(2-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)에틸)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (294): 10 mL 극초단파 반응 튜브에 화합물 245 (80.0 mg, 295 μ mol), 5-(4-(2-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)피페리딘-1-일)-2-클로로피리딘 (293) (105 mg, 295 μ mol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (20.3 mg, 22.1 μ mol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (25.6 mg, 44.2 μ mol), 나트륨 t-부톡사이드 (56.7 mg, 590 μ mol) 및 디옥산 (3 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 3.5시간 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 에틸 아세테이트 (40 mL) 중에 취하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 294를 황색 고체로서 수득하였다 (113 mg, 65%).

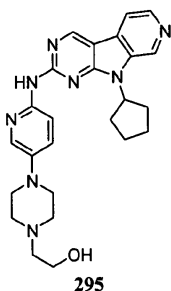


2-(1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘)에탄올 (291): 화합물 294 (78 mg, 132 μ mol)를 무수 THF (3 mL) 중에 용해하였다. THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.00 mL, 1.00 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5%/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 291을 베이지색 고체로서 수득하였다 (44 mg, 70%).

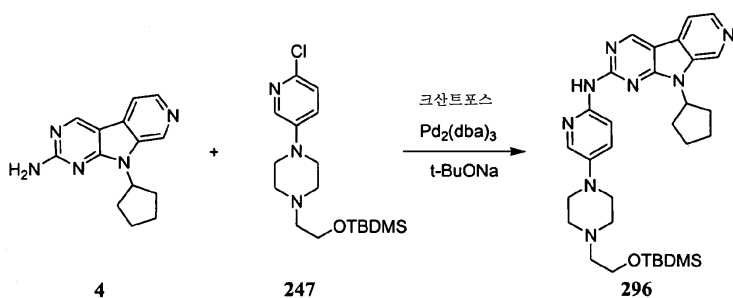
¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 11.60 - 11.85 (m, 2 H) 9.49 (s, 2 H) 8.19 - 8.24 (m, 2 H) 8.13 - 8.19 (m, 2 H) 8.05 - 8.10 (m, 2 H) 7.96 - 8.04 (m, 2 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 5.48 (s, 1 H) 3.64 (d, *J*=11.98 Hz, 2 H) 3.44 (t, *J*=6.48 Hz, 2 H) 2.71 - 2.90 (m, 2 H) 2.20 (br. s., 2 H) 2.09 (br. s., 2 H) 2.00 (br. s., 2 H) 1.66 - 1.82 (m, 4 H) 1.52 - 1.66 (m, 1 H) 1.37 (d, *J*=6.60 Hz, 2 H) 1.28 (없음, 2 H) ppm.

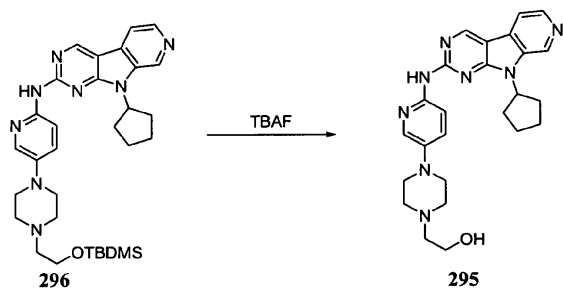
실시예 191



2-(4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올



N-(5-(4-(2-((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)에틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (296): 10 mL 반응 용기에 화합물 4 (153 mg, 604 μ mol), 화합물 247 (215 mg, 604 μ mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (41.5 mg, 45.3 μ mol), 나트륨 *t*-부톡사이드 (69.7 mg, 725 μ mol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (52.4 mg, 90.6 μ mol) 및 디옥산 (3 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지로 120℃에서 3.5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5%/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 이후 에틸 아세테이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 화합물 296을 황색 고체로서 수득하였다 (85 mg, 25%).

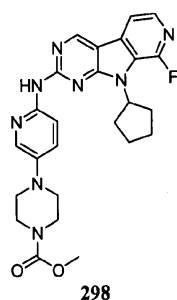


2-(4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)에탄올 (295): 화합물 296 (85.0 mg, 148 μ mol)을 무수 THF (3 mL) 중에 용해하였다. THF 중 1.0 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.00 mL, 1.00 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5%/0%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA, 이후 에틸 아세테이트+2.5% TEA/0%→5% 메탄올의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올 (3 mL) 및 1 M 에탄올계 HCl (1 mL) 중에 취하였다. 디에틸 에테르 (20 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 295를 황색 고체로서 수득하였다 (54 mg, 79%).

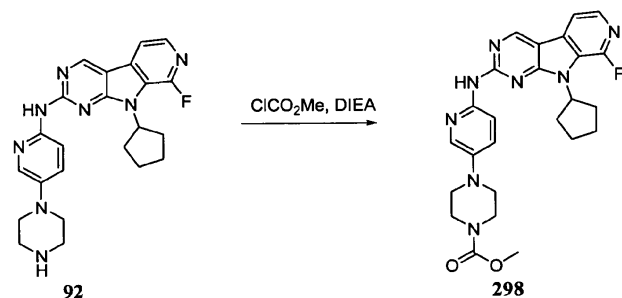
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 -

10.97 (m, 2 H) 9.70 (s, 2 H) 9.47 (s, 1 H) 8.74 (d, $J=3.67$ Hz, 2 H) 8.16 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H) 7.99 - 8.10 (m, 1 H) 7.84 - 7.99 (m, 1 H) 5.30 - 5.52 (m, 1 H) 3.81 - 3.96 (m, 4 H) 3.62 - 3.72 (m, 2 H) 3.20 - 3.36 (m, 6 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 2.02 - 2.20 (m, 4 H) 0.88 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H) ppm.

실시예 192



메틸 4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트



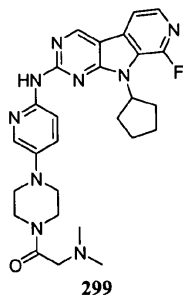
메틸 4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (298): 화합물 92 (68.9 mg, 0.159 mmol)를 DMF (2 mL) 및 DIEA (0.200 mL, 1.15 mmol) 중에 부분적으로 용해시켰다. 메틸 클로로포르메이트 (0.0122 mL, 0.159 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 디클로로메탄+10% 메탄올 (30 mL)로 희석하여 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄+10% 메탄올 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 정제용 역상 HPLC (물 중 0.1% TFA/10%→70% 아세토니트릴의 구배 용출)를 실시하여 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 수성

K₂CO₃ 중에 취하여 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 이것을 메탄올 (2 mL) 중에 취하고 에탄올 중 1 M HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 디에틸 에테르 (10 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 298을 황색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 31%).

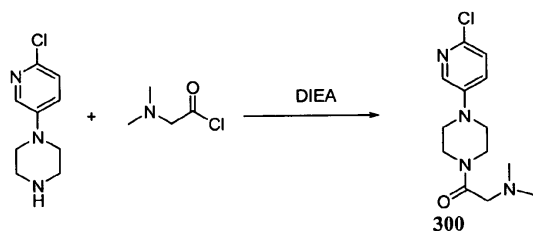
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

δ 9.54 - 9.66 (m, 1 H) 8.30 - 8.39 (m, 1 H) 8.12 - 8.25 (m, 2 H) 7.98 - 8.09 (m, 1 H) 7.68 - 7.84 (m, 1 H) 5.51 - 5.65 (m, 1 H) 3.71 (s, 4 H) 3.57 - 3.66 (m, 5 H) 3.20 - 3.34 (m, 5 H) 2.25 - 2.40 (m, 2 H) 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 1.83 (없음, 2 H) ppm.

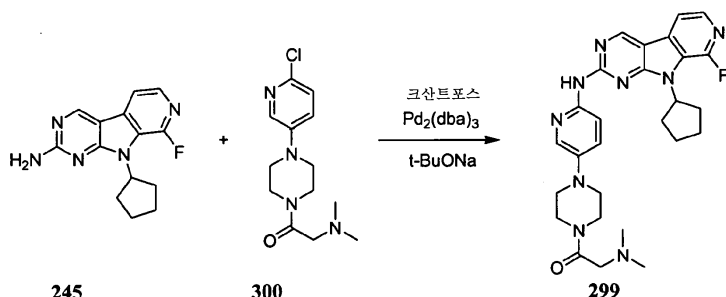
실시예 193



9-시클로헥틸-N-(5-(4-((디메틸아미노)아세틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



1-(4-(6-클로로피리딘-3-일)피페라진-1-일)-2-(디메틸아미노)에탄 (300): 1-(6-클로로피리딘-3-일)피페라진 (250 mg, 1265 μmol) 및 디메틸아미노아세틸 클로라이드 히드로클로라이드, 85% (260 mg, 1644 μmol)를 DMF (6 mL) 및 DIEA (661 μL, 3794 μmol) 중에 용해하였다. 상기 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 20시간 동안 60℃에서 교반하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트 (80 mL) 중에 취하고, 수성 K₂CO₃ (10%, 70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 유기 상을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (메탄올 중 디클로로메탄/0%→10% 2 M NH₃의 구배 용출)를 실시하여 화합물 300을 오렌지색 타르로서 수득하였다 (174 mg, 49%).



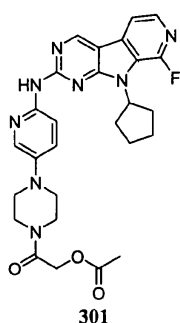
9-시클로헥틸-N-(5-(4-((디메틸아미노)아세틸)-1-피페라지닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (299): 10 mL 반응 용기에 화합물 245 (100 mg, 369 μmol), 화합물 300 (109 mg, 387 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (25.3 mg, 27.6 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (32.0 mg, 55.3 μmol), 나트륨 t-부톡사이드 (70.8 mg, 737 μmol) 및 디옥산 (2.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 2.5시간 동안 120℃에서 가열하였다.

상기 반응물을 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 정제용 역상 HPLC (물 중 0.1% TFA/10%→70% 아세토니트릴의 구배 용출)를 실시하여 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 수성 K_2CO_3 (30 mL) 중에 취하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 이것을 메탄올 (2 mL) 중에 취하고 에탄올 중 1 M HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 디에틸 에테르 (10 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 299를 황색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 17%).

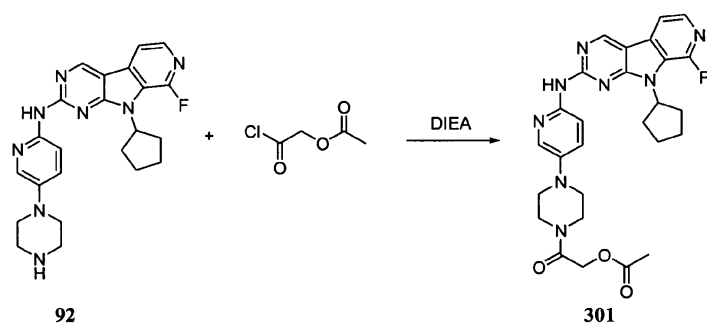
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.43 - 9.61

(m, 1 H) 9.27 - 9.40 (m, 1 H) 8.01 - 8.12 (m, 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 7.75 - 7.91 (m, 3 H) 7.62 - 7.75 (m, 1 H) 5.27 - 5.42 (m, 1 H) 4.14 - 4.28 (m, 3 H) 3.10 - 3.18 (m, 3 H) 3.06 (없음, 3 H) 2.68 (d, $J=4.65$ Hz, 8 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 1.93 - 2.06 (m, 2 H) 1.80 - 1.93 (m, 3 H) 1.48 - 1.69 (m, 3 H) ppm.

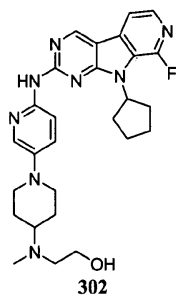
실시예 194



2-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-옥소에틸 아세테이트

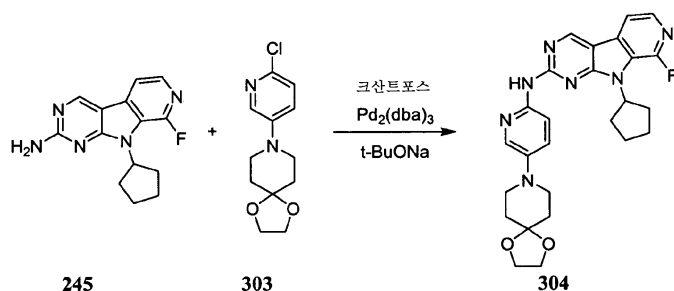


2-(4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라지닐)-2-옥소에틸 아세테이트 (301): 화합물 92 (75.0 mg, 173 μ mol)를 DMF (2 mL) 및 DIEA (0.200 mL, 1148 μ mol) 중에 부분적으로 용해하였다. 아세트시아세틸 클로라이드 (0.0196 mL, 182 μ mol)를 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 오렌지색 오일을 수득하였다. 정제용 역상 HPLC (물 중 0.1% TFA/10%→70% 아세토니트릴의 구배 용출)를 실시하여 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류물을 수성 K_2CO_3 (30 mL) 중에 취하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 이것을 메탄올 (2 mL) 중에 취하고 에탄올 중 1 M HCl (0.5 mL)을 첨가하였다. 디에틸 에테르 (10 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 301을 황색 고체로서 수득하였다 (24 mg, 26%). LCMS M+1 실측치 533.2, 계산치 533.2.



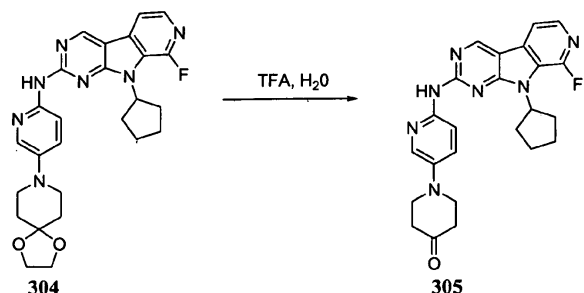
[1107]

[1108] 2-((1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)(메틸)아미노)에탄올



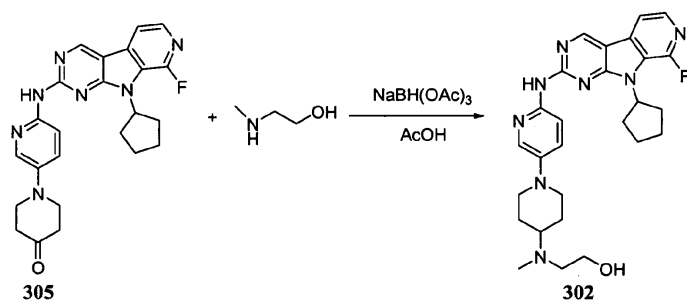
[1109]

[1110] 9-시클로펜텐-N-(5-(1,4-디옥사-8-아자스피로[45]테크-8-일)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (304): 35 mL 반응 용기에 화합물 245 (300 mg, 1.10 mmol), 화합물 303 (실시예 436 참조) [Schoen, U. et al. Tetrahedron Lett. 2007, 48, (14), 2519-2525] (310 mg, 1.22 mmol), 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (75.9 mg, 82.9 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (96.0 mg, 0.166 mmol), 나트륨 t-부톡시드 (213 mg, 2.21 mmol) 및 디옥산 (10 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 3시간 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응물을 수성 K₂CO₃ (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산+2.5% TEA/50%→100% 에틸 아세테이트+2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 304를 황색 고체로서 수득하였다 (228 mg, 42%).



$[1111]$

[1112] 1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘 (305): 화합물 245 (200 mg, 0.41 mmol)를 트리플루오로아세트산 (3.00 mL, 38.9 mmol) 중 물 (0.150 mL, 8.33 mmol)의 용액 중에 용해하였다. 상기 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후에 수성 K₂CO₃ (10%, 30 mL)에 부었다. 이것을 디클로로메탄+10% 메탄올 (3×30 mL)로 추출하고, 합한 유기물을 건조 (MgSO₄)시키고 증발시켜서 황색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (핵산+2.5% TEA/50%→100% 에틸 아세테이트 +2.5% TEA의 구배 용출)를 실시하여 화합물 305를 황색 고체로서 수득하였다 (156 mg, 86%).



[1113]

[1114]

2-((1-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)(메틸)아미노)에탄올 (302): 디클로로에탄 (2 mL) 중 화합물 305 (75.0 mg, 168 μmol), 2-(메틸아미노)에탄올 (20.2 μL , 253 μmol), 트리아세톡시수소화붕소나트륨 (53.5 mg, 253 μmol) 및 아세트산 (9.64 μL , 168 μmol)을 실온에서 45시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 디클로로메탄+10% 메탄올 (30 mL)로 희석하여 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄+10% 메탄올 (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (메탄올 중 에틸 아세테이트+2.5% TEA/6% 2 M NH_3 의 구배 용출)를 실시하여 황색 고체를 수득하였다. 상기 잔류물을 메탄올 (2 mL) 및 1 M 에탄올계 HCl (1 mL) 중에 취하였다. 디에틸 에테르 (20 mL)를 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과하고 진공하에 건조시켜서 화합물 302를 황색 고체로서 수득하였다 (32 mg, 38%).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1 H)

8.16 - 8.25 (m, 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 7.91 - 8.01 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 1 H)

5.42 - 5.59 (m, 1 H) 3.88 (d, $J=11.74$ Hz, 2 H) 3.81 (br. s., 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.48 (d, $J=2.93$

Hz, 3 H) 3.27 - 3.37 (m, 2 H) 3.18 (s, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 2.80 - 2.86 (m, 1 H) 2.78 (d,

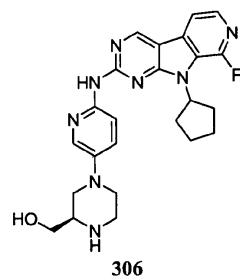
$J=4.89$ Hz, 3 H) 2.25 - 2.35 (m, 1 H) 2.18 - 2.25 (m, 1 H) 2.14 (d, $J=9.78$ Hz, 2 H) 2.04 (br. s.,

2 H) 1.77 (br. s., 3 H) ppm.

[1115]

[1116]

실시예 196



[1117]

[1118]

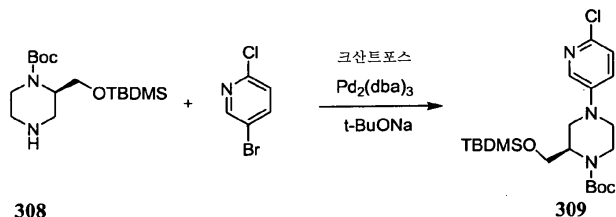
((2R)-4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-2-피페라지닐)메탄올



[1119]

[1120]

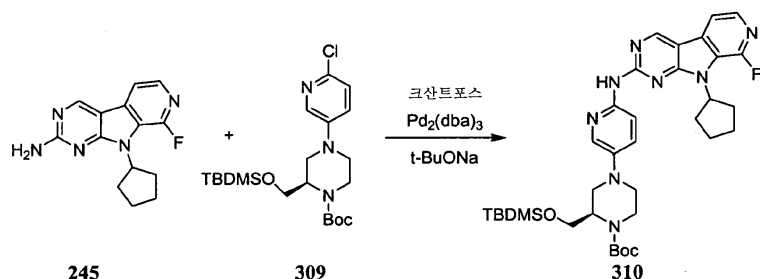
(R)-t-부틸 2-((t-부틸디메틸실릴옥시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (308): (R)-t-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.15 g, 5.32 mmol), t-부틸클로로디메틸실란 (0.882 g, 5.85 mmol) 및 이미다졸 (0.796 g, 11.7 mmol)을 디클로로메탄 (3 mL) 중에서 3일 동안 교반하였다. 상기 용액을 수성 K_2CO_3 (30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄 (3×30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 (MgSO_4)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/0%→50% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 308을 무색 오일로서 수득하였다 (1.06 g, 60%).



[1121]

[1122]

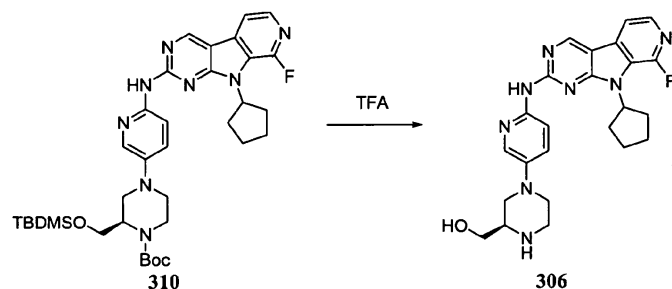
(R)-*t*-부틸 2-((*t*-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-4-(6-클로로피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (309): 화합물 308 (361 mg, 1091 μ mol), 5-브로모-2-클로로피리딘 (200 mg, 1039 μ mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (71.4 mg, 77.9 μ mol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (90.2 mg, 156 μ mol) 및 나트륨 *t*-부톡시드 (200 mg, 2079 μ mol)를 톨루엔 (5 mL) 중에 취하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고 80 $^{\circ}$ C에서 5시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3 \times 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 오렌지색 타르를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/0% \rightarrow 20% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 309를 얻은 황색 오일로서 수득하였다 (219 mg, 48%).



[1123]

[1124]

tert-부틸 (2R)-2-(((*tert*-부틸(디메틸)실릴)옥시)메틸)-4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (310): 10 mL 반응 용기에 화합물 245 (83.0 mg, 306 μ mol), 화합물 309 (135 mg, 306 μ mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (21.0 mg, 22.9 μ mol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (26.6 mg, 45.9 μ mol), 나트륨 *t*-부톡시드 (58.8 mg, 612 μ mol) 및 디옥산 (2.5 mL)을 충전하였다. 상기 반응물을 아르곤으로 퍼징하고, 극초단파 에너지 (300 W)로 2시간 동안 120 $^{\circ}$ C에서 가열하였다. 생성된 용액을 수성 K_2CO_3 (30 mL)에 첨가하고, 디클로로메탄+10% 메탄올 (3 \times 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/20% \rightarrow 100% 에틸 아세테이트의 구배 용출)를 실시하여 화합물 310을 무색 오일로서 수득하였다 (142 mg, 69%).



[1125]

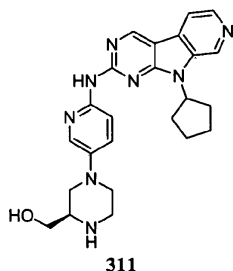
[1126]

((2R)-4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-2-피페라지닐)메탄올 (306): 화합물 310 (140 mg, 207 μ mol)을 디클로로메탄 (6 mL) 중에 용해하였다. 트리플루오로아세트산 (2.00 mL, 2.60 mmol) 및 3 방울의 물을 첨가하고, 상기 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 생성된 용액을 교반하며 수성 K_2CO_3 (10%, 30 mL)에 적가한 후, 이것을 디클로로메탄+10% 메탄올 (3 \times 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조 ($MgSO_4$)시키고 증발시켜서 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (메탄올 중 에틸 아세테이트+2.5% TEA/0% \rightarrow 100% 에틸 아세테이트+10% 2 M NH_3 의 구배 용출)를 실시하여 생성물을 황색 고체로서 수득하였다. 상기 잔류물을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 취하고 트리플루오로

아세트산 (13.3 μ l, 2.0 당량)을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하여 화합물 306을 황색 고체로서 수득하였다 (54 mg).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (s, 1 H) 9.03 - 9.22 (m, 1 H) 8.65 - 8.82 (m, 1 H) 8.10 (d, $J=2.93$ Hz, 4 H) 7.64 - 7.78 (m, 1 H) 5.38 - 5.58 (m, 1 H) 3.70 - 3.87 (m, 3 H) 3.61 - 3.69 (m, 1 H) 3.58 (s, 1 H) 3.41 (없음, 2 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 3.07 - 3.15 (m, 0 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 1 H) 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H) ppm.

실시예 197

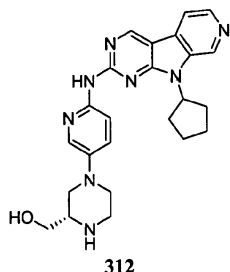


((2R)-4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-2-피페라지닐)메탄올

화합물 311을 실시예 196에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 - 9.57 (m, 1 H) 9.26 - 9.34 (m, 1 H) 9.04 - 9.15 (m, 1 H) 8.66 - 8.77 (m, 1 H) 8.60 - 8.66 (m, 1 H) 8.45 - 8.54 (m, 1 H) 8.09 - 8.19 (m, 3 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 5.31 - 5.42 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.16 - 3.28 (m, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 2.84 - 2.94 (m, 2 H) 2.01 - 2.19 (m, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 3 H) 1.10 (없음, 1 H) ppm.

실시예 198

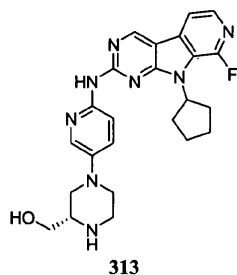


((2S)-4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-2-피페라지닐)메탄올

화합물 312를 실시예 196에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (s, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 9.10 - 9.20 (m, 1 H) 8.69 - 8.80 (m, 1 H) 8.65 (d, $J=6.11$ Hz, 1 H) 8.48 - 8.55 (m, 1 H) 8.15 (d, $J=2.93$ Hz, 2 H) 7.59 - 7.67 (m, 1 H) 5.32 - 5.43 (m, 1 H) 3.70 - 3.88 (m, 3 H) 3.60 - 3.69 (m, 1 H) 3.39 (d, 2 H) 3.16 - 3.29 (m, 1 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 2.97 - 3.07 (m, 1 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 2.38 - 2.48 (m, 2 H) 2.02 - 2.18 (m, 4 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 1.19 (s, 1 H) 1.10 (s, 1 H) ppm.

[1138] 실시예 199



[1139]

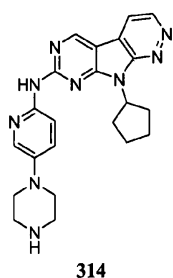
[1140] ((2S)-4-(6-((9-시클로펜틸-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-2-피페라지닐)메탄올

[1141] 화합물 313을 실시예 196에 기재한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ 10.39 (없음, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 9.03 - 9.17 (m, 1 H) 8.60 - 8.80 (m, 1 H) 8.10 (d, *J*=2.45 Hz, 4 H) 7.62 - 7.77 (m, 1 H) 5.41 - 5.55 (m, 1 H) 3.68 - 3.86 (m, 3 H) 3.57 - 3.68 (m, 1 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 2.26 - 2.40 (m, 2 H) 2.08 - 2.18 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 1.69 - 1.82 (m, 2 H) ppm.

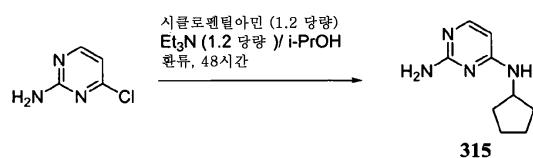
[1142]

[1143] 실시예 200



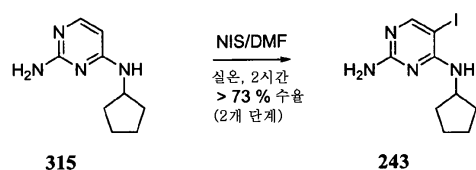
[1144]

[1145] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민



[1146]

[1147] N⁴-시클로펜틸-2,4-피리미딘디아민 (315): EtOH (200 mL) 중 2-아미노-4-클로로피리미딘 (22.8 g, 176 mmol), 시클로펜틸아민 (20.9 mL, 211 mmol) 및 트리에틸아민 (29.4 mL, 211 mmol)의 혼합물을 48시간 동안 환류 가열 (105℃, 오일조)하였다. 후처리 후, 휘발물질을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 열음 및 포화 Na₂CO₃ 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 Na₂CO₃ 수용액 (1×)으로 세척하여 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켜서 N⁴-시클로펜틸피리미딘-2,4-디아민 (315)을 92% 순도의 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (26.5 g). 상기 배치(batch)의 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 179.1, 계산치 179.1.

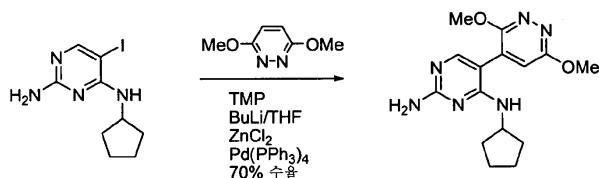


[1148]

[1149] N⁴-시클로펜틸-5-요오도-2,4-피리미딘디아민 (243): DMF (120 mL) 중 화합물 315 (25.5 g, 143 mmol)의 교반된 용액에 N-요오도숙신아미드 (32 g, 143 mmol)를 실온에서 2번에 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서

2시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 상기 혼합물을 얼음 및 소량의 아황산나트륨을 함유하는 포화 Na_2CO_3 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 Na_2CO_3 수용액 (3×)으로 세척하여 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 243을 수득하였다 (39 g, 2개 단계 동안 73% 수율).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.89 (1 H, s), 6.18 (2 H, s), 5.63 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 4.30 (1 H, sxt, $J=7.4$ Hz), 1.84 - 1.96 (2 H, m), 1.61 - 1.74 (2 H, m), 1.42 - 1.58 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 305.0.

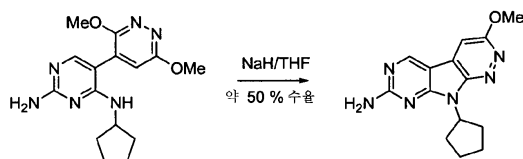


243

316

N^4 -시클로펜틸-5-(3,6-디메톡시-4-피리다지닐)-2,4-피리미딘디아민 (316): 부틸리튬의 용액 (헥산 중 2.5 M 용액) (7.5 mL, 19 mmol)을 차가운 (아세트니트릴-드라이아이스 조, 내부 온도 -34°C) 교반된 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (3.4 mL, 20 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C 에서 (얼음- H_2O 조) 30분 동안 방치하였다. 이어서, 상기 얼음- H_2O 를 드라이아이스-2-프로판올 조로 바꾸고, 상기 혼합물을 -0°C 로 냉각시켰다. THF (24 mL)를 첨가하였다. 미리 냉각시킨 (얼음- H_2O 조) THF (40 mL) 중 3,6-디메톡시피리다진 (2.40 g, 17 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 내부 온도는 -72°C 내지 -55°C 사이에서 오르내리는 것으로 관찰되었다. 생성된 혼합물을 -70°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 염화아연(II) (THF 중 0.5 M) (34 mL, 17 mmol)의 용액을 시린지를 통해 15분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 내부 온도는 -73°C 내지 -64°C 사이에서 오르내리는 것으로 관찰되었다. 빙조를 치우고, 생성된 혼합물이 실온 (20.5°C)으로 가온되도록 하였다. THF (20 mL) 중 화합물 243 (1.7 g, 5.7 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.33 g, 0.29 mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 18시간 동안 환류하에 가열하였다. 후처리 후, 조 혼합물을 얼음- H_2O 중에서 냉각시킨 후에 얼음 및 포화 NH_4Cl 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 합하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM (Et_3N 함유))를 실시하여 순수한 화합물 316을 회백색 고체로서 수득하였다 (1.2 g, 66% 수율).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.53 (1 H, s), 7.01 (1 H, s), 6.18 - 6.38 (3 H, m), 4.35 - 4.51 (1 H, m, $J=7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 7.0$ Hz), 3.95 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 1.77 - 1.90 (2 H, m), 1.55 - 1.69 (2 H, m), 1.35 - 1.55 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 317.2.

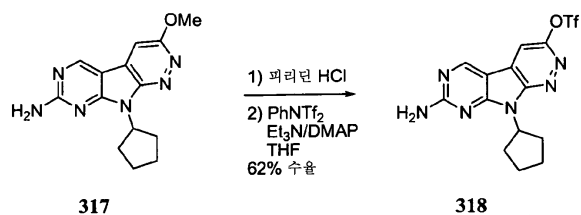


316

317

9-시클로펜틸-3-메톡시-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민 (317): 35 mL 극초단파 반응 용기에 화합물 316 (200 mg, 0.63 mmol)을 넣은 후에 THF 및 수소화나트륨 (광유 중 60%, 0.063 g, 1.6 mmol)을 넣었다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하여 기체가 방출되도록 하였다. 이어서, 상기 용기를 극초단파 반응 조건 (60분, 150°C)에 적용시켰다. 조 혼합물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 317을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (광유로 오염됨) (0.17 g).

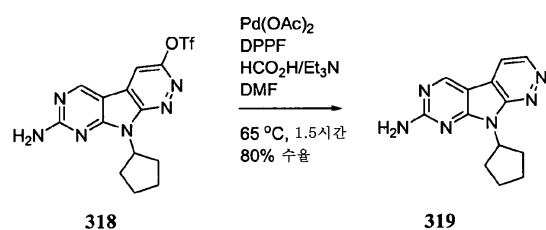
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.97 (1 H, s), 7.57 (1 H, s), 7.28 (2 H, s), 5.28 (1 H, quin, $J=8.7$ Hz), 4.02 (3 H, s), 2.38 - 2.46 (2 H, m), 1.89 - 2.10 (4 H, m), 1.62 - 1.78 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $\text{M}+1$: 실측치 285.1.



[1155]

[1156]

7-아미노-9-시클로펜틸-9H-피리미도[5',4':4,5]피콜로[2,3-c]피리다진-3-일 트리플루오로메탄술포네이트 (318): 화합물 317 (0.17 g, 0.60 mmol) 및 피리딘 히드로클로라이드 (0.69 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 200℃ (오일조)에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 THF (6 mL) 중에 용해하였다. 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.0 mmol) (2.0 mL), N,N-디메틸피리딘-4-아민 (0.0073 g, 0.060 mmol) (촉매량) 및 N-페닐트리플루오로메탄술포네이트 (0.54 g, 1.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 초음파처리하고 2시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 상기 혼합물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)를 실시하여 화합물 318을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.15 g, 62% 수율). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 403.0.



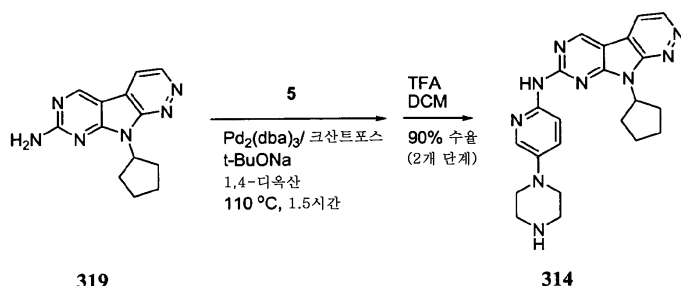
[1157]

[1158]

9-시클로펜틸-9H-피리미도[5',4':4,5]피콜로[2,3-c]피리다진-7-아민 (319): 25 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 화합물 318 (94 mg, 234 μmol), 팔라듐 디아세테이트 (21 mg, 93 μmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (130 mg, 234 μmol)을 넣었다. 상기 플라스크를 3회 주기로 배기시키고 N₂로 재충전하였다. DMF (3 mL)를 N₂하에 첨가한 후에 트리에틸아민 (715 μL, 5140 μmol) 및 98% 포름산 (176 μL, 4.67 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65℃의 오일조에서 1.5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음 및 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고, 10% i-PrOH/DCM (2×)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM (Et₃N 함유))를 실시하여 화합물 319를 적색빛 고체로서 수득하였다 (48 mg, 80% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 9.08 (1 H, s), 9.01 (1 H, d, J=5.1 Hz), 8.07 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.28 (2 H, s), 5.42 (1 H, quin, J=8.6 Hz), 2.40 - 2.49 (2 H, m), 1.92 - 2.14 (4 H, m), 1.63 - 1.80 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 255.1.



[1159]

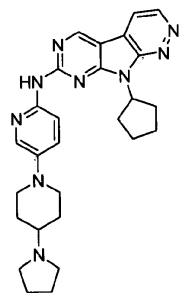
[1160]

9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도[5',4':4,5]피콜로[2,3-c]피리다진-7-아민 (314): 10 mL 극초단파 반응 용기에 화합물 5 (42 mg, 142 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (13 mg, 14 μmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (20 mg, 35 μmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (41 mg, 425 μmol)를 넣은 후에 1,4-디옥산 (3 mL) 중 화합물 319 (36 mg, 142 μmol)의 용액을 넣었다. 상기 용기를 3분 동안 N₂로 퍼징한 후에 뚜껑을 닫고 극초단파 조건 (1.5시간, 110℃)에 적용시켰다. 휘발물질을 제거한 후, 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하였다. DCM (15 mL) 중 상기 중간체의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.70 mL, 9.4 mmol)으로 실온에서 1.5시간 동안 처리하였다. 휘발물질을 제거한 후, 잔류

물로 정제용 역상 HPLC (아세토니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 314를 황색 고체로서 수득하였다 (56 mg, 비스-TFA 염).

¹H NMR (400 MHz, 메탄올) δ ppm 9.47 (1 H, s), 9.23 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.49 (1 H, d, J=5.5 Hz), 7.99 - 8.11 (2 H, m), 7.75 (1 H, d, J=9.4 Hz), 5.68 (1 H, quin, J=8.5 Hz), 3.49 - 3.58 (4 H, m), 3.41 - 3.49 (4 H, m), 2.50 - 2.71 (2 H, m), 2.12 - 2.29 (4 H, m), 1.76 - 1.94 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 416.2.

실시예 201



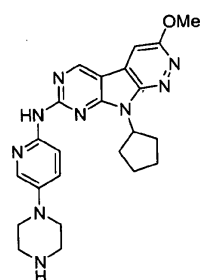
320

9-시클로펜틸-N-(5-(4-(1-피롤리딘닐)-1-피페리딘닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민

화합물 320을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 TFA 염으로서 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.46 (1 H, s), 9.22 (1 H, d, J=5.1 Hz), 8.45 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.07 (1 H, dd, J=9.6, 2.9 Hz), 8.00 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.67 (1 H, d, J=9.8 Hz), 5.69 (1 H, qd, J=8.5, 8.2 Hz), 3.92 (2 H, d, J=12.9 Hz), 3.66 - 3.76 (2 H, m), 3.36 - 3.38 (1 H, m), 3.21 (2 H, d, J=11.0 Hz), 2.93 (2 H, td, J=12.5, 2.0 Hz), 2.54 - 2.68 (2 H, m), 2.33 (2 H, d, J=13.3 Hz), 2.13 - 2.27 (6 H, m), 1.96 - 2.10 (2 H, m), 1.79 - 1.95 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 484.2.

실시예 202



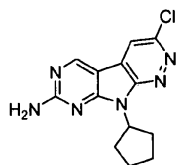
321

9-시클로펜틸-3-메톡시-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민

화합물 321을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 317로부터 TFA 염으로서 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.22 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.95 (1 H, dd, J=9.6, 2.3 Hz), 7.71 (1 H, s), 7.61 - 7.68 (3 H, m), 5.50 (1 H, quin, J=8.6 Hz), 4.15 (3 H, s), 3.45 - 3.54 (4 H, m), 3.37 - 3.45 (4 H, m), 2.48 - 2.66 (2 H, m), 2.04 - 2.22 (4 H, m), 1.73 - 1.89 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 446.0.

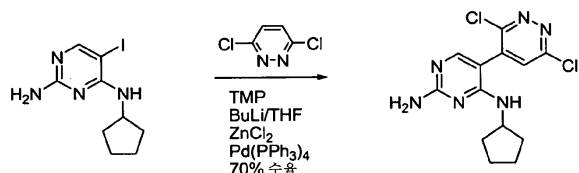
[1172] 실시예 203



322

[1173]

[1174] 3-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민

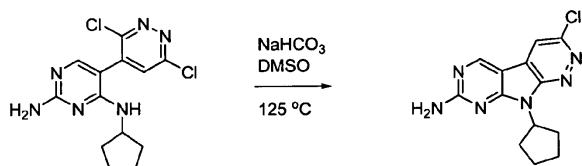


243

323

[1175]

[1176] N⁴-시클로펜틸-5-(3,6-디클로로-4-피리다지닐)-2,4-피리미딘디아민 (323): 화합물 323을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 243 및 3,6-디클로로피리다진으로부터 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 325.0.



323

322

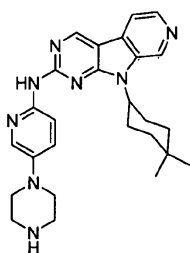
[1177]

[1178] 3-클로로-9-시클로펜틸-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민 (322): DMSO (10 mL) 중 조 N⁴-시클로펜틸-5-(3,6-디클로로피리다진-4-일)피리미딘-2,4-디아민 (323) (0.27 g, 0.83 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.065 mL, 1.7 mmol)의 혼합물을 110°C의 오일조에서 11시간 동안 가열하였다. 이어서, 온도를 125°C로 상승시키고 이 온도에서 200분 동안 교반하였고, 이 시점에서의 LC-MS에서는 완료된 것으로 나타났다. 후처리 후, 상기 혼합물을 얼음 및 포화 NH₄Cl 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 NH₄Cl 수용액 (1×)으로 세척하여 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하였다. 이로써 수득된 불순한 생성물로 정제용 역상 HPLC (아세토니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유))를 실시하였다. 동결건조 후에 화합물 322 15 mg을 TFA 염으로서 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.06 (1 H, s), 8.21 (1 H, s), 5.50 (1 H, quin, J=8.6 Hz), 2.43 - 2.60 (2 H, m), 1.99 - 2.25 (4 H, m), 1.71 - 1.89 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 289.1.

[1179]

[1180] 실시예 204

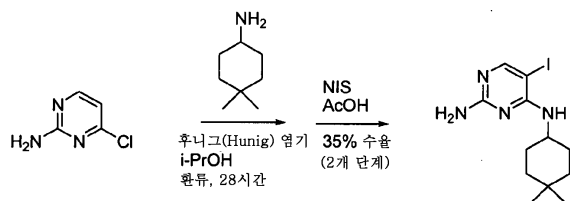


324

[1181]

[1182] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-

아민

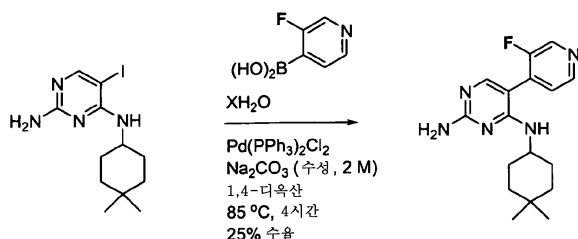


326

N^4 -(4,4-디메틸시클로헥실)-5-요오도-2,4-피리미딘디아민 (326): 화합물 326을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 회백색 고체로서 제조하였다.

^1H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.88 (1 H, s), 6.13 (2 H, s), 5.66 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 3.78 - 3.95 (1 H, m), 1.49 - 1.66 (4 H, m), 1.30 - 1.41 (2 H, m), 1.15 - 1.28 (2 H, m), 0.94 (3 H, s), 0.91 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 347.0.



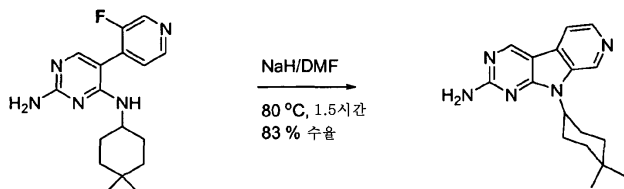
326

327

N^4 -(4,4-디메틸시클로헥실)-5-(3-플루오로-4-피리딘일)-2,4-피리미딘디아민 (327): 50 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 화합물 236 (0.80 g, 2.3 mmol), 3-플루오로피리딘-4-일보론산 (0.98 g, 6.9 mmol), 트랜스-디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II) (0.16 g, 0.23 mmol), 1,4-디옥산 (16 mL) 및 2 N 탄산나트륨 수용액 (3.5 mL, 6.9 mmol)을 넣었다. 상기 플라스크를 10분 동안 N_2 로 퍼징하였다. 생성된 혼합물을 80°C의 오일조에서 50시간 동안 가열하였다. 후처리 후, 상기 혼합물을 포화 Na_2CO_3 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 327을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.18 g, 25% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.56 (1 H, d,

$J=1.7$ Hz), 8.48 (1 H, dd, $J=4.9, 1.0$ Hz), 7.78 (1 H, s), 7.27 - 7.30 (1 H, m), 4.89 (2 H, s), 4.43 (1 H, d, $J=7.6$ Hz), 3.88 - 4.01 (1 H, m), 1.79 - 1.88 (2 H, m), 1.26 - 1.43 (6 H, m), 0.94 (3 H, s), 0.91 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 316.1.

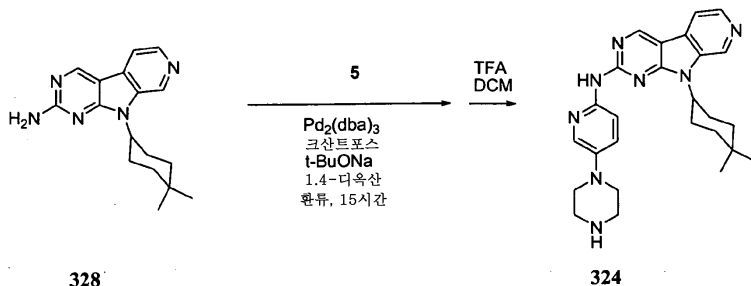


327

328

9-(4,4-디메틸시클로헥실)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (328): DMF (10 mL) 중 화합물 327 (0.18 g, 0.57 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨 (광유 중 60%, 0.11 g, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 조 혼합물을 얼음 및 포화 NaHCO_3 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출한 후에 10% i-PrOH/DCM (2×)으로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM (Et_3N 함유))를 실시하여 화합물 328을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (0.14 g, 83% 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ
ppm 9.04 (1 H, s), 8.92 (1 H, s), 8.35 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=5.1, 1.0 Hz), 6.94 (2 H, s), 4.66 - 4.76 (1 H, m, J=12.6, 12.6, 4.1, 3.9 Hz), 2.52 - 2.63 (2 H, m), 1.52 - 1.66 (4 H, m), 1.39 - 1.50 (2 H, m), 1.16 (3 H, s), 1.01 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 296.0.



[1190]

[1191]

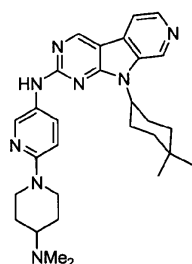
9-(4,4-디메틸시클로헥실)-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (324): 화합물 324를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 328 및 화합물 5로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

[1192]

[1193]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.35 (1 H, s), 9.52 (1 H, s), 9.35 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.49 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.15 (1 H, d, J=2.9 Hz), 8.04 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.51 (1 H, dd, J=9.0, 2.9 Hz), 4.66 - 4.79 (1 H, m), 3.34 - 3.43 (4 H, m), 3.30 (4 H, br. s.), 2.62 - 2.77 (2 H, m), 1.73 (2 H, d, J=11.3 Hz), 1.46 - 1.63 (4 H, m), 1.11 (3 H, s), 1.02 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 457.1.

실시예 205



[1194]

[1195]

N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리디닐)-9-(4,4-디메틸시클로헥실)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

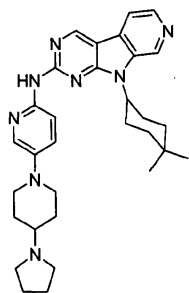
[1196]

화합물 329를 실시예 56에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 328 및 화합물 91로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

[1197]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ
ppm 9.46 - 9.58 (2 H, m), 9.36 (1 H, br. s.), 8.61 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.44 - 8.56 (2 H, m), 7.88 (1 H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 6.95 (1 H, d, J=9.3 Hz), 4.67 (1 H, br. s.), 4.42 (2 H, d, J=13.4 Hz), 3.35 - 3.45 (1 H, m, J=12.0, 12.0, 4.0, 4.0, 3.8 Hz), 2.72 - 2.85 (8 H, m), 2.58 - 2.70 (2 H, m), 2.07 (2 H, d, J=10.5 Hz), 1.69 (2 H, d, J=10.5 Hz), 1.43 - 1.63 (6 H, m), 0.99 (6 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 499.3.

[1198] 실시예 206



[1199] 330

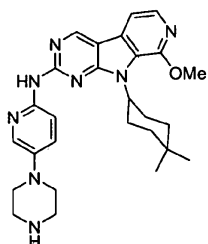
[1200] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-N-(5-(4-(1-피롤리디닐)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1201] 화합물 330을 실시예 53에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 328로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.58 (1 H, s), 9.31 (1 H, s), 8.54 - 8.65 (2 H, m), 8.03 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.99 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.77 (1 H, d, J=9.0 Hz), 4.89 - 5.01 (1 H, m), 3.91 (2 H, d, J=12.7 Hz), 3.71 (2 H, br. s.), 3.34 - 3.42 (1 H, m), 3.15 - 3.26 (2 H, m), 2.87 - 2.99 (2 H, m), 2.72 - 2.88 (2 H, m), 2.33 (2 H, d, J=12.0 Hz), 2.20 (2 H, br. s.), 2.05 (2 H, br. s.), 1.77 - 1.94 (4 H, m), 1.54 - 1.73 (4 H, m), 1.24 (3 H, s), 1.08 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 525.3.

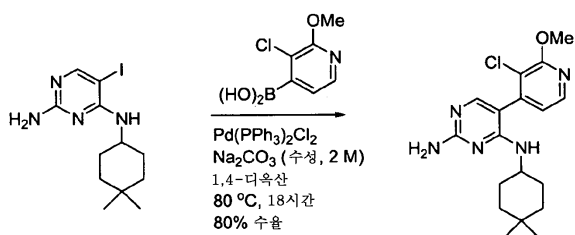
[1202]

[1203] 실시예 207



[1204] 331

[1205] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-8-메톡시-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1206] 326

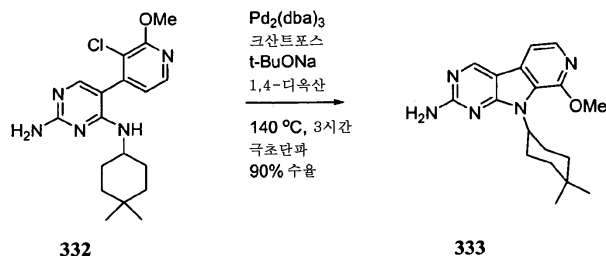
332

[1207] 5-(3-클로로-2-메톡시-4-피리디닐)-N⁴-(4,4-디메틸시클로헥실)-2,4-피리미딘디아민 (332): 50 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 화합물 326 (0.80 g, 2.3 mmol), 3-클로로-2-메톡시피리딘-4-일보론산 (1.3 g, 6.9 mmol) 및 트랜스-디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(ii) (0.16 g, 0.23 mmol)를 넣었다. 상기 플라스크를 3회 주기로 배기시키고 N₂로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (12 mL)을 첨가한 후에 탄산나트륨 (2 N 수용액) (5.8 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃의 오일조에서 18시간 동안 가열하였다. 후처리 후, 상기 혼합물을 얼음 및 포화 NaHCO₃ 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (3×)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 332를 밝은 황

색 고체로서 수득하였다 (0.68 g, 81% 수율).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.09 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.48 (1 H, s), 6.92 (1 H, d, J=5.1 Hz), 6.13 (2 H, s), 5.79 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.91 - 4.02 (4 H, m), 1.26 - 1.63 (6 H, m), 1.13 - 1.25 (2 H, m), 0.88 (6 H, d, J=9.8 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 362.0.

[1208]

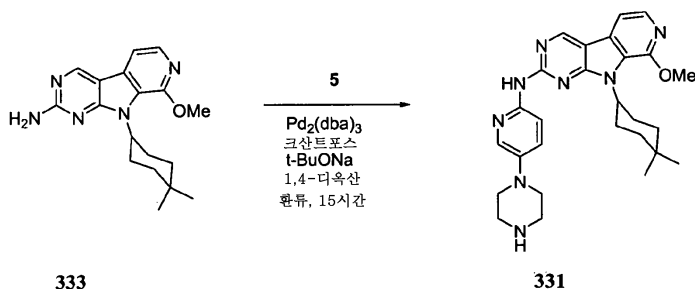


[1209]

[1210]

9-(4,4-디메틸시클로헥실)-8-메톡시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (333): 30 mL 극초단파 반응 용기에 화합물 332 (0.55 g, 1.5 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.14 g, 0.15 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (0.22 g, 0.38 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (0.37 g, 3.8 mmol)를 넣은 후에 1,4-디옥산 (15 mL)을 넣었다. 상기 용기를 5분 동안 N₂로 퍼징한 후에 뚜껑을 닫고 극초단파 조건 (3시간, 140 °C)에 적용시켰다. 휘발물질을 제거한 후, 조 혼합물을 4% 메탄올/DCM 중에 취하여 콤비 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (DCM 중 1%→7% 메탄올)를 실시하여 조 화합물 333을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.65 g).

¹H NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.01 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.59 (1 H, d, J=4.9 Hz), 6.86 (2 H, br. s.), 4.98 - 5.14 (1 H, m), 4.06 (3 H, s), 1.53 (4 H, br. s.), 1.31 - 1.44 (2 H, m), 1.16 (3 H, s), 1.00 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 326.1.



[1211]

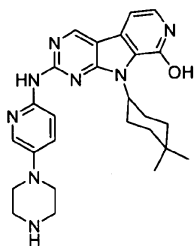
[1212]

9-(4,4-디메틸시클로헥실)-8-메톡시-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (331): 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 333 (130 mg, 399 μmol), 화합물 5 (119 mg, 399 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (36.6 mg, 39.9 μmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (57.8 mg, 99.9 μmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (115 mg, 1198 μmol)를 넣었다. 상기 플라스크를 3회 주기로 배기시키고 N₂로 재충전하였다. 1,4-디옥산 (5 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류하에 14시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 제거한 후, Boc 보호된 생성물과 탈보호된 생성물을 둘다 함유하는 잔류물로 콤비 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시한 후에 역상 정제용 HPLC (아세트니트릴/물 (각각 0.1% TFA 함유), 10%→60%로 40분)를 실시하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조시켜서 화합물 331을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (16 mg).

¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.30 (1 H, s), 8.70 (2 H, br. s.), 8.08 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.96 - 8.06 (2 H, m), 7.75 (1 H, br. s.), 5.10 - 5.31 (1 H, m), 4.09 (3 H, s), 3.24 - 3.37 (8 H, m), 1.33 - 1.77 (8 H, m), 1.13 (3 H, br. s.), 1.02 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 487.1.

[1213]

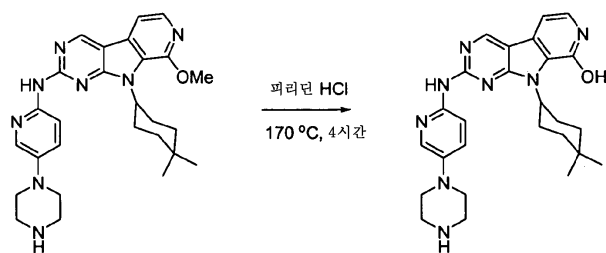
[1214] 실시예 208



334

[1215]

[1216] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올



331

334

[1217]

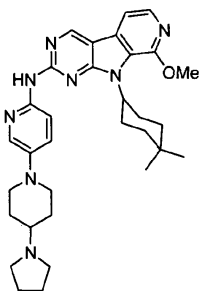
[1218] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-2-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올 (334): 화합물 331 (90 mg, 153 μ mol) 및 피리딘 히드로클로라이드 (177 mg, 1.53 mmol)의 혼합물을 170 °C (오일조)에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물로 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 (각각 0.1% TFA 함유), 10%→50%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 334를 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (150 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-

*d*₆) δ ppm 11.66 (1 H, br. s.), 9.30 (1 H, s), 8.80 (2 H, br. s.), 8.05 (1 H, d, *J*=2.7 Hz), 7.92 (1 H, d, *J*=8.6 Hz), 7.75 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, t, *J*=5.7 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=6.3 Hz), 3.33 - 3.43 (4 H, m), 3.29 (5 H, d, *J*=1.6 Hz), 2.71 - 2.94 (2 H, m), 1.47 - 1.70 (4 H, m), 1.31 - 1.45 (2 H, m), 1.16 (3 H, s), 0.99 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 473.2.

[1219]

[1220] 실시예 209



335

[1221]

[1222] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-8-메톡시-N-(5-(4-(1-피롤리디닐)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

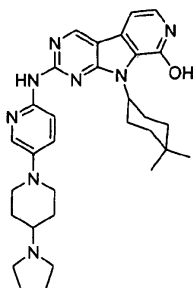
[1222]

[1223] 화합물 335를 실시예 56에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 333으로부터 제조하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.33 (1 H, s), 8.02 - 8.16 (2 H, m), 7.96 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.75 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 7.49 (0 H, br. s.), 5.27 - 5.41 (1 H, m), 4.19 (3 H, s), 3.89 (2 H, d, $J=12.9$ Hz), 3.71 (2 H, br. s.), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.15 - 3.26 (2 H, m), 2.91 (2 H, td, $J=12.5, 2.0$ Hz), 2.33 (2 H, d, $J=13.3$ Hz), 2.13 - 2.25 (2 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 1.81 - 1.94 (2 H, m), 1.60 - 1.70 (2 H, m), 1.44 - 1.57 (2 H, m), 1.26 (3 H, s), 1.05 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 555.2.

[1224]

[1225] 실시예 210



336

[1226]

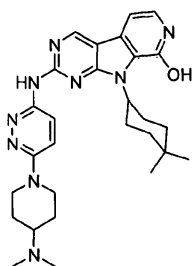
[1227] 9-(4,4-디메틸시클로헥실)-2-((5-(4-(1-피롤리딘닐)-1-피페리딘닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올

[1228] 화합물 336을 실시예 208에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 333으로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.33 (1 H, s), 8.10 (1 H, dd, $J=9.6, 2.9$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 7.35 (1 H, d, $J=7.0$ Hz), 7.15 (1 H, d, $J=6.7$ Hz), 3.89 (2 H, d, $J=12.9$ Hz), 3.71 (2 H, br. s.), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 3.15 - 3.27 (2 H, m), 2.86 - 3.03 (4 H, m), 2.33 (2 H, d, $J=12.5$ Hz), 2.20 (2 H, br. s.), 1.96 - 2.11 (2 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m), 1.56 - 1.76 (4 H, m), 1.42 - 1.55 (2 H, m), 1.26 (3 H, s), 1.03 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 541.3.

[1229]

[1230] 실시예 211



337

[1231]

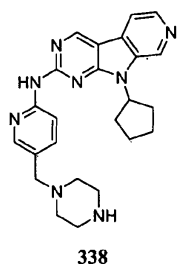
[1232] 2-((6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리딘닐)-3-피리다지닐)아미노)-9-(4,4-디메틸시클로헥실)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올

[1233] 화합물 337을 실시예 208에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 333으로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.63 (1 H, br. s.), 9.49 (1 H, br. s.), 9.29 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 7.27 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 7.03 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 4.42 (2 H, d, $J=13.2$ Hz), 2.96 (2 H, t, $J=12.6$ Hz), 2.79 (9 H, d, $J=5.1$ Hz), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 1.48 - 1.71 (6 H, m), 1.29 - 1.42 (2 H, m), 1.10 (3 H, br. s.), 0.98 (3 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 516.3.

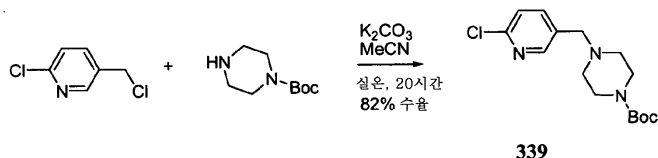
[1234]

[1235] 실시예 212



[1236]

[1237] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1238]

[1239] tert-부틸 4-((6-클로로-3-피리디닐)메틸)-1-피페라진카르복실레이트 (339): 아세트니트릴 (40 mL) 중 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘 (2.0 g, 12 mmol)의 교반된 현탁액에 탄산칼륨 (1.5 mL, 25 mmol)을 첨가한 후에 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (2.3 g, 12 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 상기 혼합물을 얼음 및 2 N NaOH 수용액에 붓고 에틸 아세테이트 (2×)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 339를 농후한 무색 액체로서 수득하였다 (3.17 g, 82% 수율).

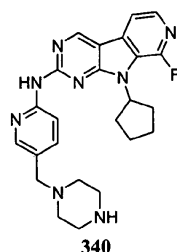
[1240]

[1241] 9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (338): 화합물 338을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 339로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.68 (1 H, s), 9.35 (1 H, s), 8.68 (2 H, q, J=6.3 Hz), 8.43 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.26 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 7.88 (1 H, d, J=8.8 Hz), 5.48 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 3.78 (2 H, s), 3.27 - 3.30 (4 H, m), 2.83 (4 H, br. s.), 2.48 - 2.59 (2 H, m), 2.15 - 2.31 (4 H, m), 1.83 - 1.97 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 429.2.

[1242]

[1243] 실시예 213



[1244]

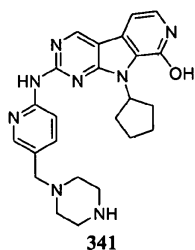
[1245] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1246] 화합물 340을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245 및 화합물 339로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

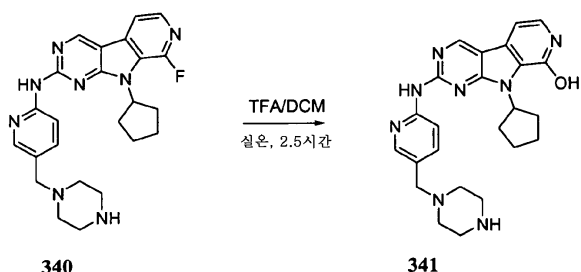
¹H NMR (500 MHz,

CD_3OD) δ ppm 9.49 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.30 (1 H, dd, $J=8.9, 2.1$ Hz), 8.10 - 8.17 (2 H, m), 7.63 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 5.66 (1 H, quin, $J=9.0$ Hz), 3.75 (2 H, s), 3.26 - 3.30 (4 H, m), 2.80 (4 H, br. s.), 2.36 - 2.49 (2 H, m), 2.10 - 2.26 (4 H, m), 1.79 - 1.92 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 447.3.

실시예 214

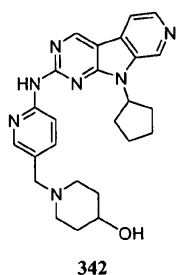


9-시클로헥틸-2-((5-(1-피페라지닐메틸)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올

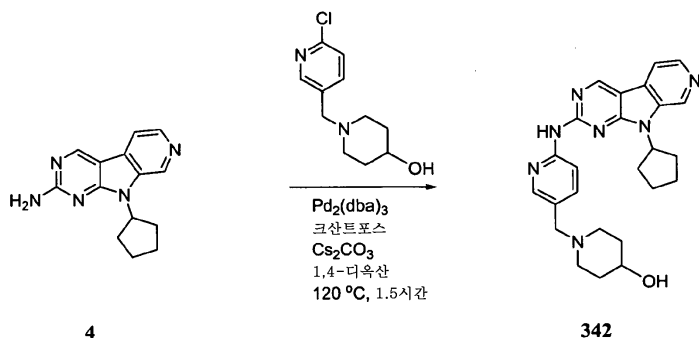


화합물 341은 실시예 213에서 부산물로서 형성되었고, 이것을 역상 HPLC 후에 밝은 황색 고체로서 단리하였다 (TFA 염). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 445.1.

실시예 215



1-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-4-피페리딘올



1-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리딘일)메틸)-4-피페리딘올 (342): 10 mL 극초단과 반응 용기에 화합물 4 (40 mg, 158 μ mol), 1-(6-클로로-피리딘-3-일메틸)피페리딘-4-올 (36 mg, 158 μ mol), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (7.2 mg, 7.9 μ mol), 9,9-디메틸-4,5-비

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 10.00 (1 H, s), 9.32 (1 H, s), 9.03 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, J=5.1 Hz), 8.32 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.19 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.04 - 8.10 (1 H, m), 7.72 (1 H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 5.39 (1 H, quin, J=8.8 Hz), 4.54 (1 H, d, J=3.9 Hz), 3.43 (3 H, s), 2.64 - 2.72 (2 H, m), 2.37 - 2.45 (2 H, m), 2.00 - 2.17 (6 H, m), 1.65 - 1.84 (4 H, m), 1.39 (2 H, t, J=9.9 Hz).
LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 444.2.

343

(1 H, s), 9.31 (1 H, s), 8.64 - 8.67 (1 H, m), 8.59 - 8.64 (1 H, m), 8.53 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.41 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.11 (1 H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 5.46 (1 H, quin, J=8.9 Hz), 4.05 - 4.53 (2 H, m), 3.53 (1 H, br. s.), 3.10 (1 H, br. s.), 2.50 - 2.64 (2 H, m), 2.14 - 2.36 (5 H, m), 1.75 - 2.00 (3 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 444.2.

344

345

[1268] 에틸 2-(4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-일)아세테이트 (345): THF (40 mL) 중 1-(에톡시카르보닐메틸)피페라진 (2.6 mL, 16 mmol)의 교반된 현탁액에 트리에틸아민 (2.2 mL, 16 mmol)을 첨가한 후에 1-(에톡시카르보닐메틸)피페라진 (2.6 mL, 16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류하에 18시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 침전물을 셀라이트 층을 통해 진공 여과하여 제거하였다. 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM (Et₃N 함유))를 실시하여 화합물 345를 회백색 고체로서 수득하였다 (1.5 g, 34% 수율).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.53 (1 H, d), 7.38 (1 H, d, J=9.4 Hz),

4.09 (2 H, q, J=7.0 Hz), 3.54 - 3.63 (4 H, m), 3.29 (2 H, s), 2.57 - 2.65 (4 H, m), 1.19 (3 H, t,

J=7.0 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 285.1.

[1269]

[1270] 에틸 (4-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-피페라지닐)아세테이트 (344): 화합물 344를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 345로부터 밝은 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.65 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 8.63 - 8.68

(2 H, m), 8.15 (1 H, d, J=9.8 Hz), 7.94 (1 H, d, J=9.8 Hz), 5.46 (1 H, qt), 4.33 (2 H, q, J=7.1

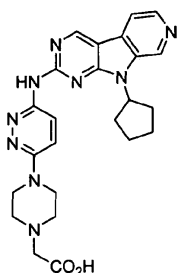
Hz), 4.11 (2 H, s), 3.98 (4 H, br. s.), 3.46 (4 H, t, J=5.1 Hz), 2.45 - 2.59 (2 H, m), 2.13 - 2.31 (4

H, m), 1.84 - 1.96 (2 H, m), 1.34 (3 H, t, J=7.2 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치

502.3.

[1271]

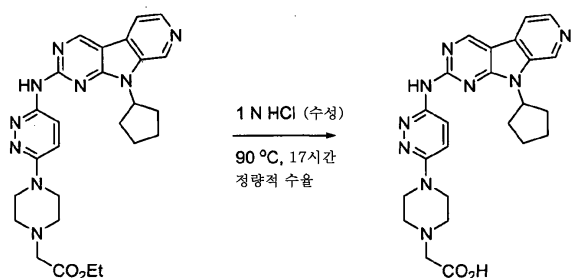
[1272] 실시예 218



346

[1273]

[1274] (4-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-피페라지닐)아세트산



344

346

[1275]

[1276] (4-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-피페라지닐)아세트산 (346): 화합물 344 및 염산 (1 N 수용액) (7 mL)의 혼합물을 90°C에서 17시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물로 역상 정제용 HPLC (아세트니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→30%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 346을 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (50 mg).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.94 (1 H, br. s.), 9.55 (1 H,

s), 9.33 (1 H, s), 8.65 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.53 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.23 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.60

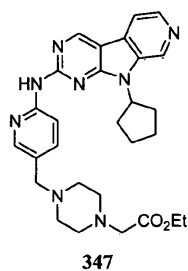
(1 H, d, J=9.8 Hz), 5.34 (1 H, dq, J=8.9, 8.8 Hz), 4.16 (2 H, br. s.), 3.40 (8 H, br. s.), 2.33 -

2.44 (2 H, m), 1.92 - 2.18 (4 H, m), 1.62 - 1.81 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치

474.2.

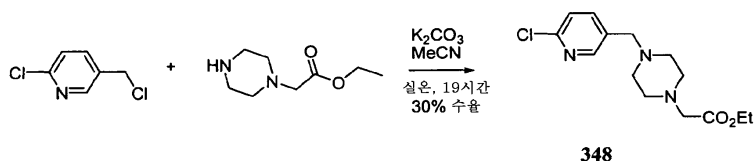
[1277]

[1278] 실시예 219



[1279]

[1280] 에틸 (4-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-1-피페라지닐)아세테이트



[1281]

[1282] 에틸 2-(4-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (348): 아세트ونی트릴 (60 mL) 중 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘 (2.0 g, 12 mmol)의 교반된 현탁액에 탄산칼륨 (1.5 mL, 25 mmol)을 첨가한 후에 1-(에톡시카르보닐메틸)피페라진 (2.0 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물로 콰리플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM (Et₃N 함유))를 실시하여 화합물 348을 무색 액체로서 수득하였다 (1.1 g, 30% 수율).

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름 -

d) δ ppm 8.31 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1 H, d, J=6.1 Hz), 7.28 (1 H, d, J=8.1 Hz), 4.18 (2 H, q, J=7.1 Hz), 3.50 (2 H, br. s.), 3.21 (2 H, s), 2.36 - 2.77 (8 H, m), 1.27 (3 H, t, J=7.2 Hz). LCMS-

[1283]

ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 298.1.

[1284]

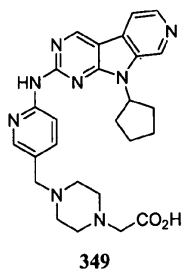
에틸 (4-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-1-피페라지닐)아세테이트 (347): 화합물 347을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 348로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.57 (1 H, s), 9.27 (1 H, s), 8.60 (2 H,

s), 8.47 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.32 - 8.43 (1 H, m), 8.07 (1 H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 5.46 (1 H, dq, J=9.0, 8.9 Hz), 4.12 - 4.28 (4 H, m), 3.65 (2 H, br. s.), 2.96 - 3.21 (8 H, m), 2.48 - 2.61 (2 H, m), 2.15 - 2.31 (4 H, m), 1.85 - 1.99 (2 H, m), 1.28 (3 H, t, J=7.2 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 515.2.

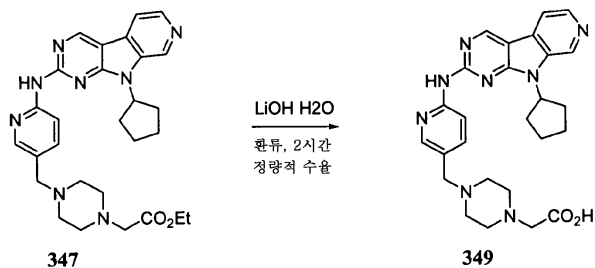
[1285]

[1286] 실시예 220



[1287]

[1288] (4-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-1-피페라지닐)아세트산

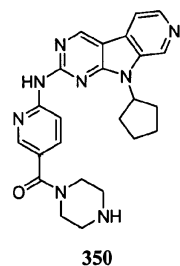


(4-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-1-피페라지닐)아세트산 (349): 메탄올 (9 mL) 및 물 (3 mL) 중 화합물 347 (50 mg, 97 μmol) 및 수산화리튬 일수화물 (14 μl , 486 μmol)의 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 냉각시킨 후, 조 혼합물로 역상 정제용 HPLC (아세트니트릴/ H_2O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 349를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (40 mg).

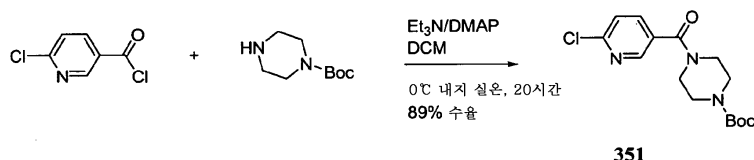
¹H

NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.84 (1 H, s), 9.62 (1 H, s), 9.38 (1 H, s), 8.68 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 8.58 (1 H, d, $J=6.3$ Hz), 8.26 - 8.48 (2 H, m), 7.89 - 8.01 (1 H, m), 5.40 (1 H, quin, $J=8.9$ Hz), 2.75 - 4.63 (12 H, m), 2.39 - 2.47 (2 H, m), 2.01 - 2.23 (4 H, m), 1.70 - 1.87 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 487.3.

실시예 221



9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐카르보닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



tert-부틸 4-(2-클로로니코티노일)피페라진-1-카르복실레이트 (351): DCM (15 mL) 중 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (2.2 g, 12 mmol), 트리에틸아민 (3.2 mL, 23 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.014 g, 0.11 mmol)의 교반된 빙냉 용액에 6-클로로피리딘-3-카르보닐 클로라이드 (2.0 g, 11 mmol)를 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 교반하고, 20시간 동안 주위 온도로 점진적으로 가온시켰다. 후처리 후, 상기 혼합물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 351을 백색 고체로서 수득하였다 (3.3 g, 89% 수율).

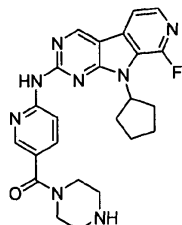
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46 (1

H, d, $J=2.0$ Hz), 7.74 (1 H, dd, $J=8.2$, 2.3 Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=8.2$, 0.8 Hz), 3.20 - 4.02 (8 H, m), 1.48 (9 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 326.0.

9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐카르보닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (350): 화합물 350을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 351로부터 밝은 황색 고체로서 제조하였다 (HCl 염).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.06 (1 H, br. s.), 9.70 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 9.39 (2 H, br. s.), 8.67 - 8.75 (2 H, m), 8.51 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.37 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.02 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 5.43 (1 H, dq, J=8.9, 8.8 Hz), 3.77 (4 H, br. s.), 3.18 (4 H, br. s.), 2.42 - 2.48 (2 H, m), 2.02 - 2.20 (4 H, m), 1.70 - 1.83 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 443.2.

실시예 222



352

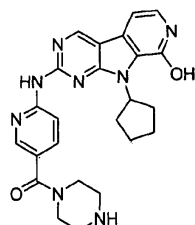
9-시클로헥틸-8-플루오로-N-(5-(1-피페라지닐카르보닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

화합물 352를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

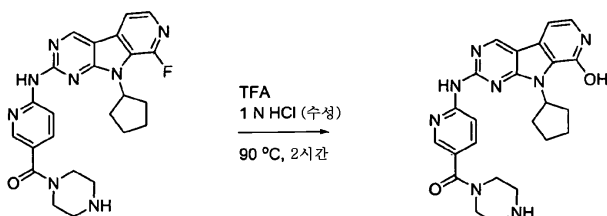
10.60 (1 H, s), 9.45 (1 H, s), 8.83 (2 H, br. s.), 8.47 (1 H, d, J=1.6 Hz), 8.41 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.12 (1 H, dd, J=5.3, 2.9 Hz), 8.05 - 8.09 (1 H, m), 7.97 (1 H, dd, J=9.0, 2.3 Hz), 5.51 (1 H, quin, J=8.9 Hz), 3.74 (4 H, br. s.), 3.20 (4 H, br. s.), 2.33 - 2.41 (2 H, m), 1.98 - 2.22 (4 H, m), 1.69 - 1.85 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 460.9.

실시예 223



353

9-시클로헥틸-2-((5-(1-피페라지닐카르보닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올



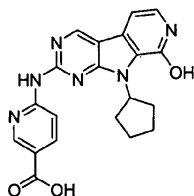
352

353

9-시클로헥틸-2-((5-(1-피페라지닐카르보닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올 (353): 화합물 352를 1 N 염산 수용액 (8 mL) 중 트리플루오로아세트산 (4 mL, 54 mmol)으로 2시간 동안 90°C에서 처리하였다. 휘발물질을 부분적으로 제거한 후, 잔류물로 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴/물 (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜 화합물 353을 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (8 mg).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.30 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 7.95 - 8.20 (2 H, m), 7.34 (1 H, d, J=6.7 Hz), 7.14 (1 H, d, J=6.7 Hz), 6.26 (1 H, dq, J=9.4, 9.1 Hz), 3.93 (4 H, br. s.), 3.33 - 3.38 (4 H, m), 2.53 - 2.70 (2 H, m), 2.04 - 2.28 (4 H, m), 1.68 - 1.91 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 459.2.

실시예 224

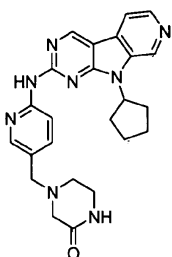


354

6-((9-시클로펜틸-8-히드록시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리딘카르복실산 화합물 354를 화합물 352 (실시예 223)의 가수분해로 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (HCl 염).

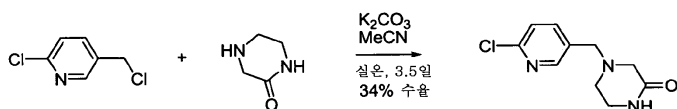
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.42 (1 H, s), 9.04 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.58 (1 H, dd, J=8.9, 2.1 Hz), 7.57 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.40 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.19 (1 H, d, J=6.6 Hz), 6.25 (1 H, dq, J=9.2, 9.0 Hz), 2.52 - 2.65 (2 H, m), 2.07 - 2.25 (4 H, m), 1.73 - 1.87 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 391.1.

실시예 225



355

4-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2-피페라지논



356

4-((6-클로로피리딘-3-일)메틸)피페라진-2-온 (356): 아세트니트릴 (40 mL) 및 THF (20 mL)로 이루어진 혼합 용매 중 2-클로로-5-(클로로메틸)피리딘 (1.4 g, 8.4 mmol), 피페라지논 (0.84 g, 8.4 mmol) 및 탄산칼륨 (1.0 mL, 17 mmol)의 혼합물을 실온에서 3.5일 동안 교반하였다. 후처리 후, 상기 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 356을 회백색 고체로서 수득하였다 (0.65 g, 34% 수율).



[1322]

[1323]

[1324]



[1326]



[1328]

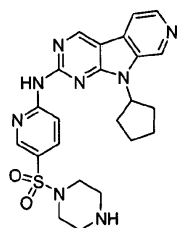
포화 NaHCO_3 수용액 ($3\times$)으로 세척하여 Na_2SO_4 에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 358을 백색 고체로서 수득하였다 (3.65 g, 91% 수율).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31 (1 H, d, $J=2.2$ Hz), 7.65 (1 H, dd, $J=8.3$, 2.4 Hz), 7.33 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 4.59 (2 H, s), 4.15 (2 H, s), 3.62 (2 H, t, $J=5.4$ Hz), 3.29 (2 H, t, $J=5.1$ Hz), 1.46 (9 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 326.0.

1-((6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)메틸)-2-피페라진은 (357): 화합물 357을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 358로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

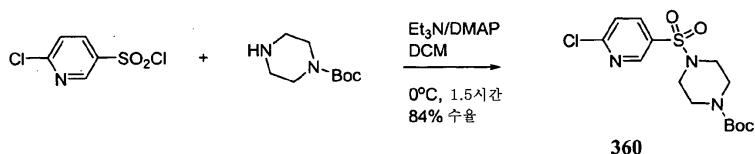
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.67 (1 H, s), 9.35 (1 H, s), 8.70 (1 H, d), 8.66 (1 H, d), 8.48 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 8.20 (1 H, dd, $J=8.8$, 2.2 Hz), 7.91 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 5.48 (1 H, quin, $J=8.7$ Hz), 4.76 (2 H, s), 3.96 (2 H, s), 3.71 (2 H, t, $J=5.7$ Hz), 3.53 - 3.62 (2 H, m), 2.46 - 2.61 (2 H, m), 2.14 - 2.33 (4 H, m), 1.82 - 1.98 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 442.9.

실시예 227



359

9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐술포닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



360

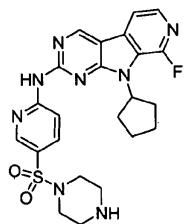
tert-부틸 4-((6-클로로-3-피리디닐)술포닐)-1-피페라진카르복실레이트 (360): DCM (10 mL) 중 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (0.88 g, 4.7 mmol), 트리에틸아민 (1.3 mL, 9.4 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.0058 g, 0.047 mmol)의 교반된 냉 용액에 6-클로로피리딘-3-술포닐 클로라이드 (1.0 g, 4.7 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 교반하고, 1.5시간 동안 주위 온도로 점진적으로 가온시켰다. 후처리 후, 상기 혼합물로 직접 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 360을 백색 고체로서 수득하였다 (1.44 g, 84% 수율).

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.75 (1 H, d, $J=2.0$ Hz), 8.17 (1 H, dd, $J=8.4$, 2.6 Hz), 7.80 (1 H, d, $J=9.0$ Hz), 3.40 (4 H, t, $J=4.8$ Hz), 2.97 (4 H, t, $J=5.0$ Hz), 1.35 (9 H, s). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 306 (-tBu) 및 384 (+Na⁺).

9-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐술포닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (359): 화합물 359를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 360으로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.59 (1 H, s), 9.29 (1 H, s), 8.72 - 8.78 (2 H, m), 8.63 - 8.66 (1 H, m), 8.61 (1 H, d), 8.22 (1 H, dd, $J=8.8$, 2.4 Hz), 5.51 (1 H, quin, $J=8.9$ Hz), 3.37 (8 H, s), 2.46 - 2.60 (2 H, m), 2.13 - 2.34 (4 H, m), 1.87 - 2.01 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 478.9.

[1340] 실시예 228



361

[1341]

[1342] 9-시클로헥틸-8-플루오로-N-(5-(1-피페라지닐술포닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

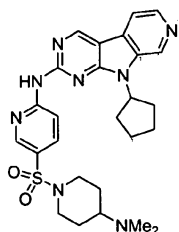
[1343] 화합물 361을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245 및 화합물 360으로부터 백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

ppm 9.37 (1 H, s), 8.73 (1 H, d, J=2.0 Hz), 8.68 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.21 (1 H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.01 - 8.08 (2 H, m), 5.67 (1 H, quin, J=9.2 Hz), 3.36 (8 H, s), 2.35 - 2.49 (2 H, m), 2.09 - 2.28 (4 H, m), 1.81 - 1.95 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 497.2.

[1344]

[1345] 실시예 229



362

[1346]

[1347] 9-시클로헥틸-N-(5-((4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)술포닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



363

[1348]

[1349] 1-(6-클로로피리딘-3-일술포닐)-N,N-디메틸피페리딘-4-아민 (363): DCM (18 mL) 중 4-(디메틸아미노)피페리딘 (1.2 mL, 9.4 mmol), 트리에틸아민 (2.6 mL, 19 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.012 g, 0.094 mmol)의 교반된 빙냉 용액에 6-클로로피리딘-3-일술포닐 클로라이드 (2.0 g, 9.4 mmol)를 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 후처리 후, 상기 혼합물로 직접 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하여 화합물 363을 백색 고체로서 수득하였다 (2.7 g, 94% 수율). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 304.0.

[1350]

[1351] 9-시클로헥틸-N-(5-((4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)술포닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (362): 화합물 362를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 363으로부터 회백색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

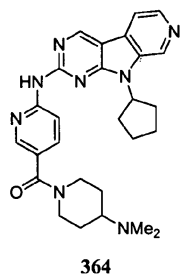
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.56 (1 H, s), 9.25 (1 H, s),

8.66 - 8.75 (2 H, m), 8.58 (2 H, s), 8.18 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 5.50 (1 H, quin, J=8.8 Hz), 4.01 (2 H, d, J=12.5 Hz), 3.22 (1 H, tt, J=12.1, 3.8 Hz), 2.86 (6 H, s), 2.44 - 2.60 (4 H, m), 2.12

[1351]

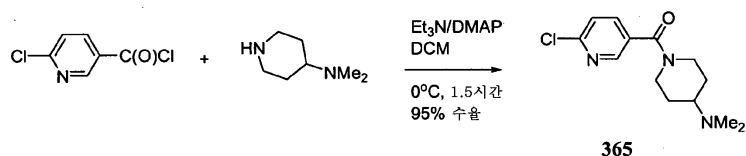
- 2.35 (6 H, m), 1.74 - 2.01 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 521.2.

[1352] 실시예 230



[1353]

[1354] 9-시클로헵틸-N-(5-((4-(디메틸아미노)-1-피페리딘일)카르보닐)-2-피리딘일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1355]

[1356] (6-클로로피리딘-3-일)(4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)메탄론 (365): 화합물 365를 실시예 226에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 6-클로로피리딘-3-카르보닐 클로라이드로부터 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.47 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.92 (1 H, dd, J=8.2, 2.3 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.2 Hz), 4.35 - 4.60 (1 H, m), 3.57 (1 H, br. s.), 3.09 (1 H, br. s.), 2.81 (2 H, br. s.), 2.39 (6 H, s), 1.67 - 1.98 (2 H, m), 1.48 (2 H, qd, J=12.0, 4.3 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 268.1.

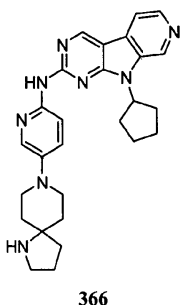
[1357]

[1358] 9-시클로헵틸-N-(5-((4-(디메틸아미노)-1-피페리딘일)카르보닐)-2-피리딘일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (364): 화합물 364를 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 365로부터 밝은 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, *CD*₃*OD*) δ ppm 9.57 (1 H, s), 9.27 (1 H, s), 8.56 - 8.64 (2 H, m), 8.51 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.44 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.02 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 5.47 (1 H, quin, J=8.9 Hz), 3.49 - 3.60 (1 H, m, J=12.0, 12.0, 3.8, 3.7 Hz), 2.91 (6 H, s), 2.48 - 2.61 (2 H, m), 2.02 - 2.34 (6 H, m), 1.85 - 1.98 (2 H, m), 1.70 - 1.85 (2 H, m, J=12.3, 12.3, 12.2, 4.4 Hz). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 485.2.

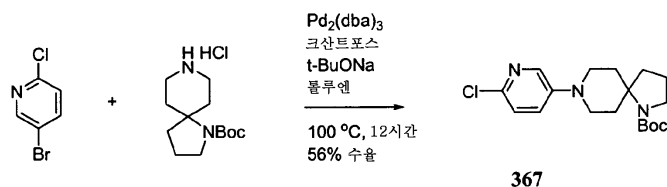
[1359]

[1360] 실시예 231



[1361]

[1362] 9-시클로헵틸-N-(5-(1,8-디아자스피로[4.5]데크-8-일)-2-피리딘일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1363]

[1364] tert-부틸 8-(6-클로로-3-피리디닐)-1,8-디아자스피로[45]데칸-1-카르복실레이트 (367): 화합물 367을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 회백색 고체로서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (1 H, br. s.), 7.14 (2 H, br. s.), 3.55 - 3.83 (2 H, m), 3.47 (2 H, d, $J=15.1$ Hz), 2.49 - 3.08 (4 H, m), 1.86 - 2.07 (2 H, m), 1.72 - 1.84 (2 H, m), 1.29 - 1.55 (11 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 352.1.

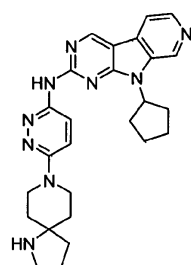
[1365]

[1366] 9-시클로헥틸-N-(5-(1,8-디아자스피로[45]데크-8-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (366): 화합물 366을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 367로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.55 (1 H, s), 9.32 (1 H, s), 8.70 (2 H, br. s.), 8.65 (1 H, d, $J=6.1$ Hz), 8.54 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 8.10 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.65 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 5.36 (1 H, quin, $J=8.7$ Hz), 3.57 (2 H, ddd, $J=12.7, 4.6, 4.4$ Hz), 3.28 (3 H, quin, $J=6.4$ Hz), 3.06 (2 H, ddd, $J=12.8, 9.7, 3.2$ Hz), 2.38 - 2.47 (2 H, m), 1.84 - 2.17 (12 H, m), 1.68 - 1.81 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 469.3.

[1367]

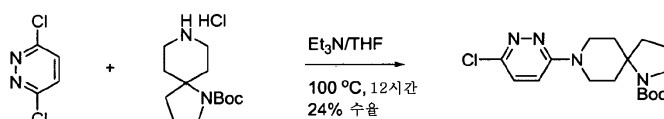
[1368] 실시예 232



368

[1369]

[1370] 9-시클로헥틸-N-(6-(1,8-디아자스피로[45]데크-8-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



369

[1371]

[1372] tert-부틸 8-(6-클로로-3-피리다지닐)-1,8-디아자스피로[45]데칸-1-카르복실레이트 (369): 화합물 369를 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 (1 H, d, $J=10.0$ Hz), 6.96 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 4.35 (2 H, d, $J=12.7$ Hz), 3.39 - 3.55 (2 H, m), 3.03 (2 H, t, $J=12.8$ Hz), 2.80 - 2.92 (1 H, m), 2.60 (1 H, t, $J=13.1$ Hz), 1.94 - 2.11 (2 H, m), 1.81 (2 H, quin, $J=6.8$ Hz), 1.21 - 1.53 (11 H, m).

[1373]

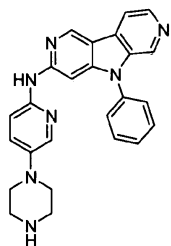
LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 353.0.

[1374]

9-시클로헥틸-N-(6-(1,8-디아자스피로[45]데크-8-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (368): 화합물 368을 실시예 200에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 369로부터 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.98 (1 H, br. s.), 9.55 (1 H, s), 9.31 (1 H, s), 8.68 - 8.76 (1 H, m), 8.65 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 8.52 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 8.14 (1 H, d, $J=9.8$ Hz), 7.66 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 5.34 (1 H, quin, $J=8.7$ Hz), 4.04 (1 H, dt, $J=13.9, 4.4$ Hz), 3.34 - 3.40 (2 H, m), 3.29 (2 H, ddd, $J=12.5, 6.6, 6.4$ Hz), 2.32 - 2.42 (2 H, m), 1.94 - 2.17 (8 H, m), 1.83 - 1.94 (4 H, m), 1.65 - 1.79 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 470.2.

[1375]



370

[1377]

[1378] 5-페닐-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피콜로[2,3-c]피리딘-3-아민



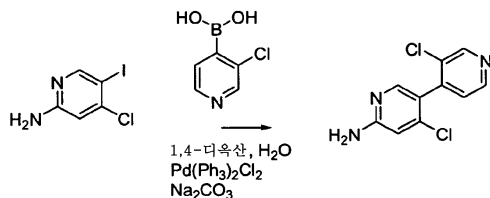
[1379]

[1380] 4-클로로-5-요오도피리딘-2-아민: 4-클로로피리딘-2-아민 (0.142 g, 1.10 mmol) 및 N-요오도숙신이미드 (0.273 g, 1.22 mmol)를 아세트산 1.5 mL 중에서 합하였다. 상기 용액을 잠시 초음파처리한 후에 80℃로 가열하였다. 1시간 후에 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 후에 진공하에 농축시켰다. 수성 암모니아를 사용하여 pH를 약 8/9로 조정한 후, 밝은 갈색 고체를 여과로 수집하였다. 상기 고체를 DCM→5% 메탄올/0.25% NH₄OH (물 중 약 28%) /DCM의 구배로 용출시키는 12 g 콤비플래쉬 컬럼에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 4-클로로-5-요오도피리딘-2-아민을 회백색 고체로서 수득하였다 (187 mg, 67%).

¹H NMR

(500 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 8.20 (1 H, s), 6.69 (1 H, s), 6.40 (2 H, s); LCMS-ESI (POS),

M/Z, M+1: 실측치 254.9.

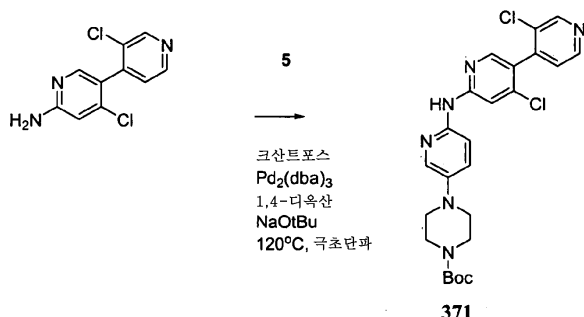


[1381]

[1382] 4-클로로-5-(3-클로로피리딘-4-일)피리딘-2-아민: 4-클로로-5-요오도피리딘-2-아민 (8.100 g, 31.8 mmol), 탄산나트륨 (5.00 g, 47.7 mmol) 및 3-클로로피리딘-4-일보론산 수화물 (11.2 g, 63.7 mmol)을 1,4-디옥산 100 mL 및 물 25 mL 중에서 합하였다. 상기 용액에 질소를 약 2분 동안 버블링한 후에 트랜스-디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II) (2.05 g, 2.92 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 밤새 60℃로 가열하였다. 추가의 트랜스-디클로로비스(트리페닐-포스핀)팔라듐(II) (0.2 g, 0.285 mmol), 3-클로로피리딘-4-일보론산 수화물 (4.00 g, 22.8 mmol), 물 (탈기된 것) 15 mL 및 탄산나트륨 (1.75 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 5시간 동안 100℃로 가열하였다. 추가의 3-클로로피리딘-4-일보론산 수화물 (4.00 g, 22.8 mmol)을 첨가하고, 상기 반응물을 2시간 동안 계속 100℃로 유지시켰다. 상기 용액을 진공하에 1/5 부피로 농축시켜서 DCM과 물 사이에 추출하였다. 수성 층을 10% 이소프로판올/DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 MgSO_4 에서 건조시킨 후에 진공하에 농축시켜서 오렌지색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 DCM으로 슬러리화한 후에 소결 깔때기를 통해 여과하였다. 상기 고체를 추가의 DCM으로 세척하였다. 합한 여액을 2% 메탄올/0.1% NH_4OH (물 중 약 28%)/DCM → 8% 메탄올/0.4% NH_4OH (물 중 약 28%)/DCM으로 용출시키는 80 g 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 진공하에 농축시켜서 황색빛 고체를 수득하였다. 상기 고체를 DCM으로 연화처리하여 4-클로로-5-(3-클로로피리딘-4-일)피리딘-2-아민을 회백색 고체로서 수득하였다 (3.93 g, 51%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

8.73 (1 H, s), 8.58 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.87 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, J=4.9 Hz), 6.64 (1 H, s), 6.55 (2 H, br. s.); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 239.9.



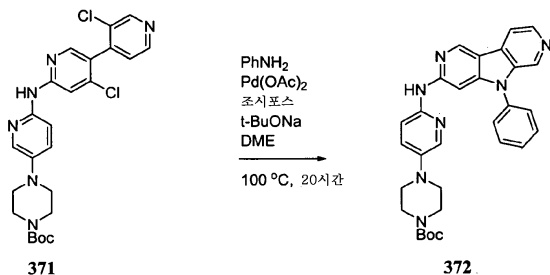
[1383]

[1384]

tert-부틸 4-(6-(4-클로로-5-(3-클로로피리딘-4-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (371): 4-클로로-5-(3-클로로피리딘-4-일)피리딘-2-아민 (0.263 g, 1.10 mmol), 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (0.316 g, 3.29 mmol) 및 화합물 5 (0.424 g, 1.42 mmol)를 무수 1,4-디옥산 (5 mL) 중에서 합하였다. 질소를 상기 용액에 약 1분 동안 버블링한 후에 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (0.0634 g, 0.110 mmol) 및 Pd₂(dba)₃ (0.0502 g, 0.0548 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 상기 용액을 극초단파 조사를 이용하여 1시간 동안 120°C로 가열하였다. 상기 용액을 헥산→에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 40 g 콤비플래쉬 컬럼 (건조물 로딩)에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물들을 합하고 진공하에 농축시켜서 화합물 371을 황색 고체로서 수득하였다 (0.492 g, 90%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.95 (1

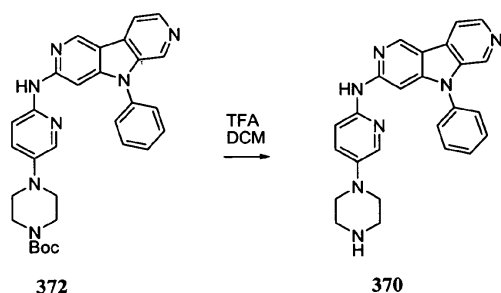
H, s), 8.78 (1 H, br. s.), 8.63 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.17 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 8.01 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.55 (1 H, d, J=9.0 Hz), 7.52 (1 H, d, J=4.9 Hz), 7.46 (1 H, dd, J=9.0, 2.9 Hz), 3.41 - 3.54 (4 H, m), 2.99 - 3.10 (4 H, m), 1.42 (9 H, s); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 501.1.



[1385]

[1386]

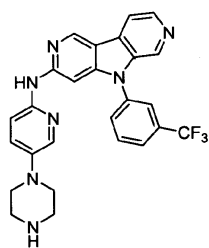
tert-부틸 4-(6-((5-페닐-5H-피리도[3',4':4,5]피콜로[2,3-c]피리딘-3-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (372): 10 mL 1구 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(6-(4-클로로-5-(3-클로로피리딘-4-일)피리딘-2-일아미노)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (371) (50 mg, 100 μmol), 팔라듐 디아세테이트 (11 mg, 50 μmol), 조시포스(Josiphos) (28 mg, 50 μmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (29 mg, 299 μmol)를 넣었다. 상기 플라스크를 3회 주기로 배기시키고 N₂로 재충전하였다. 아닐린 (36 μL, 399 μmol)을 N₂하에 첨가한 후에 1,2-디메톡시에탄 (3 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100°C에서 20시간 동안 교반하였다. 휘발물질을 제거한 후, 잔류물로 콤비플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (메탄올/DCM)를 실시하였다. 화합물 372를 함유하는 생성물을 농축시킨 후에 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 522.2.



5-페닐-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민 (370): DCM (8 mL) 중 조 화합물 372의 용액을 트리플루오로아세트산 (2.0 mL, 27 mmol)으로 실온에서 2시간 동안 처리하였다. 휘발물질을 제거한 후, 잔류물로 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 370을 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (12 mg).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.46 (1 H, s), 8.80 (1 H, d, J=0.7 Hz), 8.65 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.53 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.05 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.90 (1 H, dd, J=9.3, 2.9 Hz), 7.77 - 7.83 (2 H, m), 7.68 - 7.76 (3 H, m), 7.24 (1 H, d, J=9.3 Hz), 7.14 (1 H, s), 3.46 - 3.53 (4 H, m), 3.40 - 3.46 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 422.2.

실시예 234

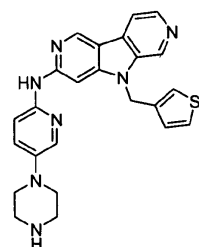


N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

화합물 373을 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.62 (1 H, d, J=1.0 Hz), 9.01 (1 H, s), 8.81 (1 H, d, J=5.4 Hz), 8.74 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.18 (1 H, s), 7.97 - 8.11 (5 H, m), 7.34 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.10 (1 H, s), 3.48 - 3.56 (4 H, m), 3.40 - 3.48 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 490.1.

실시예 235



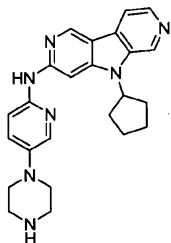
N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5-(3-티오펜일메틸)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

[1398] 화합물 374를 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.44 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 8.63 (1 H, d, $J=5.9$ Hz), 8.56 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 8.05 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.95 (1 H, dd, $J=9.5$, 2.9 Hz), 7.45 (1 H, dd, $J=5.1$, 2.9 Hz), 7.40 - 7.43 (1 H, m), 7.37 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 7.05 (1 H, dd, $J=5.1$, 1.5 Hz), 5.77 (2 H, s), 3.47 - 3.52 (4 H, m), 3.41 - 3.47 (4 H, m).

[1399] LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 441.9.

[1400] 실시예 236

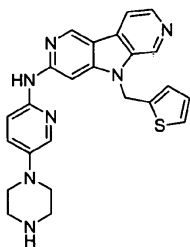


[1401] 375

[1402] 5-시클로펜틸-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

[1403] 화합물 375를 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 414.1.

[1404] 실시예 237



[1405] 376

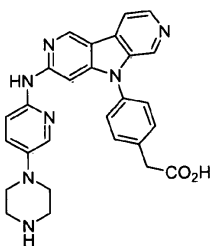
[1406] N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5-(2-티오펜일메틸)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

[1407] 화합물 376을 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.40 (1 H, d, $J=0.7$ Hz), 9.25 (1 H, d, $J=0.7$ Hz), 8.62 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 8.50 (1 H, d, $J=5.6$ Hz), 8.06 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 7.93 (1 H, dd, $J=9.3$, 2.9 Hz), 7.44 (1 H, s), 7.37 (1 H, dd, $J=5.1$, 1.2 Hz), 7.31 (1 H, d, $J=9.3$ Hz), 7.27 (1 H, dd, $J=3.7$, 1.0 Hz), 7.01 (1 H, dd, $J=5.1$, 3.4 Hz), 5.96 (2 H, s), 3.47 - 3.53 (4 H, m), 3.42 - 3.47 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z , $M+1$: 실측치 442.1.

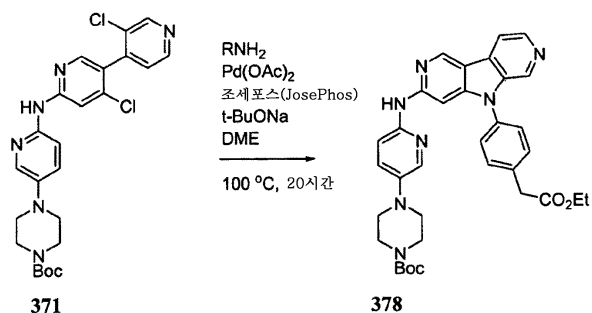
[1408]

[1409] 실시예 238



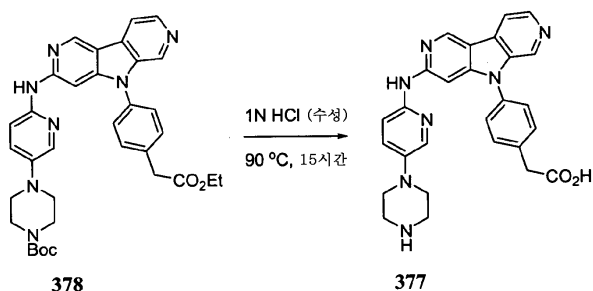
[1410] 377

[1411] (4-(3-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)페닐)아세트산



[1412]

[1413] tert-부틸 4-(6-((5-(4-(2-에톡시-2-옥소에틸)페닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)아미노)-3-피리디닐)-1-피페라진카르복실레이트 (378): 화합물 378을 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 608.3.



[1414]

[1415] (4-(3-((5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)아미노)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-5-일)페닐)아세트산 (377): 조 화합물 378 및 1 N 염산 (수용액) (10 mL, 10.0 mmol)의 혼합물을 90℃에서 15시간 동안 교반하였다. 농축시킨 후, 잔류물을 1 N HCl 수용액 중에 취하여 역상 정제용 HPLC (아세트니트릴/물 (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 40분)를 실시하였다. 동결건조시켜서 화합물 377을 황색 고체로서 수득하였다 (TFA 염) (6 mg).

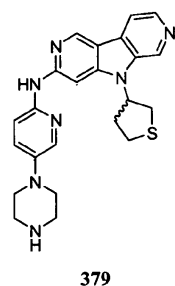
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

ppm 9.48 (1 H, s), 8.85 (1 H, s), 8.66 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.57 (1 H, d, J=5.6 Hz), 8.04 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1 H, dd, J=9.3, 2.9 Hz), 7.67 - 7.74 (4 H, m), 7.25 (1 H, d, J=9.3 Hz), 7.13 (1 H, s), 3.85 (2 H, s), 3.46 - 3.51 (4 H, m), 3.41 - 3.46 (4 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1:

실측치 480.2.

[1416]

[1417] 실시예 239



[1418]

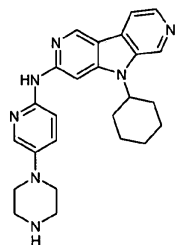
[1419] N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5-(테트라히드로-3-티오펜)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

[1420] 화합물 379를 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 황색 고체로서 제조하였다 (TFA 염).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.54 (1 H, s), 9.44 (1 H, s), 8.72 (1 H, d), 8.67 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.08 (1 H, dd, J=9.5, 2.9 Hz), 8.01 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.61 (1 H, s), 7.41 (1 H, d, J=9.3 Hz), 5.64 - 5.74 (1 H, m), 3.48 - 3.56 (6 H, m), 3.42 - 3.47 (4 H, m), 3.12 - 3.20 (2 H, m), 2.59 - 2.81 (2 H, m). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 432.1.

[1421]

[1422] 실시예 240



380

[1423]

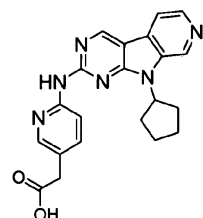
[1424] 5-시클로헥실-N-(5-(1-피페라지닐)-2-피리디닐)-5H-피리도[3',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리딘-3-아민

[1425] 화합물 380을 실시예 233에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.56 (1 H, s), 9.47 (1 H, s), 8.77 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.65 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.10 (1 H, dd, J=9.5, 2.9 Hz), 8.00 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.54 (1 H, s), 7.42 (1 H, d, J=9.5 Hz), 4.77 - 4.84 (1 H, m), 3.50 - 3.54 (4 H, m), 3.43 - 3.48 (4 H, m), 2.31 - 2.44 (2 H, m), 2.04 - 2.16 (4 H, m), 1.86 - 1.95 (1 H, m), 1.65 - 1.77 (2 H, m), 1.46 - 1.59 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 428.2.

[1426]

[1427] 실시예 241



381

[1428]

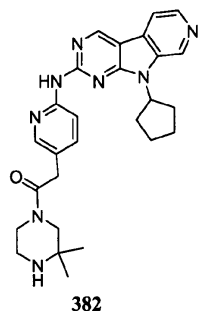
[1429] (6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)아세트산

[1430] 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (97 mg, 1007 μmol)를 메틸 2-(6-클로로피리딘-3-일)아세테이트 (69 mg, 369 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (23 mg, 25 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (29 mg, 50 μmol) 및 화합물 4 (85 mg, 336 μmol)를 함유하는 디옥산 (3 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 극초단파하에 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 DCM/메탄올 구배 (0%→10%)로 용출시키는 실리카에서 정제하였다. 에스테르를 함유하는 원하는 분획물들을 모아 농축시켰다. 이어서, 에스테르를 3 N NaOH/메탄올 (1:1) 용액 중에 용해하고, 3시간 동안 50℃에서 교반하였다. 다음으로, 상기 용액을 pH 2로 산성화시키고 건조될 때까지 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하였다. 원하는 분획물들을 모아 동결건조시켜서 화합물 381을 수득하였다 (86 mg, 66% 수율).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.82 - 2.05 (m, 2 H) 2.11 - 2.38 (m, 4 H) 2.45 - 2.64 (m, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 5.50 (qn, J=8.61 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=9.00, 2.15 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=1.57 Hz, 1 H) 8.56 - 8.73 (m, 2 H) 9.23 - 9.40 (m, 1 H) 9.55 - 9.72 (m, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 389, 계산치 389.

[1431]

[1432] 실시예 242



[1433]

[1434] 9-시클로헥텐-N-(5-(2-(3,3-디메틸-1-피페라지닐)-2-옥소에틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

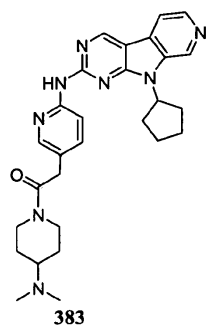
[1435] 트리에틸아민 (4 당량)을 2,2-디메틸피페라진 (1.2 당량), 화합물 381 (1 당량) 및 PyBOP (1.1 당량)를 함유하는 DMF 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 HPLC (10%→70% 아세토니트릴/물)로 정제하였다. 원하는 분획물들을 모아 동결건조시켜서 화합물 382를 수득하였다.

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.43 (s, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.93 (d, J=6.06 Hz, 2 H) 2.15 - 2.34 (m, 4 H) 2.47 - 2.62 (m, 1 H) 3.43 (dd, J=3.33, 1.56 Hz, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 3.77 (s, 1 H) 3.83 - 4.00 (m, 2 H) 4.06 (s, 1 H) 5.39 - 5.58 (m, 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.09 (dd, J=8.71, 2.05 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.55 - 8.67 (m, 1 H) 9.29 (s, 1 H) 9.55 - 9.69 (m, 1 H);

[1436] LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 577.2, 계산치 577.

[1437] 실시예 243



[1438]

[1439] 9-시클로헥텐-N-(5-(2-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-옥소에틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

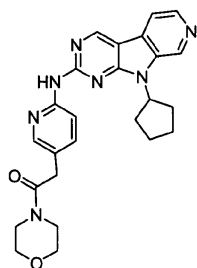
[1440] 화합물 383을 실시예 242에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.65 (dd, J=12.35, 4.52 Hz, 1 H) 1.81 (dd, J=12.35, 4.28 Hz, 1 H) 1.89 - 2.00 (m, 2 H) 2.11 - 2.35 (m, 6 H) 2.48 - 2.63 (m, 2 H) 2.70 - 2.84 (m, 1 H) 2.93 (s, 6 H) 3.23 - 3.29 (m, 1 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 4.72 - 4.82 (m, 1 H) 5.50 (qn, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.14 (dd, J=8.80, 1.96 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 8.63 - 8.70 (m, 2 H) 9.34 (s, 1 H) 9.64 - 9.71 (m, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 499, 계산치 499.

[1441]

[1442] 실시예 244



384

[1443]

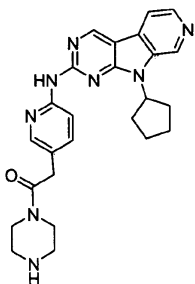
[1444] 9-시클로펜틸-N-(5-(2-(4-모르폴리닐)-2-옥소에틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1445] 표제 화합물 384를 실시예 242에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 2 H) 2.16 - 2.35 (m, 4 H) 2.47 - 2.63 (m, 2 H) 3.63 - 3.67 (m, 2 H) 3.70 (ddd, J=14.37, 4.71, 4.40 Hz, 4 H) 3.74 - 3.78 (m, 2 H) 3.98 (s, 2 H) 5.50 (qn, J=8.80 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.62 - 8.71 (m, 2 H) 9.33 (s, 1 H) 9.62 - 9.71 (m, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 458, 계산치 458

[1446]

[1447] 실시예 245



385

[1448]

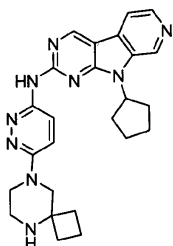
[1449] 9-시클로펜틸-N-(5-(2-옥소-2-(1-피페라지닐)에틸)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1450] 화합물 385를 실시예 242에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.94 (ddd, J=11.49, 5.62, 5.38 Hz, 2 H) 2.17 - 2.35 (m, 4 H) 2.48 - 2.64 (m, 2 H) 3.30 (ddd, 2 H) 3.36 - 3.40 (m, 2 H) 3.83 - 3.99 (m, 4 H) 4.01 (s, 2 H) 5.50 (qn, J=8.80 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=8.80, 1.96 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=1.71 Hz, 1 H) 8.59 - 8.70 (m, 2 H) 9.30 (s, 1 H) 9.64 (s, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 457, 계산치 457.

[1451]

[1452] 실시예 246



386

[1453]

[1454] 9-시클로펜틸-N-(6-(5,8-디아자스피로[3.5]논-8-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

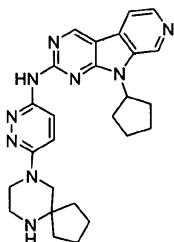
[1455] 화합물 386을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.80 (m, 2 H) 1.93 - 2.22 (m, 6 H) 2.22 - 2.44 (m, 4 H) 3.24 - 3.30 (m, 2 H) 3.69 - 3.82 (m, 2 H) 3.86 (s, 2 H) 5.35 (qn, J=8.71 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 8.18 - 8.30 (m, 2 H) 8.41 (d, J=5.67 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.30 (s, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 456, 계산치 456.

[1456]

[1457] 실시예 247



387

[1458]

[1459] 9-시클로펜틸-N-(6-(6,9-디아자스피로[4.5]테크-9-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

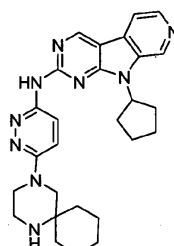
[1460] 화합물 387을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.70 - 1.86 (m, 8 H) 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 2.06 - 2.15 (m, 2 H) 2.26 - 2.40 (m, 2 H) 3.29 - 3.38 (m, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 3.73 - 3.84 (m, 2 H) 5.33 (qn, J=8.93 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=10.03 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=5.38 Hz, 1 H) 8.29 - 8.41 (m, 2 H) 8.85 (s, 1 H) 9.16 (s, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 470, 계산치 470.

[1461]

[1462] 실시예 248



388

[1463]

[1464] 9-시클로펜틸-N-(6-(1,4-디아자스피로[5.5]운데크-4-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민

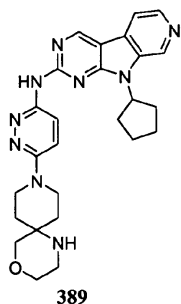
[1465] 화합물 388을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD, TFA 염) δ ppm 1.56 - 1.82 (m, 7 H) 1.82 - 1.97 (m, 2 H) 1.97 - 2.12 (m, 2 H) 2.12 - 2.34 (m, 4 H) 2.42 - 2.61 (m, 2 H) 3.40 - 3.56 (m, 2 H) 3.89 - 4.06 (m, 4 H) 5.47 (qn, J=8.80 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=10.17 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.78 Hz, 1 H) 8.66 (s, 2 H) 9.33 (s, 1 H) 9.66 (s, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 470, 계산치 470.

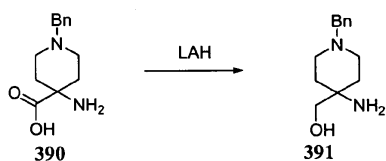
[1466]

[1467] 실시예 249



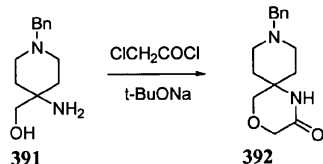
[1468]

[1469] 9-시클로펜틸-N-(6-(4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데크-9-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



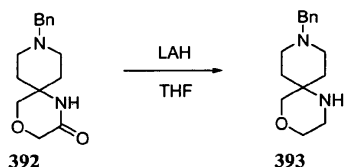
[1470]

[1471] (4-아미노-1-벤질피페리딘-4-일)메탄올 (391): 수소화리튬알루미늄 (1.94 g, 51.2 mmol)을 4-아미노-1-벤질피페리딘-4-카복실산 [Albert, J. S. et al. J. Med. Chem. 2002, 45, (18), 3972-3983] (390) (3.00 g, 12.8 mmol)의 THF (100 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 환류하에 교반하였다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 하기 물질을 서서히 첨가하였다: 물 2 mL 이후에 1 N NaOH 2 mL, 및 마지막으로 물 4 mL. 이어서, 상기 혼합물을 여과하고 농축시켜서 화합물 391을 농후한 투명한 오일로서 수득하였다 (2.22 g, 79% 수율). 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 221, 계산치 221.



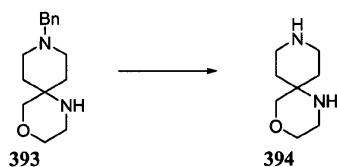
[1472]

[1473] 9-(페닐메틸)-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-온 (392): 트리에틸아민 (2 mL, 14 mmol)을 클로로아세틸 클로라이드 (1 mL, 14 mmol) 및 화합물 391 (3 g, 14 mmol)을 함유하는 DCM (50 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 23°C에서 교반하였다. 용매를 스트리핑하고, THF를 첨가한 후에 칼륨 tert-부톡시드 (5 g, 41 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 건조될 때까지 농축시키고, 생성된 잔류물을 무수 에탄올 200 mL로 세척하였다. 이어서, 에탄올계 용액을 농축시켜서 9-(페닐메틸)-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-온 3.16 g을 수득하였다. 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 261, 계산치 261.



[1474]

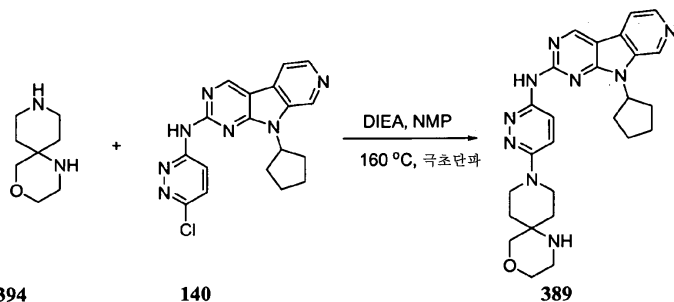
[1475] 9-(페닐메틸)-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸 (393): LAH (2.00 g, 52.7 mmol)를 9-(페닐메틸)-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-2-온 (3.1893 g, 12.3 mmol)을 함유하는 THF (100 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, 하기 물질을 서서히 첨가하였다: 물 2 mL 이후에 1 N NaOH 2 mL, 및 마지막으로 물 4 mL. 이어서, 상기 혼합물을 여과하고 농축시켜서 농후한 투명한 오일을 수득하였다 (2.66 g, 88% 수율). 상기 물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 247, 계산치 247.



[1476]

[1477]

4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸 (395): 펄만(Pearlman's) 촉매 (28.5 mg, 203 μ mol)를 화합물 393 (500 mg, 2030 μ mol)을 함유하는 에탄올계 (40 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 대기하에 두고, 밤새 100°C (조 온도)에서 교반하였다. 다음으로, 상기 반응물을 실온으로 냉각시켜 여과하고 농축시켜서 화합물 394를 수득하였다 (301 mg, 95% 수율). 상기 물질을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 157, 계산치 157.



[1478]

[1479]

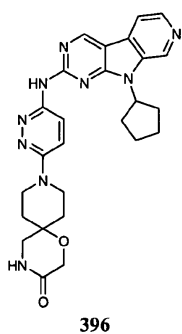
9-시클로헥틸-N-(6-(4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (389): 화합물 394 (30 mg, 191 μ mol)를 화합물 140 (70 mg, 191 μ mol) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민 (74 mg, 574 μ mol)을 함유하는 NMP (4 mL) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 극초단파하에 12시간 동안 165°C에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 역상 HPLC (10%→50% 아세토니트릴 방법)로 정제하였다. 원하는 분획물들을 모아 동결건조시켜서 화합물 389를 수득하였다 (10 mg, 11% 수율).

[1480]

[1481]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, TFA 열) δ ppm 1.81 - 2.07 (m, 4 H)
2.10 - 2.38 (m, 6 H) 2.52 (m, 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 3 H) 3.42 - 3.54 (m, 2 H) 3.91 - 4.03 (m, 3 H) 4.11 - 4.28 (m, 2 H) 5.49 (qn, J=8.80 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=9.98 Hz, 1 H) 8.58 - 8.63 (m, 1 H) 8.62 - 8.68 (m, 1 H) 9.30 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 486, 계산치 486.

실시예 250



[1482]

[1483]

9-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온

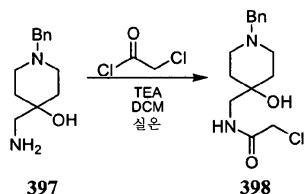


[1484]

[1485]

4-(아미노메틸)-1-벤질피페리딘-4-올 (397): 1-벤질-4-피페리돈 (35.0 mL, 196 mmol) 및 트리에틸아민 (5.5 mL, 40 mmol)의 미리 냉각시킨 용액 (20°C)에 트리메틸실릴시아나이드 (32.0 mL, 240 mmol)를 10분에 걸쳐 조

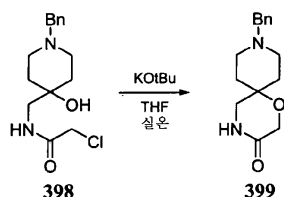
금씩 첨가하였다. 일단 첨가가 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 테트라히드로푸란 (420 mL) 중 수소화리튬알루미늄 (8.5 g, 224 mmol)의 교반 중인 혼합물에 조심스럽게 첨가 (10 mL 분량씩 12분에 걸쳐)하였다. 일단 첨가가 완료된 후, 상기 반응 혼합물을 1.5시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응물을 물 (8.5 mL)로 켄칭시킨 후에 1 N NaOH (8.5 mL)로 켄칭시키고 이후에 물 (2×8.5 mL)로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물이 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 고체를 여과하고, DCM 및 에탄올로 세정하였다. 여액을 고체로 농축시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (1% NH₄OH를 함유하는 DCM 중 0%→20% 메탄올)로 정제하여 화합물 397을 황색 고체로서 수득하였다 (39.7 g, 92%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 221.2, 계산치 221.2.



[1486]

[1487]

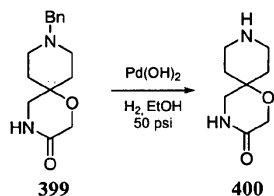
N-((1-벤질-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로아세트아미드 (398): 디클로로메탄 (350 mL) 중 화합물 397 (39.7 g, 180 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (50.0 mL, 359 mmol)을 첨가한 후에 클로로아세트 클로라이드 (16.5 mL, 207 mmol)를 15분에 걸쳐서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 조 혼합물을 DCM 및 물로 희석하고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂SO₄에서 건조시키고 진공하에 농축시켜서 화합물 398을 수득하였다 (41.9 g, 78%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 297.1, 계산치 297.1.



[1488]

[1489]

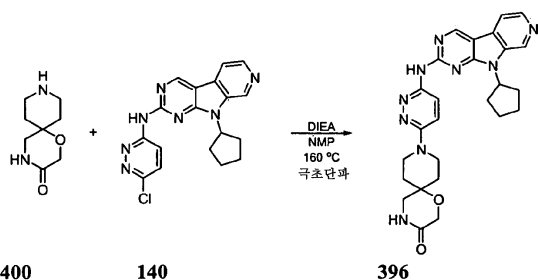
9-벤질-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온 (399): 테트라히드로푸란 (300 mL) 중 화합물 398 (41.9 g, 141 mmol)의 혼합물에 칼륨 tert-부톡사이드 (31.8 g, 283 mmol)를 40분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 3.5시간 동안 교반한 후에 상기 반응물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 및 물로 희석한 후에 3 N HCl로 중화시켰다. 잔류 고체를 여과하고, 여액을 오일로 농축시켰다. 잔류물을 고온의 에탄올 (100 mL) 중에 취하였다. 상기 용액이 약 45°C로 냉각되도록 한 후에 염을 여과하고, 여액을 갈색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (1% NH₄OH를 함유하는 DCM 중 0%→20% 메탄올)로 정제하여 화합물 399를 오렌지색 고체로서 수득하였다 (22.8 g, 62%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 261.1, 계산치 261.1.



[1490]

[1491]

1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온 (400): 에탄올 (15 mL) 중 화합물 399 (316.1 mg, 1214 μmol)의 용액에 수산화팔라듐, 20 wt % Pd (건조 중량)/탄소 (습윤) (300 mg, 427 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 psi에서 6일 동안 수소화한 후, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고 진공하에 농축시켜서 화합물 400을 수득하였다 (287.0 mg). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 171.1, 계산치 171.1.



[1492]

[1493]

9-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-온 (396): N-메틸피롤리디논 (1.50 mL) 중 화합물 400 (110.0 mg, 646 μmol) 및 화합물 140 (40.0 mg, 109 μmol)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA) (0.100 mL, 575 μmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 160°C에서 극초단파 조사하에 6시간 동안 가열하였다. 조 물질을 역상 HPLC (아세트니트릴/ H_2O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 25분)로 정제하였다. 단리된 물질을 정제용 TLC (1% NH_4OH 를 함유하는 DCM 중 10% 메탄올)로 추가로 정제하여 화합물 396을 황색 고체로서 수득하였다 (2.5 mg, 5%).

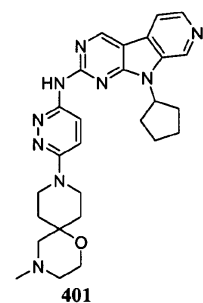
^1H NMR (500 MHz,

CD_3OD) δ 9.21 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.37 - 8.46 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=5.38$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=10.03$ Hz, 1 H) 5.43 (quin, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 4.06 (ddd, $J=13.27, 3.48, 3.30$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.42 (m, 4 H) 2.44 (dd, $J=12.96, 8.31$ Hz, 2 H) 2.08 - 2.24 (m, 4 H) 2.03 (d, $J=13.45$ Hz, 2 H) 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 1.74 - 1.83 (m, 2 H) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 500.2, 계산치 500.2.

[1494]

[1495]

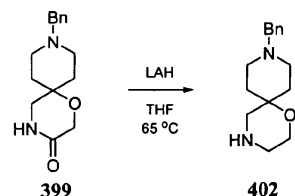
실시예 251



[1496]

[1497]

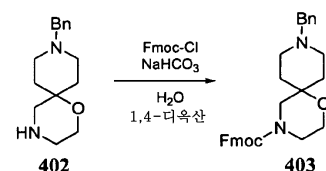
9-벤질-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1498]

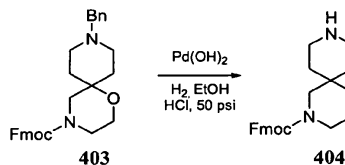
[1499]

9-벤질-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸 (402): 테트라히드로푸란 (70 mL) 중 수소화리튬알루미늄 (2.22 g, 58.5 mmol)의 교반 중인 혼합물에 화합물 399 (3.60 g, 13.8 mmol)를 3분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 1.25시간 동안 환류시킨 후에 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물 (2.22 mL)로 켄칭시킨 후에 1 N NaOH (2.22 mL)로 켄칭시키고 이후에 물 (2×2.22 mL)로 켄칭시켰다. 잔류 고체를 여과하고 여액을 농축시켜서 화합물 402를 수득하였다 (2.81 g, 82%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 247.1, 계산치 247.2.



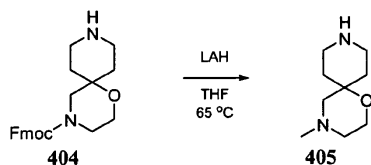
[1500]

- [1501] 9H-플루오렌-9-일메틸-9-(페닐메틸)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-카르복실레이트 (403): 1,4-디옥산 (53 mL) 중 화합물 402 (2.81 g, 11.4 mmol)의 용액에 물 중 10% 중탄산나트륨 (21.5 mL)을 첨가한 후에 9-플루오렌일메틸 클로로포르메이트 (2.96 g, 11.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후에 3 N HCl로 중화시켰다. 상기 용액을 고체로 농축시킨 후에 플래쉬 크로마토그래피 (1% NH₄OH를 함유하는 DCM 중 0%→10% 메탄올)로 정제하여 화합물 403을 백색 고체로서 수득하였다 (1.2 g, 22.5%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 469.1, 계산치 469.2.



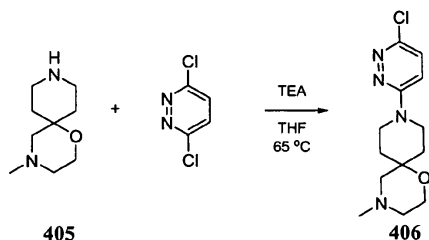
[1502]

- [1503] 9H-플루오렌-9-일메틸-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-카르복실레이트 (404): 에탄올 (27 mL) 중 화합물 403 (1.43 g, 3.05 mmol)의 용액에 수산화팔라듐, 20 wt% pd (건조 중량)/탄소 (습윤) (1.51 g, 2.15 mmol)를 첨가한 후에 염산 (0.10 mL)을 첨가하였다. 이어서, 밀폐된 유리 튜브를 배기시켜 수소로 3회 퍼징하였다. 이어서, 밀폐된 튜브에 수소 (50 psi)를 충전하고, 실온에서 3일 동안 교반되도록 하였다. HPLC에서는 원하는 생성물의 약 85% 전환이 나타났다. 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과한 후에 여액을 고체로 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (1% NH₄OH를 함유하는 DCM 중 0%→20% 메탄올)로 정제하여 화합물 404를 백색 고체로서 수득하였다 (709 mg, 61%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 379.1, 계산치 379.2.



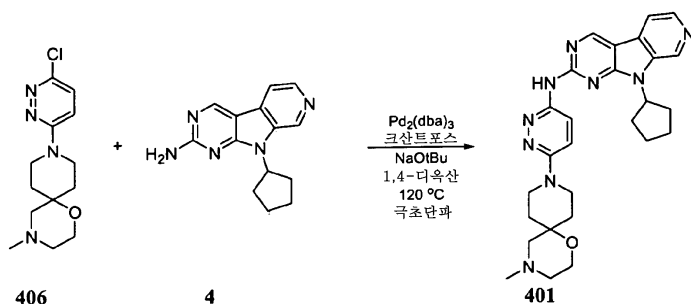
[1504]

- [1505] 4-메틸-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸 (405): 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 화합물 404 (586.4 mg, 1.545 mmol)의 혼합물에 수소화리튬알루미늄 (240.5 mg, 6.34 mmol)을 첨가하였다. 환류하에 1.5시간이 지난 후에 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 물 (240.5 μL)로 켄칭시킨 후에 1 N NaOH (240.5 μL)로 켄칭시키고 이 후에 물 (2×240.5 μL)로 켄칭시켰다. 잔류 고체를 여과하고 여액을 농축시켜서 화합물 405를 점성이 있는 백색 고체로서 수득하였다 (406 mg). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 171.1, 계산치 171.1.



[1506]

- [1507] 9-(6-클로로-3-피리다지닐)-4-메틸-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸 (406): 테트라히드로푸란 (17 mL) 중 화합물 405 (406.0 mg, 2.39 mmol)의 용액에 3,6-디클로로피리다진 (361.7 mg, 2.43 mmol)을 첨가한 후에 트리ethyl아민 (0.680 mL, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 38시간 동안 환류하에 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (아세트니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→40%로 25 분)로 정제하여 화합물 406을 점성이 있는 황색 고체로서 수득하였다 (303 mg, 45%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 283.1, 계산치 283.1.



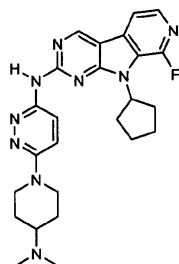
9-시클로헥틸-N-(6-(4-메틸-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데크-9-일)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (401): 1,4-디옥산 (3 mL) 중 화합물 4 (53.2 mg, 0.210 mmol)의 용액에 화합물 406 (61.3 mg, 0.22 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (32.0 mg, 55.3 μ mol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (30.9 mg, 33.7 μ mol) 및 나트륨 tert-부톡사이드 (103.9 mg, 1.08 mmol)를 첨가하였다. 아르곤으로 3분 동안 퍼징한 후, 상기 반응 혼합물을 120℃에서 극초단파 조사하에 1.5시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 역상 HPLC (아세트니트릴/H₂O (각각 0.1% TFA 함유), 10%→30%로 25분)로 정제하여 화합물 401을 TFA 염으로서 수득하였다 (26.7 mg, 15%).

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ 9.67 (s, 1 H) 9.35 (s, 1 H) 8.67 (br. s., 2 H) 7.99 - 8.14 (m, 2 H) 5.48 (quin, 1 H) 4.09 - 4.21 (m, 2 H) 3.94 - 4.07 (m, 2 H) 3.34 - 3.63 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.42 - 2.62 (m, 4 H) 2.11 - 2.33 (m, 6 H) 1.59 - 1.99 (m, 6 H) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1:

실측치 500.4, 계산치 500.3.

실시예 252

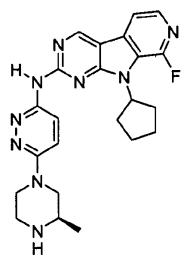


9-시클로헥틸-N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

화합물 407을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 제조하였다. 수율은 45%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.47 (1 H, s), 8.11 (2 H, s), 8.08 (1 H, d, J =10.0 Hz) 7.88 (1 H, d, J =10.0 Hz), 5.65 (1 H, t, J =9.0 Hz), 4.54 - 4.58 (2 H, m), 3.60 (1 H, m), 3.17 (2 H, ddd, J =14.5, 12.5, 1.8 Hz), 2.44 (2 H, m), 2.10 - 2.33 (6 H, m), 1.71 - 1.95 (4 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 476.2, 계산치 476.3

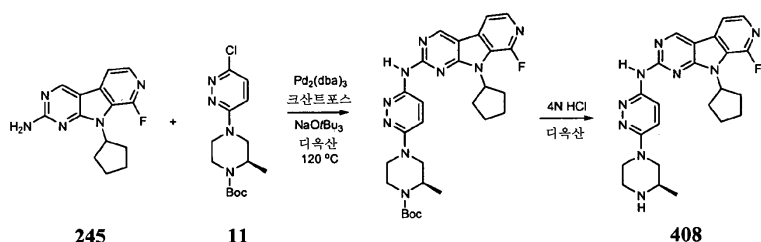
[1516] 실시예 253



408

[1517]

[1518] 9-시클로헥틸-8-플루오로-N-(6-((3R)-3-메틸-1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



245

11

408

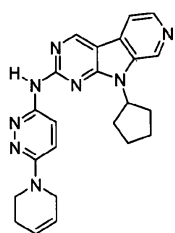
[1519]

[1520] 9-시클로헥틸-8-플루오로-N-(6-((3R)-3-메틸-1-피페라지닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (408): 화합물 408을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245 및 화합물 11로부터 제조하였다. 2개 단계의 수율은 12%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.48 (1 H, s), 8.10 - 8.14 (2 H, m), 8.00 (1 H, d, J=10 Hz), 8.05 (1 H, d, J=10 Hz), 5.66 (1 H, t, J=9.0 Hz), 4.43 - 4.49 (2 H, m), 3.52 - 3.62 (2 H, m), 3.29 - 3.48 (2 H, m), 3.20 (1 H, dd, J=14.4, 10.8 Hz), 2.45 (2 H, ddd, J=9.2, 7.0, 4.5 Hz), 2.13 - 2.27 (4 H, m), 1.87-1.88 (2 H, m), 1.46 (3 H, d, J=6.6 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 448.1, 계산치 448.2

[1521]

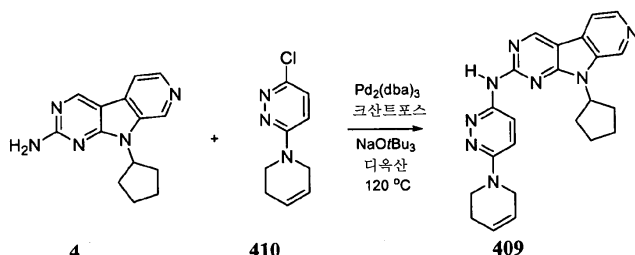
[1522] 실시예 254



409

[1523]

[1524] 9-시클로헥틸-N-(6-(3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



4

410

409

[1525]

[1526] 3-클로로-6-(3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)피리다진 (410)을 화합물 11에 대해 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 86%였다.

[1526]

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

ppm 7.44 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.29 (1 H, d, J=9.5 Hz), 5.96 (1 H, m, J=10.1, 4.1, 4.1, 2.3, 2.1 Hz), 5.85 (1 H, m, J=10.1, 3.3, 3.3, 2.0, 1.7 Hz), 4.05 (2 H, dq, J=2.9, 2.8 Hz), 3.80 (2 H, t, J=5.6 Hz), 2.30 (2 H, d, J=2.7 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 196.0, 계산치 196.1.

[1527]

[1528]

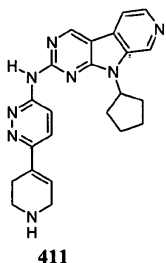
9-시클로헥틸-N-(6-(3,6-디히드로-1(2H)-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (409): 화합물 409를 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 4 및 화합물 410으로부터 제조하였다. 수율은 20%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.68 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.36 (1 H, s), 9.36 (1 H, d, J=0.5 Hz), 8.69 (3 H, t, J=2.2 Hz), 8.60 - 8.72 (1 H, m), 8.22 (1 H, d, J=10.5 Hz), 8.08 (1 H, dd, J=10.0, 1.0 Hz), 6.02 - 6.09 (1 H, m, J=8.1, 4.1, 4.1, 2.0 Hz), 5.89 (1 H, dddd, J=8.4, 3.4, 3.3, 1.5 Hz), 5.50 (2 H, t, J=8.8 Hz), 4.17 (3 H, qd, J=2.7, 2.6 Hz), 3.87 (3 H, t, J=5.7 Hz), 2.47 - 2.60 (3 H, m), 2.37 - 2.43 (2 H, m, J=6.1, 6.1, 3.5, 2.2 Hz), 2.15 - 2.35 (7 H, m), 1.87 - 1.99 (3 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 413.2, 계산치 413.2.

[1529]

[1530]

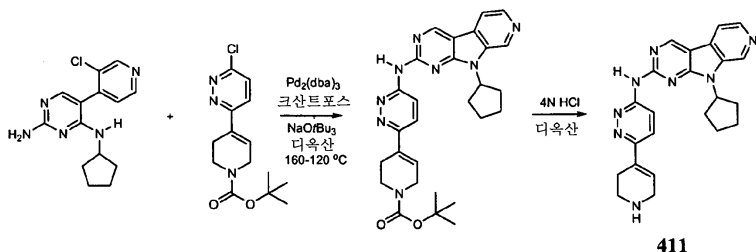
실시예 255



[1531]

[1532]

9-시클로헥틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1533]

[1534]

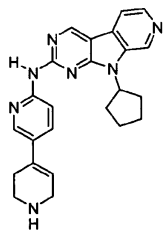
9-시클로헥틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (411): 화합물 411을 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 29%였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ ppm 9.62 (1 H, s), 9.30 (1 H, s), 8.61 - 8.73 (3 H, m), 8.15 (1 H, d, J=9.5 Hz), 6.77 (1 H, tt, J=3.5, 1.7 Hz), 5.50 (1 H, t, J=8.8 Hz), 4.01 (1 H, q, J=2.8 Hz), 3.07 - 3.12 (1 H, m, J=6.2, 4.1, 2.0, 2.0 Hz), 2.49 - 2.60 (2 H, m), 2.13 - 2.33 (4 H, m), 1.93 (1 H, dt, J=8.8, 2.3 Hz), 1.88 - 1.98 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 413.2, 계산치 413.2.

[1535]

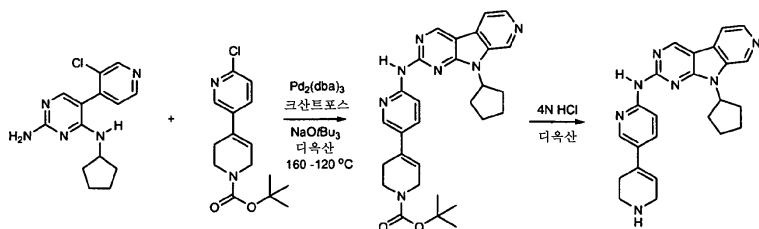
[1536] 실시예 256



412

[1537]

[1538] 9-시클로헵틸-N-(1',2',3',6'-테트라히드로-3,4'-바이피리딘-6-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



412

[1539]

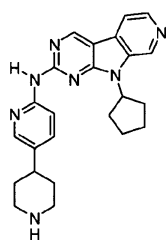
[1540] 9-시클로헵틸-N-(1',2',3',6'-테트라히드로-3,4'-바이피리딘-6-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (412): 화합물 412를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 70%였다.

¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ ppm 9.90 (1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.92 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.75 - 8.83 (1 H, m), 8.57 - 8.65 (2 H, m), 7.73 - 7.78 (1 H, m), 6.52 (1 H, tt, J=3.5, 1.7 Hz), 5.54 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 3.96 - 4.01 (2 H, m), 3.68 (6 H, s), 3.58 (2 H, t, J=6.1 Hz), 2.88 - 2.95 (2 H, m, J=6.3, 6.3, 2.2, 2.1, 2.1 Hz), 2.57 (2 H, dq, J=12.8, 8.5 Hz), 2.21 - 2.37 (4 H, m), 1.89 - 2.00 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 412.1, 계산치 412.2.

[1541]

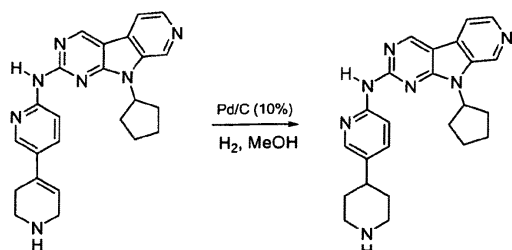
[1542] 실시예 257



413

[1543]

[1544] 9-시클로헵틸-N-(5-(4-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



412

413

[1545]

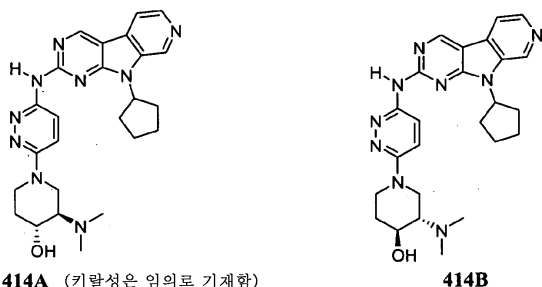
[1546] 9-시클로헵틸-N-(5-(4-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (413): 메탄올 (5 mL) 중 화합물 412 (90 mg, 0.22 mmol)의 용액에 Pd/C (10% 습윤, 건조 중량) (50 mg)를 첨가하였다.

상기 반응물을 실온에서 H₂ 벌룬과 함께 3시간 동안 교반하였다. 불용성 물질을 여과로 제거하였다. 여액을 정제용 HPLC로 정제하여 화합물 413을 황색 고체로서 수득하였다 (30 mg, 33%).

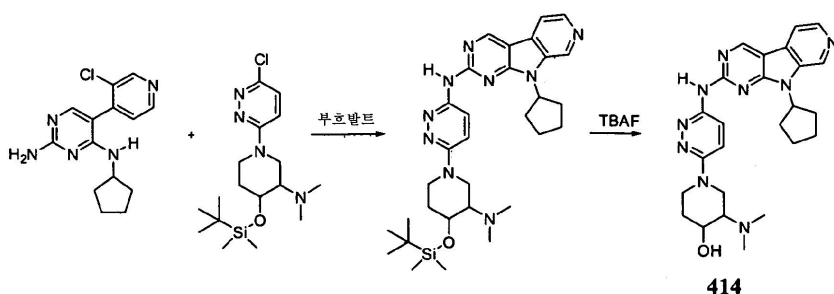
¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.98 (1 H, br. s.), 9.64 (1 H, s), 9.42 (1 H, s), 8.83 (1 H, dd, *J*=3.5, 1.1 Hz), 8.71 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.55 - 8.68 (2 H, m), 8.30 (1 H, d, *J*=2.7 Hz), 8.17 (1 H, d, *J*=8.6 Hz), 7.85 (1 H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz), 5.41 (1 H, dq, *J*=8.9, 8.8 Hz), 3.43 (2 H, dd, *J*=10.4, 2.3 Hz), 2.96 (3 H, tt, *J*=12.1, 3.7 Hz), 2.42 (2 H, m), 2.00-2.08 (4H, m), 1.68 - 1.92 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 414.2, 계산치 414.2.

실시예 258



1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-3-(디메틸아미노)-4-피페리딘올



(3R*,4R*)-1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-3-(디메틸아미노)-4-피페리딘올 (414): 화합물 414를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 조 커플링 생성물 (50 mg, 0.085 mmol)을 1 M TBAF (THF 중) 5 mL로 실온에서 3시간 동안 처리하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 DMSO 중에 용해하고 정제용 HPLC로 정제하여 라세미체 알콜 414 (33 mg, 82%)를 수득하였다. 상기 화합물을 MeOH 2 mL 중에 용해하고, 이 용액에 디옥산 중 4 N HCl 4 방울을 첨가하였다. 상기 용액을 농축시켜서 황색 고체를 HCl 염으로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.77 (1 H, s), 9.44 (1 H, s), 8.78 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.72 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.14 (1 H, m), 8.05 (1 H, m, *J*=10.0 Hz), 5.50 (1, quin, *J*=8.7 Hz), 4.80 (1 H, m), 4.33 (1 H, m), 4.15 (1 H, ddd, *J*=10.3, 8.0, 4.9 Hz), 3.26 (1 H, m), 2.66 (2 H, m), 2.15 - 2.34 (4 H, m), 1.85 - 1.98 (2 H, m), 1.61 - 1.80 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 474.2, 계산치 474.3.

2종의 거울상이성질체를 SFC (분할 조건: 250×30 mm AS-H SFC 컬럼 (Thar 350 SFC에서 50 g/분 메탄올 (0.2% DEA) + 75 g/분 CO₂ 사용). 배출 압력 = 140 bar, 온도 = 24°C, 파장 = 264 nm. 메탄올 용액 중 22 mg/8 mL 샘플 (2.75 mg/mL)을 0.5 mL씩 여러회 주입함. 주기 시간 = 5.0분, 운행 시간 = 6.0분)로 분할하여 황색 고체를 수득하였다. 화합물 414A의 체류 시간은 4.13분이었고, 화합물 414B의 체류 시간은 4.43분이었다.

유리 염기 (각각의 거울상이성질체)로서의 NMR. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.09 (1 H, s), 8.77 (1 H, s), 8.23 - 8.33 (2 H, m), 7.94 (1 H, d, *J*=5.1 Hz), 7.28 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 5.29 (2 H, t, *J*=8.8 Hz), 4.27 (1 H, ddd, *J*=13.1, 4.2, 2.1 Hz), 4.07 (1 H, dd, *J*=11.2, 2.4 Hz), 3.77 (1 H, td, *J*=9.9, 4.6 Hz), 2.82 - 2.94 (2 H, m), 2.38 (6 H, s), 2.30 (2 M, m), 1.94 - 2.13 (6 H, m), 1.77 (2 H, dt, *J*=12.0, 6.8 Hz), 1.51 (1 H, ddd, *J*=10.4, 2.2, 2.1 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 474.2, 계산치 474.3; 각각의 ee 99%.

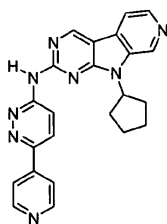
[1555]

[1556]

편의상, 이것들은 임의로 배정한 구조로 도시하였고, 절대 배위는 아직 확실치 않다. 생물학적 데이터는 표 9에서 화합물 414A는 실시예 258A로서, 화합물 414B는 실시예 258B로서 보고하였다.

[1557]

실시예 259

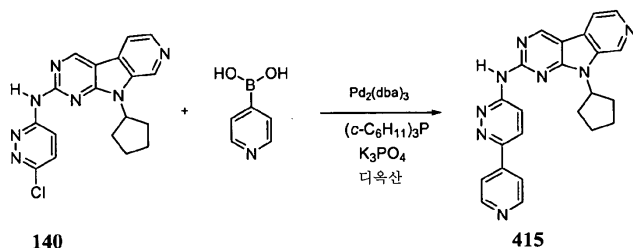


415

[1558]

[1559]

9-시클로펜틸-N-(6-(4-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



140

415

[1560]

[1561]

9-시클로펜틸-N-(6-(4-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (415): 디옥산 (3 mL) 중 화합물 140 (199 mg, 544 μmol)의 용액에 피리딘-4-일보론산 (66.9 mg, 544 μmol), Pd₂(dba)₃ (24.9 mg, 27.2 μmol), 트리시클로헥실포스핀 (15.3 mg, 54.4 μmol) 및 인산칼륨 (231 mg, 1.09 mmol) (물 1 mL 중)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20분 동안 N₂로 퍼징하고, 상기 반응물을 100℃에서 18시간 동안 가열하였다. DCM을 상기 반응물에 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성물을 콤플렉스 (DCM/메탄올)로 정제한 후에 에틸 아세테이트로 연화처리하여 화합물 415를 황색 고체로서 수득하였다 (63 mg, 28%).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ

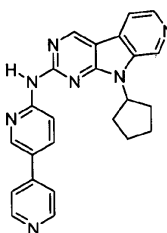
ppm 9.25 (1 H, s), 8.97 - 9.05 (2 H, m), 8.92 (1 H, s), 8.79 (2 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.57 (1 H, d, *J*=5.1 Hz), 8.00 - 8.08 (3 H, m), 7.96 (1 H, dd, *J*=5.1, 1.2 Hz), 5.48 (1 H, quin, *J*=8.9 Hz), 2.48 (2 H, m), 2.20-2.28 (4 H, m), 1.95 (2 H, dddd, *J*=8.2, 4.5, 4.3, 4.2 Hz), 1.63 (2 H, br. s.);

[1562]

LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 409.1, 계산치 409.2.

[1563]

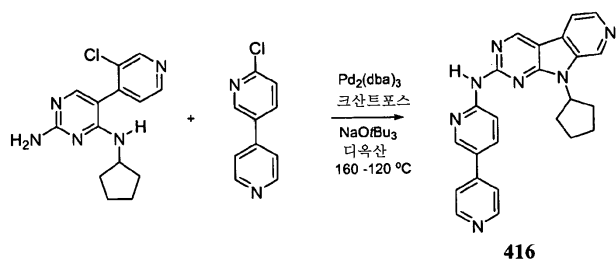
실시예 260



416

[1564]

[1565] N-3,4'-바이피리딘-6-일-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



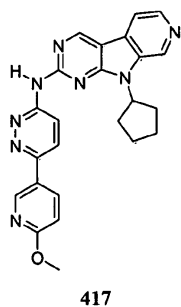
[1566]

[1567] N-3,4'-바이피리딘-6-일-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (416): 화합물 416을 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 65%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.23 (1 H, s), 8.99 (1 H, d, *J*=1.2 Hz), 8.65 - 8.81 (4 H, m), 8.54 (1 H, d, *J*=5.1 Hz), 8.12 (1 H, dd, *J*=8.7, 2.6 Hz), 7.94 (1 H, dd, *J*=5.1, 1.2 Hz), 7.54 - 7.63 (2 H, m), 5.48 (1 H, quin, *J*=9.0 Hz), 2.46 - 2.57 (2 H, m), 2.13 - 2.31 (4 H, m), 1.89 - 2.00 (2 H, m, *J*=11.4, 7.8, 7.7, 7.7, 3.8 Hz), 1.63 (1 H, br. s.); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 408.2, 계산치 408.2.

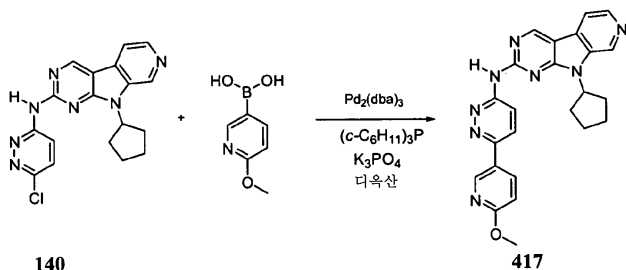
[1568]

[1569] 실시예 261



[1570]

[1571] 9-시클로펜틸-N-(6-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



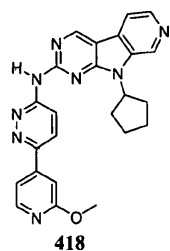
[1572]

[1573] 9-시클로펜틸-N-(6-(6-메톡시-3-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (417): 화합물 417을 실시예 259에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 26%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 9.31 (1 H, d, *J*=1.7 Hz), 8.99 (1 H, d, *J*=0.7 Hz), 8.92 (1 H, d, *J*=9.3 Hz), 8.85 (1 H, d, *J*=2.4 Hz), 8.56 (1 H, d, *J*=5.6 Hz), 8.40 (1 H, dd, *J*=8.7, 2.6 Hz), 8.10 - 8.15 (1 H, m), 7.97 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 6.94 (1 H, d, *J*=8.6 Hz), 5.45 (1 H, qd, *J*=9.0, 8.8 Hz), 4.05 (3 H, s), 2.43 - 2.52 (2 H, m), 2.16 - 2.33 (4 H, m), 1.91 - 2.00 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 439.0, 계산치 439.2.

[1574]

[1575] 실시예 262



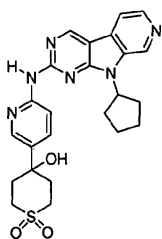
[1576]

[1577] 9-시클로헵틸-N-(6-(2-메톡시-4-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1578] 화합물 418을 실시예 259에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 52%였다.

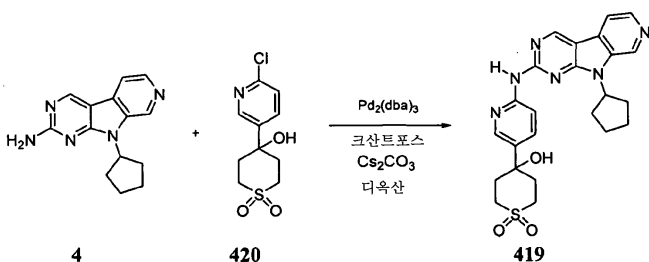
[1579]

[1580] 실시예 263



[1581]

[1582] 4-(6-((9-시클로헵틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)테트라히드로-2H-티오피란-4-올 1,1-디옥시드



[1583]

[1584] 4-(6-((9-시클로헵틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)테트라히드로-2H-티오피란-4-올 1,1-디옥시드 (419): 화합물 4 (120 mg, 474 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.7 mg, 23.7 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸-9H-크산텐 (27.4 mg, 47.4 μmol) 및 탄산세슘 (309 mg, 947 μmol)의 혼합물에 디옥산 (3 mL) 중 화합물 420 (124 mg, 474 μmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응물을 20분 동안 N_2 로 퍼징한 후에 120°C 에서 극초단파로 2시간 동안 가열하였다. DCM을 상기 반응물에 첨가하고, 상기 혼합물을 H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 조 생성물을 콤비플래쉬 (DCM/메탄올)로 정제하고 메탄올 중에 현탁하였다. 메탄올 중 HCl 포화 용액 (10 방울)을 첨가하였다. 상기 용액을 농축시켜서 화합물 419를 밝은 황색 고체로서 수득하였다 (HCl 염) (18 mg, 8%).

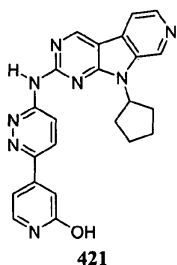
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.90 (1 H, s), 9.51 (1 H, s), 8.92 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.77 (1 H, d, J=5.9 Hz), 8.66 - 8.74 (1 H, m), 8.58 (1 H, dt, J=9.0, 1.0 Hz), 7.76 (1 H, d, J=9.3 Hz), 5.55 (1 H, qd, J=8.4, 8.2 Hz), 3.62 (2 H, tt, J=13.6, 1.7 Hz), 3.37 (2 H, s), 3.09 (2 H, dd, J=12.5, 1.0 Hz), 2.64 - 2.77 (2 H, m, J=13.7, 13.7, 1.8, 1.6 Hz), 2.57 (2 H, dd, J=12.6, 8.2 Hz), 2.19 - 2.41 (6 H, m), 1.87 - 2.01 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1:

[1585]

실측치 479.2, 계산치 479.2

[1586]

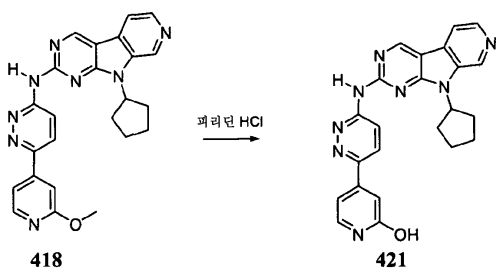
실시예 264



[1587]

[1588]

4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-2-피리디놀



[1589]

[1590]

4-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-2-피리디놀 (421): 작은 바이알 중 화합물 418 (25 mg, 57 μmol) 및 피리딘 히드로클로라이드 (500 mg)를 150℃ (오일 조)에서 1시간 동안 가열하였다. DCM을 상기 반응물에 첨가하고, 포화 NaHCO₃을 첨가하여 세척하였다. 조 생성물을 여과로 수집하여 DCM 및 소량의 메탄올로 추가로 세척하였다. 이어서, 순수한 생성물을 메탄올 중에 현탁하고, 이 혼합물에 3 방울의 포화 HCl 메탄올 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 농축시켜 화합물 421을 황색 고체로서 수득하였다 (HCl 염). 수율은 96%였다.

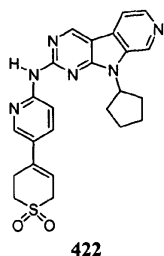
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.87 (1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.76 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.68 (1 H, d, J=9.5 Hz), 8.49 (1 H, d, J=9.5 Hz), 7.77 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.37 (1 H, d, J=0.7 Hz), 7.29 (1 H, dd, J=6.2, 1.1 Hz), 5.55 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 2.54 - 2.63 (2 H, m), 2.22 - 2.38 (4 H, m), 1.91 - 2.01 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1:

[1591]

실측치 425.2, 계산치 425.2.

[1592]

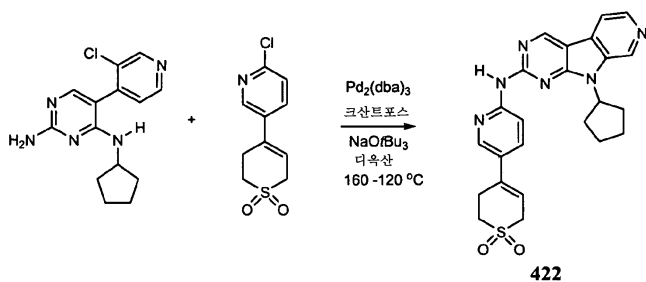
실시예 265



[1593]

[1594]

9-시클로펜틸-N-(5-(1,1-디옥시도-3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



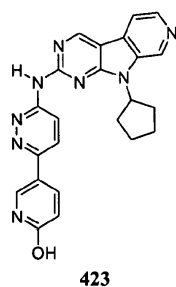
9-시클로펜틸-N-(5-(1,1-디옥시도-3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (422): 화합물 422를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 75%였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ ppm 9.87 (1 H, s), 9.49 (1 H, s), 8.91 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.77 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.54 - 8.58 (2 H, m), 7.72 (1 H, d, *J*=9.8 Hz), 6.31 (1 H, t, *J*=1.5 Hz), 5.53 (1 H, dq, *J*=8.8, 8.6 Hz), 4.92 (1 H, br. s.), 3.98 (2 H, td, *J*=3.1, 1.5 Hz), 3.43 - 3.48 (2 H, m), 3.23 (2 H, td, *J*=6.4, 2.0 Hz), 2.57 (2 H, ddd, *J*=8.8, 6.5, 6.2 Hz), 2.21 - 2.35 (4 H, m), 1.90 - 1.99 (2 H, m);

LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 461.2, 계산치 461.2

실시예 266



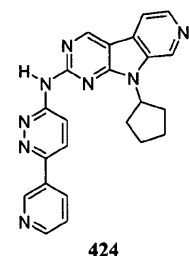
5-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리다지닐)-2-피리디놀

화합물 423을 실시예 264에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 417로부터 제조하였다. 수율은 99%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.87 (1 H, s), 9.50 (1 H,

s), 8.88 (1 H, d, *J*=5.0 Hz), 8.76 (1 H, d, *J*=5.0 Hz), 8.61 (1 H, d, *J*=10 Hz), 8.38 - 8.42 (1 H, m), 6.74 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 5.54 (1 H, t, *J*=8.7 Hz), 2.54 - 2.63 (2 H, m), 2.23 - 2.37 (4 H, m), 1.97 (2 H, dd, *J*=7.1, 1.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 425.2, 계산치 425.2

실시예 267



9-시클로펜틸-N-(6-(3-피리디닐)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

화합물 424를 실시예 259에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 140으로부터 제조하였다. 수율은 9%였다.

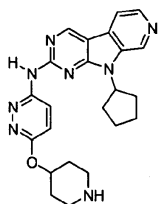
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm ppm 9.75 (1 H, s), 9.59 (1

H, d, *J*=1.0 Hz), 9.59 (1 H, s), 9.37 (1 H, s), 9.27 (1 H, dt, *J*=8.3, 1.7 Hz), 8.95 (1 H, d, *J*=0.7 Hz), 8.75 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.61 - 8.70 (1 H, m), 8.53 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 8.22 (1 H, dd, *J*=8.2, 5.7 Hz), 5.44 (1 H, quin, *J*=8.7 Hz), 2.42 - 2.52 (2 H, m), 2.08 - 2.26 (4 H, m), 1.79 - 1.90 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 409.1, 계산치 409.2.

[1607]

[1608]

실시예 268

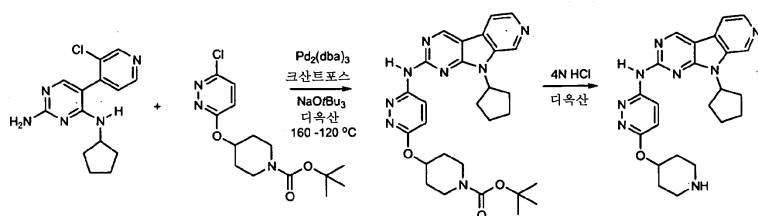


425

[1609]

[1610]

9-시클로헥틸-N-(6-(4-피페리디닐옥시)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



425

[1611]

[1612]

9-시클로헥틸-N-(6-(4-피페리디닐옥시)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (425): 화합물 425를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 84%였다.

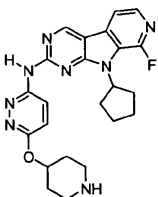
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.86

(1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.88 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.76 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.17 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 7.87 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 5.48 (1 H, tt, *J*=6.6, 3.3 Hz), 3.45 - 3.53 (3 H, m), 3.31 - 3.38 (6 H, m), 2.52 - 2.61 (2 H, m), 2.19 - 2.42 (4 H, m), 1.89 - 1.99 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 431.2, 계산치 431.2

[1613]

[1614]

실시예 269

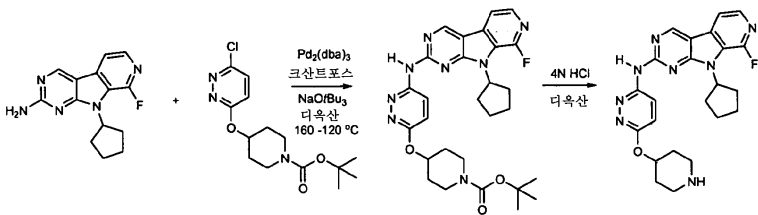


426

[1615]

[1616]

9-시클로헥틸-8-플루오로-N-(6-(4-피페리디닐옥시)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



245

426

[1617]

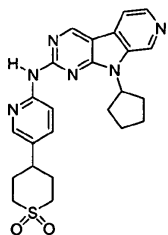
[1618] 9-시클로펜틸-8-플루오로-N-(6-(4-피페리딘닐옥시)-3-피리다지닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (426): 화합물 426을 실시예 4에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 제조하였다. 2개 단계의 수율은 11%였다.

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.59 (1 H, s), 8.18 (2 H, s), 8.02 (1 H, d, J=9.8 Hz), 7.84 (1 H, d, J=9.8 Hz), 5.69 (1 H, t, J=9.0 Hz), 5.46 (1 H, dt, J=6.5, 3.2 Hz), 3.45 - 3.53 (2 H, m), 2.47 - 2.51 (2 H, m), 2.46 (1 H, dd, J=5.4, 2.9 Hz), 2.31 - 2.42 (2 H, m), 2.11 - 2.31 (4 H, m), 1.81 - 1.93 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 449.2, 계산치 449.2.

[1619]

[1620] 실시예 270



427

[1621]

[1622] 9-시클로펜틸-N-(5-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-2-피리디닐)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

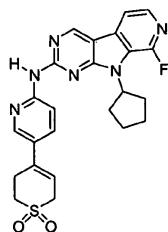
[1623] 화합물 427을 실시예 257에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 422로부터 제조하였다. 수율은 20%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.88 (1 H, s), 9.50 (1 H,

s), 8.92 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.77 (1 H, d, J=6.1 Hz), 8.41 - 8.52 (2 H, m), 7.73 (1 H, d, J=9.0 Hz), 5.54 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 3.31 - 3.49 (2 H, m), 3.17 - 3.31 (3 H, m), 3.07 (2 H, q, J=7.3 Hz), 2.50 - 2.63 (2 H, m), 2.21 - 2.44 (8 H, m), 1.88 - 2.01 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 463.1, 계산치 463.2

[1624]

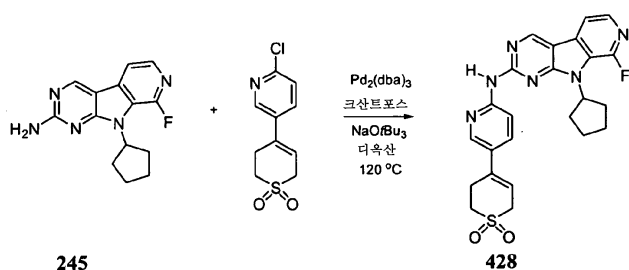
[1625] 실시예 271



428

[1626]

[1627] 9-시클로펜틸-N-(5-(1,1-디옥시도-3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



245

428

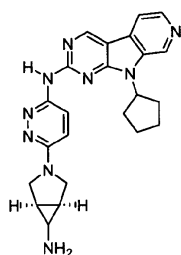
[1628]

[1629] 9-시클로펜틸-N-(5-(1,1-디옥시도-3,6-디히드로-2H-티오피란-4-일)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':

4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (428): 화합물 428을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 제조하였다. 수율은 8%였다.

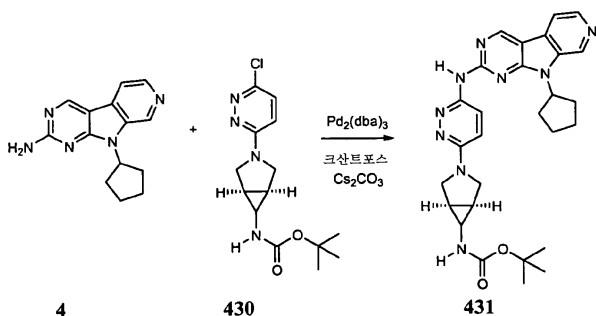
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.06 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, *J*=8.8 Hz), 8.30 (1 H, d, *J*=2.2 Hz), 8.19 (1 H, s), 7.63 - 7.70 (2 H, m), 5.84 - 5.88 (1 H, m), 5.48 (1 H, qd, *J*=9.1, 8.9 Hz), 3.78 (2 H, dd, *J*=4.5, 1.3 Hz), 3.19 - 3.24 (2 H, m), 3.14 (2 H, dd, *J*=6.1, 1.5 Hz), 2.34 - 2.44 (2 H, m, *J*=7.3, 5.1, 2.7, 2.7 Hz), 2.34 - 2.44 (4 H, m), 1.97 - 2.15 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 478.9, 계산치 479.2.

실시예 272



429

N-(6-((1R,5S)-6-아미노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-3-피리다지닐)-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민



4

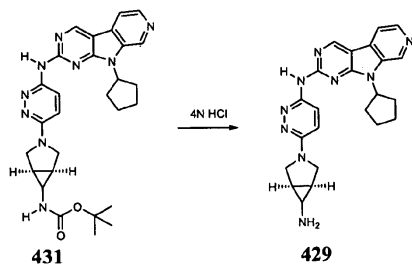
430

431

(1R,5S)-3-{6-[(9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노]-3-피리다지닐-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-6-일}카르바메이트 (431): 실시예 1과 유사하게, 디옥산 (4 mL) 중 출발 물질 및 시약을 20분 동안 N₂로 피징하였다 (화합물 430은 실시예 4에서 화합물 11에 대해 사용된 방법으로 제조하였음). 이어서, 상기 반응물을 100℃에서 극초단파 반응기에서 3.5시간 동안 가열하였다. DCM을 상기 반응물에 첨가하고, 상기 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 생성물을 콤비플래쉬 (DCM/메탄올)로 정제하고 HPLC로 추가로 정제하여 화합물 431을 황색 고체로서 수득하였다 (60 mg, 39%).

¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.62 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 8.64 - 8.70 (2 H, m), 8.38 - 8.49 (1 H, m), 7.72 - 7.78 (1 H, m), 5.48 (1 H, quin, *J*=8.8 Hz), 3.89 - 4.01 (2 H, m), 3.80 (2 H, dt, *J*=11.1, 2.4 Hz), 2.51 (2 H, dd, *J*=7.8, 1.2 Hz), 2.15 - 2.37 (4 H, m), 2.05 (2 H, t, *J*=3.4 Hz), 1.87 - 1.97 (2 H, m), 1.48 (9 H, s); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 528.3, 계산치 528.3.



431

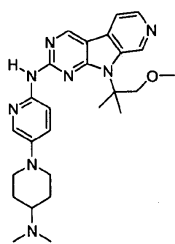
429

[1637] N-(6-((1R,5S)-6-아미노-3-아자바이시클로[3.1.0]헥스-3-일)-3-피리다지닐)-9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (429): 화합물 429를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 431로부터 제조하였다. 수율은 73%였다.

¹H
NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.62 (1 H, s), 9.33 (1 H, s), 8.64 - 8.70 (2 H, m), 8.38 - 8.49 (1 H, m), 7.72 - 7.78 (1 H, m), 5.48 (1 H, quin, J=8.8 Hz), 3.89 - 4.01 (2 H, m), 3.80 (2 H, dt, J=11.1, 2.4 Hz), 2.51 (2 H, dd, J=7.8, 1.2 Hz), 2.15 - 2.37 (4 H, m), 2.05 (2 H, t, J=3.4 Hz), 1.87 - 1.97 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 428.2, 계산치 428.2.

[1638]

실시예 273



432

[1640]

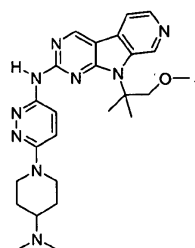
[1641] N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-(2-메톡시-1,1-디메틸에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1642] 화합물 432를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 39%였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.22 (1 H, d, J=1.0 Hz), 9.08 (1 H, s), 8.47 (1 H, d, J=5.1 Hz), 8.30 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8.06 (1 H, d, J=2.9 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.83 (1 H, dd, J=5.1, 1.2 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=9.0, 2.9 Hz), 4.16 (2 H, s), 3.66 - 3.73 (2 H, m), 3.52 (1 H, s), 3.33 (6 H, s), 2.79 (2 H, td, J=12.0, 2.4 Hz), 2.08 (6 H, s), 1.95 - 2.15 (2 H, m), 1.66 - 1.79 (3 H, m, J=12.1, 12.0, 12.0, 4.3 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 475.3, 계산치 475.3.

[1643]

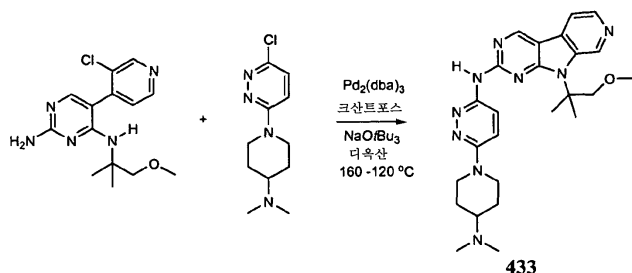
실시예 274



433

[1645]

[1646] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(2-메톡시-1,1-디메틸에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



433

[1647]

[1648] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(2-메톡시-1,1-디메틸에틸)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (433): 화합물 433을 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여

제조하였다. 수율은 45%였다.

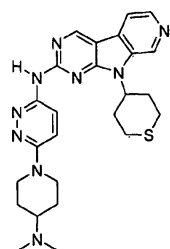
¹H NMR (500 MHz,

CD₃OD) δ ppm 9.78 (1 H, s), 9.49 (1 H, s), 8.79 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.69 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.14 (1 H, m), 8.04 (1 H, m), 4.58 (2 H, dddd, *J*=14.0, 4.7, 2.6, 2.4 Hz), 4.19 (2 H, s), 3.54 - 3.64 (1 H, m, *J*=12.0, 12.0, 3.8, 3.7 Hz), 3.37 (3 H, m), 3.20 (2 H, ddd, *J*=14.1, 11.7, 1.6 Hz), 2.94 (6 H, s), 2.29 (2 H, dd, *J*=4.2, 2.0 Hz), 2.15 (6 H, s), 1.87 (2 H, qd, *J*=12.4, 4.3 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 476.2, 계산치 476.3.

[1649]

[1650]

실시예 275

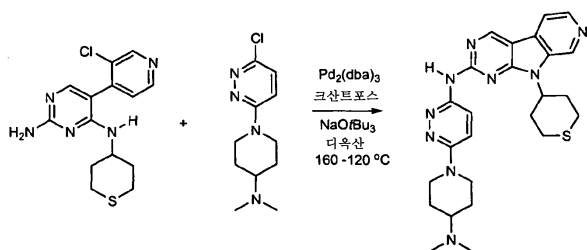


434

[1651]

[1652]

N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1653]

[1654]

N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (434): 화합물 434를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 14%였다.

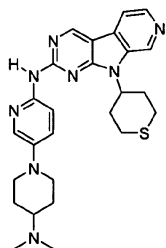
¹H NMR (500

MHz, *CD₃OD*) δ ppm 9.71 (1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.63 (1 H, d, *J*=6.1 Hz), 8.05 - 8.12 (1 H, m), 8.01 (1 H, dd, *J*=11.4, 1.6 Hz), 4.90 (2 H, dt, *J*=11.9, 3.6 Hz), 4.74 (1 H, br. s.), 4.47 - 4.51 (1 H, m), 4.43 - 4.47 (1 H, m), 3.46 - 3.59 (2 H, m), 2.88 - 3.04 (4 H, m), 2.73 - 2.86 (8 H, m), 2.16 - 2.30 (4 H, m), 2.03 - 2.10 (1 H, m), 1.80 (2 H, qd, *J*=12.4, 4.4 Hz), 1.15 - 1.30 (1 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 490.1, 계산치 490.2.

[1655]

[1656]

실시예 276



435

[1657]

[1658]

N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1659]

N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,

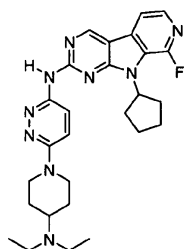
5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (435): 화합물 435를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 60%였다.

¹H NMR (500

MHz, CD₃OD) δ ppm 9.72 (1 H, s), 9.50 (1 H, s), 8.64 - 8.78 (2 H, m), 8.21 (1 H, dd, *J*=9.5, 2.9 Hz), 8.02 - 8.11 (1 H, m), 7.72 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 3.89 - 4.05 (2 H, m), 3.48 (1 H, tt, *J*=12.1, 3.9 Hz), 3.07(6 H, m), 2.96 (6 H, s), 2.88 (4 H, m), 2.27-2.34 (4 H, m), 1.94 (2 H, qd, *J*=12.3, 4.4 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 489.2, 계산치 489.3.

[1660]

[1661] 실시예 277



436

[1662]

[1663] 9-시클로펜틸-N-(6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

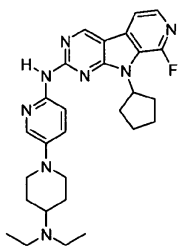
[1664] 화합물 436을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 제조하였다. 수율은 86%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.56 (1 H, s), 8.09 - 8.21 (3

H, m), 7.88 - 7.95 (1 H, m), 5.67 (1 H, quin, *J*=9.0 Hz), 4.57 (2 H, dt, *J*=13.9, 2.4 Hz), 3.81 (1 H, m, *J*=12.0, 12.0, 4.2, 3.9 Hz), 3.42 (4 H, m), 3.25 (6 H, m), 2.39 - 2.50 (2 H, m), 2.13 - 2.35 (6 H, m), 1.80 - 2.04 (4 H, m), 1.43 (6 H, t, *J*=7.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 504.2, 계산치 504.3.

[1665]

[1666] 실시예 278



437

[1667]

[1668] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-8-플루오로-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

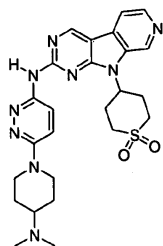
[1669] 화합물 437을 실시예 1에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 화합물 245로부터 제조하였다. 수율은 90%였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.50 (1 H, s), 8.21 (1 H,

dd, *J*=9.5, 2.9 Hz), 8.15 (2 H, s), 8.02 (1 H, d, *J*=2.9 Hz), 7.54 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 4.57 (2 H, dt, *J*=13.9, 2.4 Hz), 3.81 (1 H, m, *J*=12.0, 12.0, 4.2, 3.9 Hz), 3.42 (4 H, m), 3.25 (6 H, m), 2.39 - 2.50 (2 H, m), 2.13 - 2.35 (6 H, m), 1.80 - 2.04 (4 H, m), 1.43 (6 H, t, *J*=7.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 503.4, 계산치 503.3.

[1670]

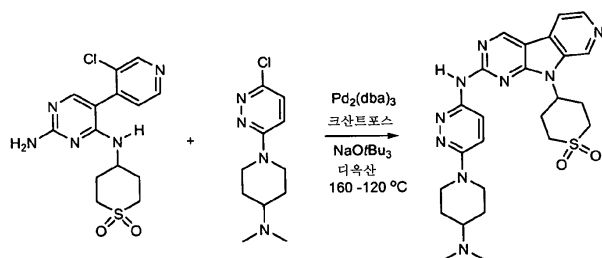
[1671] 실시예 279



438

[1672]

[1673] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1674]

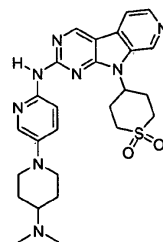
[1675] N-(6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-9-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (438): 화합물 438을 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 8%였다.

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.61 (1 H, s), 9.37 (1 H, s), 8.58 - 8.69 (2 H, m), 8.41 (1 H, dd, J=10.4, 0.6 Hz), 7.96 (1 H, d, J=10.0 Hz), 5.25 (1 H, t, J=11.9 Hz), 4.93 (1 H, br. s.), 4.56 - 4.61 (1 H, m), 4.51 - 4.56 (1 H, m), 3.46 - 3.65 (6 H, m), 3.27 - 3.39 (5 H, m), 3.15 - 3.27 (1 H, m), 3.22 (1 H, ddd, J=14.0, 11.9, 1.7 Hz), 2.94 (6 H, s), 2.35 - 2.45 (1 H, m), 2.29 (1 H, dd, J=4.0, 2.1 Hz), 2.26 (1 H, dd, J=2.4, 1.5 Hz), 1.90 (2 H, qd, J=12.4, 4.3 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 522.2, 계산치 522.2.

[1676]

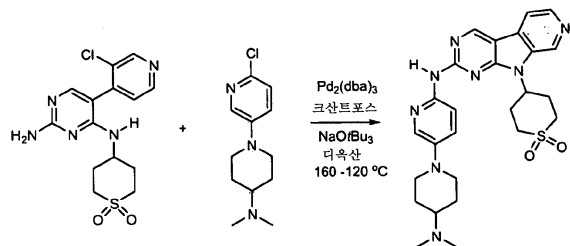
[1677] 실시예 280



439

[1678]

[1679] N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리다지닐)-9-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피콜로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1680]

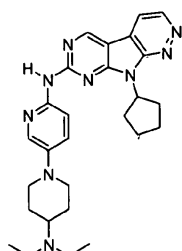
[1681] N-(5-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (439): 화합물 439를 실시예 20에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 수율은 30%였다.

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.62 (1 H, s), 9.38 (1 H, s), 8.61 - 8.71 (2 H, m), 8.17 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, dd, J=9.7, 0.6 Hz), 7.94 (1 H, d, J=4.4 Hz), 5.27 (1 H, dd, J=7.8, 3.9 Hz), 3.95 - 4.04 (2 H, m, J=12.8, 4.8, 2.3, 2.3 Hz), 3.40 - 3.64 (4 H, m), 3.25 - 3.40 (1 H, m), 2.99 (2 H, m), 2.95 (6 H, s), 2.36 - 2.48 (2 H, m), 2.28 (2 H, dd, J=4.3, 2.1 Hz), 2.26 (2 H, dd, J=2.7, 1.2 Hz), 1.94 (2 H, qd, J=12.3, 4.3 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 521.3, 계산치 521.2.

[1682]

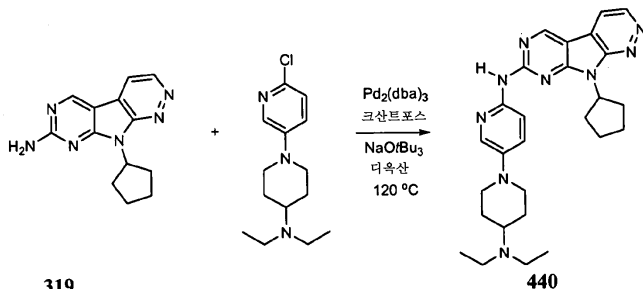
[1683] 실시예 281



440

[1684]

[1685] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민



319

440

[1686]

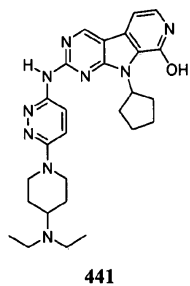
[1687] 9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-9H-피리미도-[5',4':4,5]피롤로[2,3-c]피리다진-7-아민 (440): 화합물 440을 실시예 1에 기재한 방법을 이용하여 화합물 319로부터 제조하였다. 수율은 26%였다.

¹H NMR (500

MHz, 클로로포름-d) δ ppm 9.13 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 8.60 (1 H, d, J=0.5 Hz), 8.39 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8.13 (1 H, d, J=0.5 Hz), 7.88 (1 H, d, J=5.1 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=9.0, 2.9 Hz), 5.72 (1 H, quin, J=8.8 Hz), 3.70 - 3.78 (2 H, m, J=12.1, 4.8, 2.2, 2.2 Hz), 2.79 (2 H, m), 2.77 (2 H, m), 2.64 (4 H, m), 2.18 (4 H, m), 1.94 (2 H, ddd, J=12.7, 2.9, 2.7 Hz), 1.86 (2 H, m), 1.70 (4 H, m), 1.10 (6 H, t, J=7.1 Hz); LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 486.4, 계산치 486.3.

[1688]

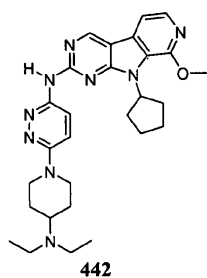
[1689] 실시예 282



[1690]

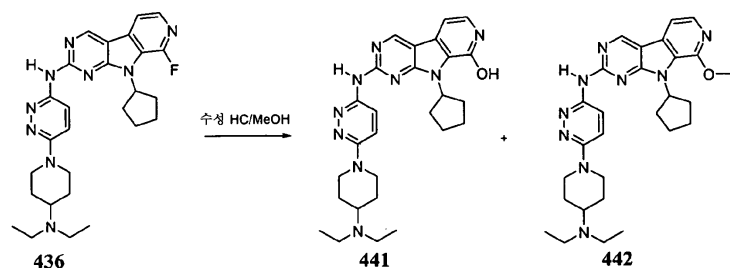
[1691] 9-시클로헥엔틸-2-((6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올

[1692] 실시예 283



[1693]

[1694] 9-시클로헥엔틸-N-(6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-8-메톡시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민



[1695]

[1696] 메탄올 (2 mL) 중 화합물 436 (33 mg, 66 μ mol)을 37% 수성 HCl 0.1 mL로 60℃에서 4시간 동안 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 메탄올로 희석한 후에 HPLC로 정제하여 화합물 441을 황색 고체로서 수득하였고 (20 mg, 60%), 화합물 442를 황색 고체로서 수득하였다 (4.7 mg, 14%).

[1697] 9-시클로헥엔틸-2-((6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올 (441):

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm

9.35 (1 H, s), 8.04 (1 H, m, $J=10.0$ Hz), 7.80 (1 H, m, $J=10.0$ Hz), 7.34 (1 H, d, $J=6.6$ Hz), 7.15 (1 H, d, $J=6.8$ Hz), 6.28 (1 H, quin, $J=8.9$ Hz), 4.53 - 4.58 (2 H, m), 3.72 - 3.80 (1 H, m, $J=12.0$, 12.0, 3.8, 3.7 Hz), 3.41 (2 H, dt, $J=14.1$, 7.0 Hz), 3.27 (4 H, m), 3.19 (4 H, m), 2.54 - 2.65 (2 H, m), 2.12 - 2.30 (6 H, m), 1.95 (2 H, m), 1.82 (2 H, m), 1.40 (6 H, t, $J=7.3$ Hz);

LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실험치 502.3, 계산치 502.3.

[1698]

[1699] 9-시클로헥엔틸-N-(6-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)-8-메톡시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민 (442):

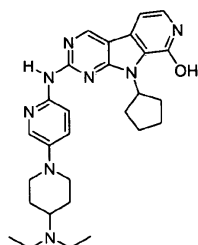
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

ppm 9.41 (1 H, s), 8.10 (1 H, d, *J*=5.4 Hz), 8.04 - 8.13 (1 H, m), 7.87 (1 H, d, *J*=9.8 Hz), 7.76 (1 H, d, *J*=5.4 Hz), 5.95 (1 H, quin, *J*=8.9 Hz), 4.55 (2 H, dt, *J*=13.9, 2.4 Hz), 4.19 (3 H, s), 3.71 - 3.79 (1 H, m, *J*=12.0, 12.0, 3.8, 3.7 Hz), 3.44 (2 H, m), 3.22 (2 H, m), 3.18 (2 H, m), 2.50 - 2.61 (2 H, m), 2.11 - 2.28 (6 H, m), 1.80 - 1.96 (4 H, m, *J*=12.2, 12.2, 11.9, 4.5 Hz), 1.41 (6 H, t, *J*=7.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 516.3, 계산치 516.3.

[1700]

[1701]

실시예 284



443

[1702]

[1703]

9-시클로펜틸-2-((5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-8-올

[1704]

화합물 443을 실시예 282 및 283에 기재한 방법을 이용하고 화합물 437로부터 시작하여 제조하였다.

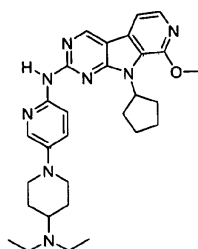
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.26 (1 H, s), 8.07 (1 H, dd, *J*=9.5,

2.9 Hz), 7.86 (1 H, d, *J*=2.9 Hz), 7.46 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=6.8 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=6.6 Hz), 6.19 (1 H, quin, *J*=8.9 Hz), 3.91 (2 H, ddd, *J*=12.6, 2.4, 2.3 Hz), 3.61 (1 H, tt, *J*=12.1, 3.7 Hz), 3.37 - 3.48 (2 H, m), 3.23 - 3.36 (4 H, m), 2.97 (2 H, ddd, *J*=12.2, 11.0, 0.7 Hz), 2.90 - 3.02 (1 H, m), 2.56 (2 H, ddd, *J*=11.7, 5.9, 3.2 Hz), 2.26 (2 H, m), 2.18 (4 H, m), 1.99 (2 H, qd, *J*=12.3, 4.3 Hz), 1.72 - 1.87 (2 H, m), 1.42 (6 H, t, *J*=7.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 501.2, 계산치 501.3.

[1705]

[1706]

실시예 285



444

[1707]

[1708]

9-시클로펜틸-N-(5-(4-(디에틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)-8-메톡시-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민

[1709]

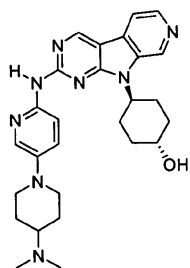
화합물 444를 실시예 282 및 283에 기재한 방법을 이용하고 화합물 437로부터 시작하여 제조하였다.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.32 (1H, s), 8.03 - 8.11 (2 H, m),

7.97 (1 H, d, *J*=2.9 Hz), 7.74 (1 H, d, *J*=5.4 Hz), 7.53 (1 H, d, *J*=9.3 Hz), 5.90 (1 H, quin, *J*=8.9 Hz), 4.17 (3 H, s), 3.93 - 3.98 (2 H, m), 3.60 (1 H, tt, *J*=12.1, 3.7 Hz), 3.40 (2 H, m), 3.27 (2 H, m), 2.97 (2 H, td, *J*=12.2, 1.2 Hz), 2.15 - 2.27 (6 H, m), 1.98 (2 H, qd, *J*=12.3, 4.3 Hz), 1.78 - 1.90 (2 H, m), 1.41 (6 H, t, *J*=7.2 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 515.3, 계산치 515.3

[1710]

[1711] 실시예 286



445

[1712]

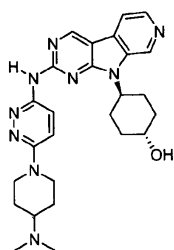
[1713] 트랜스-4-(2-((5-((4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-2-피리디닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-9-일)시클로헥산을

[1714] 화합물 445를 실시예 258에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 58%였다.

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 8.98 (1 H, s), 8.83 (1 H, d, *J*=1.0 Hz), 8.42 (1 H, d, *J*=5.1 Hz), 8.24 (1 H, d, *J*=9.0 Hz), 7.97 - 8.04 (2 H, m), 7.74 (1 H, dd, *J*=5.1, 1.2 Hz), 7.30 (1 H, m), 4.67 (1 H, tt, *J*=12.3, 4.0 Hz), 3.79 - 3.87 (1 H, m, *J*=11.1, 11.1, 4.4, 4.3 Hz), 3.54 - 3.67 (2 H, m), 3.27 - 3.34 (1 H, m), 2.54 - 2.76 (4 H, m), 2.27 (6 H, s), 2.16 - 2.20 (3 H, m, *J*=6.6, 6.6, 6.4, 2.6 Hz), 1.86 - 1.96 (6 H, m), 1.49 - 1.73 (6 H, m), 1.38 (1 H, d, *J*=7.3 Hz); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 487.3, 계산치 487.3.

[1715]

[1716] 실시예 287



446

[1717]

[1718] 트랜스-4-(2-((6-(4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐)-3-피리다지닐)아미노)-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-9-일)시클로헥산을

[1719] 화합물 446을 실시예 258에 기재한 것과 유사한 화학을 이용하여 제조하였다. 2개 단계의 수율은 53%였다.

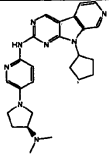
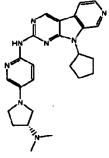
¹H NMR (500 MHz, *CD*₃*OD*) δ ppm 9.73 (1 H, s), 9.53 (1 H, s), 8.65 - 8.77 (2 H, m), 8.08 (2 H, m), 5.02 (1 H, m, *J*=12.4, 12.4, 4.2, 4.0 Hz), 4.58 - 4.63 (2 H, m), 3.92 (1 H, tt, *J*=11.1, 4.2 Hz), 3.60 (1 H, tt, *J*=12.1, 3.9 Hz), 3.20 (2 H, ddd, *J*=14.2, 12.1, 2.6 Hz), 2.94 (6 H, s), 2.71 - 2.83 (2 H, m, *J*=13.1, 12.9, 12.9, 3.5 Hz), 2.17 - 2.32 (4 H, m), 2.08 (2 H, ddd, *J*=13.3, 2.4, 2.1 Hz), 1.87 (2 H, qd, *J*=12.5, 4.4 Hz), 1.60 - 1.73 (2 H, m); LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실측치 488.2, 계산치 488.3.

[1720]

[1721] 표 5

[1722] 실시예 288 및 289의 화합물 (표 5에 기재함)을 실시예 60에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, 5-브로모-2-클로로피리딘 및 화합물 97을 적당한 화학적 시약으로 대체하여 제조하였다. 표에 표시되지 않은 경우에 온도 및 반응 시간과 같은 반응 조건은 동일하였다. 모든 LCMS 데이터는 아질런트 1100 시리즈 LC/MSD (컬럼: 캡셀 UG120 (3 μm, 4.6 mm I.D.×50 mm), 용매 시스템: 물-아세트니트릴 95:5 (0.1 % 포름산 함유))를 사용하여 얻었다.

표 5

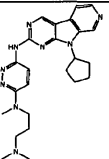
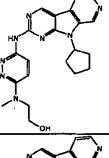
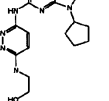
| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|-------|----------------------|-------------------|
| 288 |  | | 0.874 | 443.2 |
| 289 |  | | 0.888 | 443.2 |

[1723]

[1724]

실시예 290 내지 297의 화합물 (표 6)을 실시예 101에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, 화합물 97을 적당한 아민으로 대체하여 제조하였다. 표시되지 않은 경우에 단계 2를 위한 용매, 온도 및 반응 시간과 같은 반응 조건은 동일하였다.

표 6

| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|-------|----------------------|-------------------|
| 290 |  | | 0.766 | 446.2 |
| 291 |  | | 0.761 | 405.1 |
| 292 |  | | 0.742 | 391.1 |

[1725]

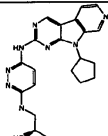
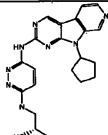
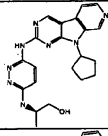
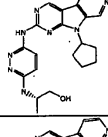
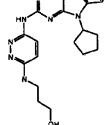
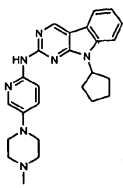
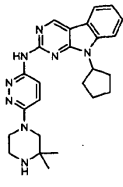
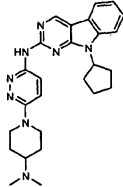
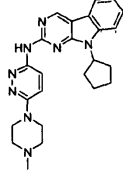
| 실시예 번호 | 구조 | 반응 조건 | LSMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|--|-------|----------------------|-------------------|
| 293 |  | | 0.777 | 405.2 |
| 294 |  | | 0.781 | 405.2 |
| 295 |  | | 0.791 | 405.2 |
| 296 |  | | 0.785 | 405.2 |
| 297 |  | | 0.768 | 405.2 |

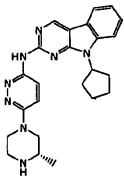
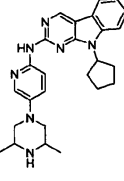
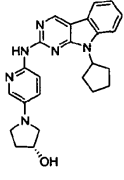
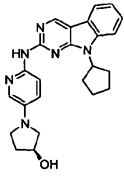
표 7

실시예 298 내지 432의 화합물 (표 7)을 실시예 122에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 필요한 경우에는 탈보호하고, 성분들을 실시예 1 또는 4에 따라 제조한 적당한 시약으로 대체하여 제조하였다.

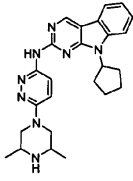
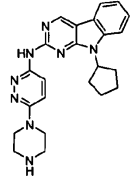
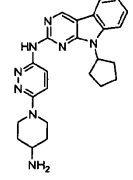
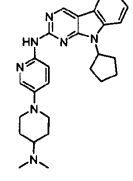
표 7

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 298 |  | 1.023 | 428.2 |
| 299 |  | 1.055 | 443.2 |
| 300 |  | 1.082 | 457.3 |
| 301 |  | 1.028 | 429.2 |

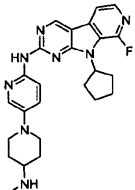
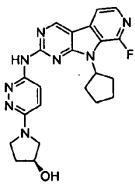
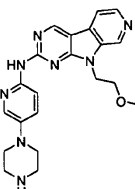
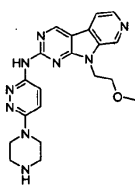
[1729]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 302 |  | 1.013 | 429.2 |
| 303 |  | 1.083 | 442.3 |
| 304 |  | 1.360 | 415.1 |
| 305 |  | 1.369 | 415.1 |

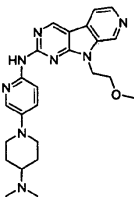
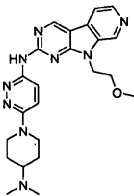
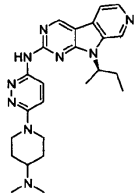
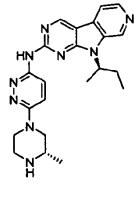
[1730]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 306 |  | 1.066 | 443.2 |
| 307 |  | 1.048 | 415.1 |
| 308 |  | 1.080 | 429.2 |
| 309 |  | 1.074 | 456.2 |

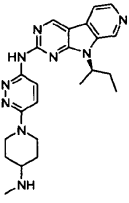
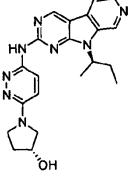
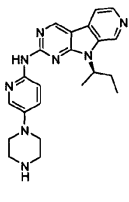
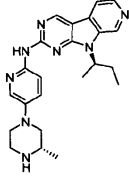
[1731]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 310 |  | 1.047 | 461.2 |
| 311 |  | 1.087 | 435.1 |
| 312 |  | 0.574 | 405.2 |
| 313 |  | 0.497 | 406.1 |

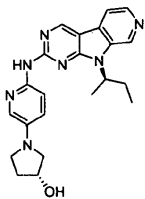
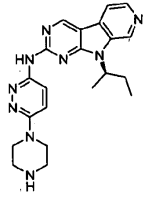
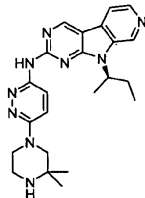
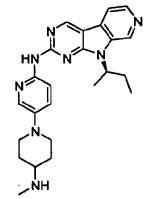
[1732]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 314 |  | 0.671 | 447.3 |
| 315 |  | 0.613 | 448.1 |
| 316 |  | 0.701 | 446.2 |
| 317 |  | 0.693 | 418.1 |

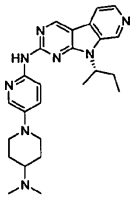
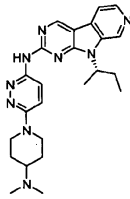
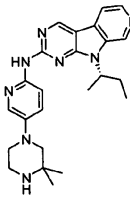
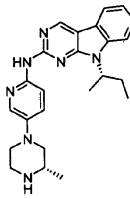
[1733]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 318 |  | 0.742 | 432.2 |
| 319 |  | 0.734 | 405.1 |
| 320 |  | 0.706 | 403.1 |
| 321 |  | 0.732 | 417.3 |

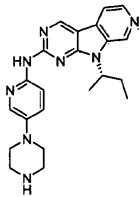
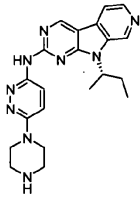
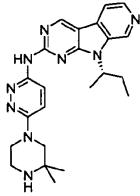
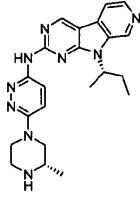
[1734]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 322 |  | 0.862 | 404.2 |
| 323 |  | 0.685 | 404.2 |
| 324 |  | 0.728 | 432.2 |
| 325 |  | 0.731 | 431.2 |

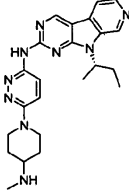
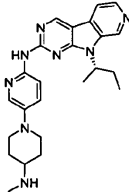
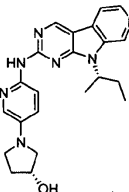
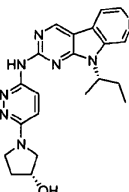
[1735]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 326 |  | 0.736 | 445.3 |
| 327 |  | 0.732 | 446.2 |
| 328 |  | 0.783 | 431.2 |
| 329 |  | 0.746 | 417.3 |

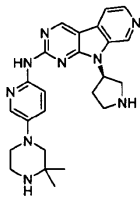
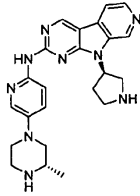
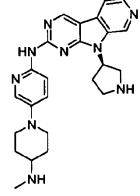
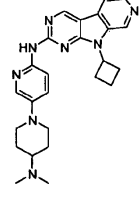
[1736]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 330 |  | 0.733 | 403.1 |
| 331 |  | 0.720 | 404.2 |
| 332 |  | 0.753 | 432.2 |
| 333 |  | 0.690 | 418.1 |

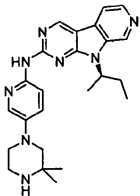
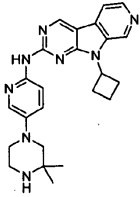
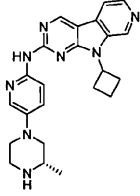
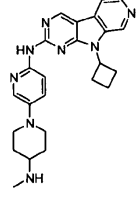
[1737]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 334 |  | 0.753 | 432.2 |
| 335 |  | 0.776 | 431.2 |
| 336 |  | 0.925 | 404.2 |
| 337 |  | 0.736 | 405.1 |

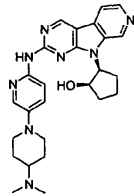
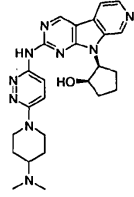
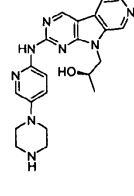
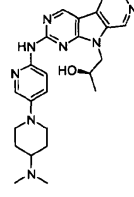
[1738]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 338 |  | 0.499 | 444.2 |
| 339 |  | 0.382 | 430.1 |
| 340 |  | 0.411 | 444.2 |
| 341 |  | 0.730 | 443.2 |

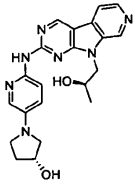
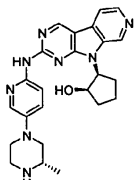
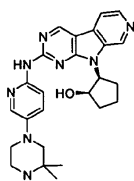
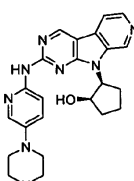
[1739]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 342 |  | 0.776 | 431.2 |
| 343 |  | 0.728 | 429.2 |
| 344 |  | 0.723 | 415.1 |
| 345 |  | 0.719 | 429.2 |

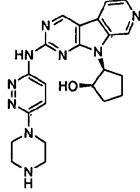
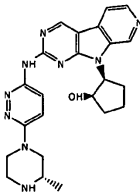
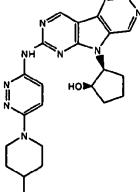
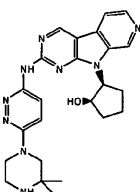
[1740]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 354 |  | 0.693 | 473.2 |
| 355 |  | 0.664 | 474.2 |
| 356 |  | 0.565 | 405.2 |
| 357 |  | 0.635 | 447.3 |

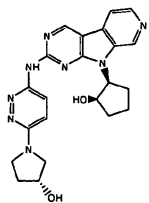
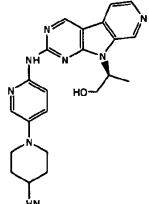
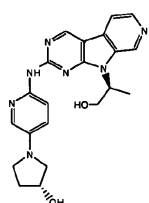
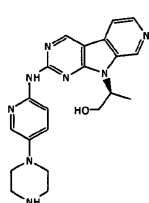
[1743]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 358 |  | 0.735 | 406.1 |
| 359 |  | 0.687 | 445.3 |
| 360 |  | 0.714 | 459.2 |
| 361 |  | 0.669 | 431.2 |

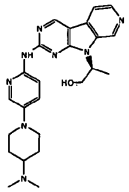
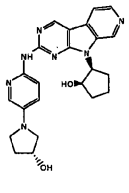
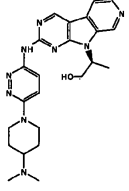
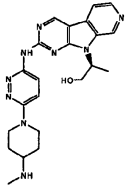
[1744]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 362 |  | 0.648 | 432.2 |
| 363 |  | 0.66 | 446.2 |
| 364 |  | 0.683 | 460.3 |
| 365 |  | 0.674 | 460.3 |

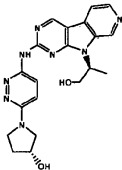
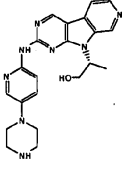
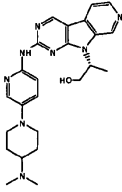
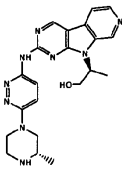
[1745]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 366 |  | 0.705 | 433.1 |
| 367 |  | 0.642 | 433.2 |
| 368 |  | 0.757 | 406.1 |
| 369 |  | 0.608 | 405.2 |

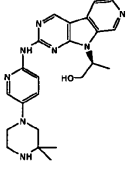
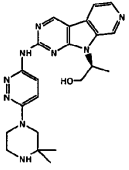
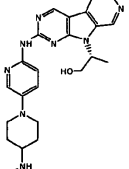
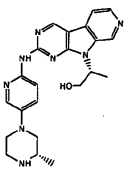
[1746]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 370 |  | 0.655 | 447.2 |
| 371 |  | 0.822 | 432.1 |
| 372 |  | 0.642 | 448.2 |
| 373 |  | 0.646 | 434.2 |

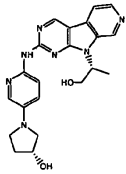
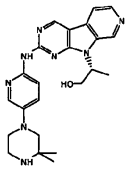
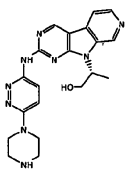
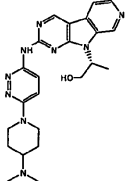
[1747]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 374 |  | 0.679 | 407.2 |
| 375 |  | 0.635 | 405.1 |
| 376 |  | 0.658 | 447.3 |
| 377 |  | 0.628 | 420.2 |

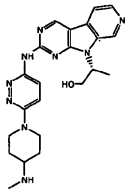
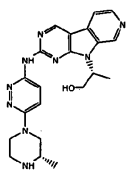
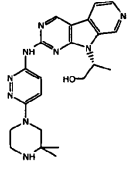
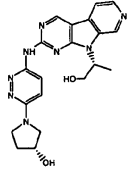
[1748]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 378 |  | 0.677 | 433.1 |
| 379 |  | 0.659 | 434.2 |
| 380 |  | 0.664 | 433.1 |
| 381 |  | 0.645 | 419.2 |

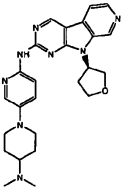
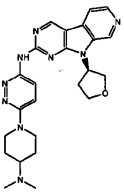
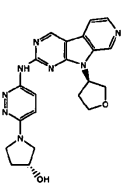
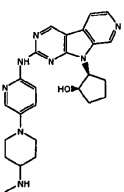
[1749]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 382 |  | 0.788 | 406.1 |
| 383 |  | 0.702 | 433.1 |
| 384 |  | 0.648 | 406.1 |
| 385 |  | 0.671 | 448.1 |

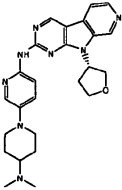
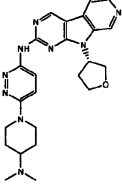
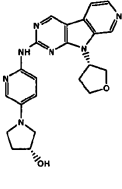
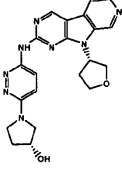
[1750]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 386 |  | 0.643 | 434.2 |
| 387 |  | 0.635 | 420.1 |
| 388 |  | 0.646 | 434.2 |
| 389 |  | 0.674 | 407.2 |

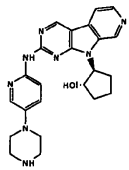
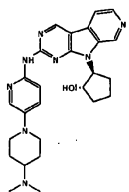
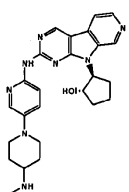
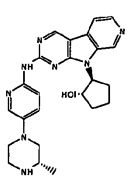
[1751]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 390 |  | 0.701 | 470.2 |
| 391 |  | 0.675 | 460.1 |
| 392 |  | 0.696 | 419.2 |
| 393 |  | 0.709 | 459.2 |

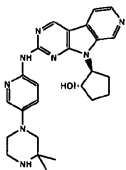
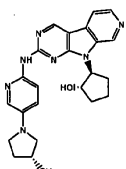
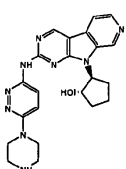
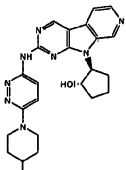
[1752]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 394 |  | 0.69 | 459.2 |
| 395 |  | 0.681 | 460.1 |
| 396 |  | 0.766 | 418.1 |
| 397 |  | 0.694 | 419.2 |

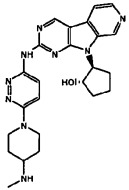
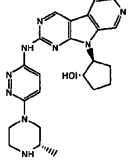
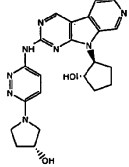
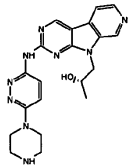
[1753]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 398 |  | 0.693 | 431.2 |
| 399 |  | 0.722 | 473.2 |
| 400 |  | 0.708 | 459.2 |
| 401 |  | 0.705 | 445.1 |

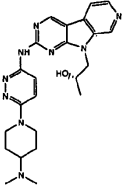
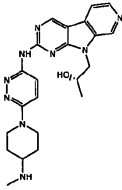
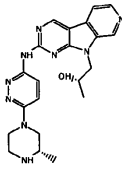
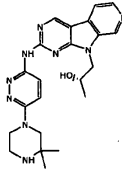
[1754]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 402 |  | 0.737 | 459.2 |
| 403 |  | 0.838 | 432.1 |
| 404 |  | 0.653 | 432.2 |
| 405 |  | 0.684 | 474.2 |

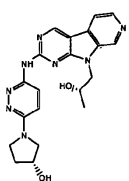
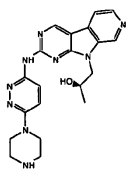
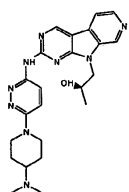
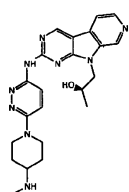
[1755]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 406 |  | 0.672 | 460.1 |
| 407 |  | 0.671 | 446.2 |
| 408 |  | 0.715 | 433.1 |
| 409 |  | 0.596 | 406.1 |

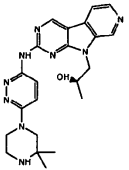
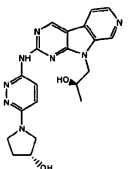
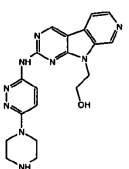
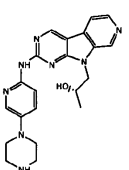
[1756]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 410 |  | 0.62 | 448.1 |
| 411 |  | 0.627 | 434.2 |
| 412 |  | 0.622 | 420.2 |
| 413 |  | 0.633 | 434.2 |

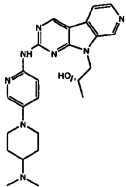
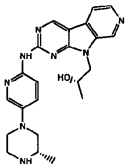
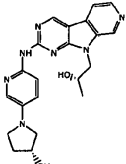
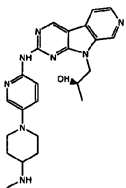
[1757]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 414 |  | 0.66 | 407.2 |
| 415 |  | 0.606 | 406.1 |
| 416 |  | 0.634 | 448.3 |
| 417 |  | 0.669 | 434.2 |

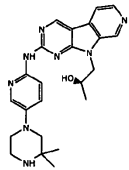
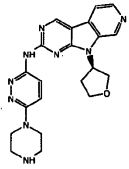
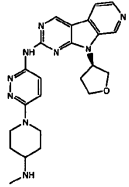
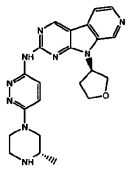
[1758]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 418 |  | 0.679 | 434.2 |
| 419 |  | 0.652 | 407.2 |
| 420 |  | 0.587 | 391.1 |
| 421 |  | 0.708 | 405.2 |

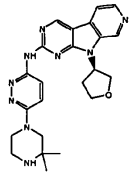
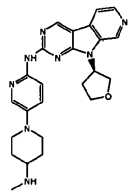
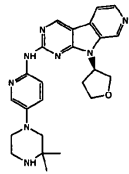
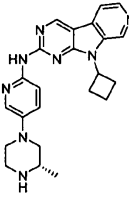
[1759]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 422 |  | 0.759 | 447.3 |
| 423 |  | 0.603 | 419.2 |
| 424 |  | 0.712 | 406.1 |
| 425 |  | 0.685 | 433.2 |

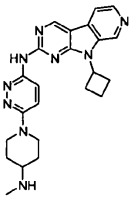
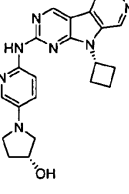
[1760]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 426 |  | 0.672 | 433.2 |
| 427 |  | 0.595 | 418.1 |
| 428 |  | 0.635 | 446.2 |
| 429 |  | 0.618 | 432.2 |

[1761]

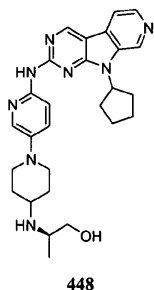
| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 430 |  | 0.638 | 446.2 |
| 431 |  | 0.658 | 445.3 |
| 432 |  | 0.674 | 445.3 |
| 433 |  | 0.671 | 416.2 |

[1762]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 434 |  | 0.680 | 430.1 |
| 435 |  | 0.891 | 402.1 |

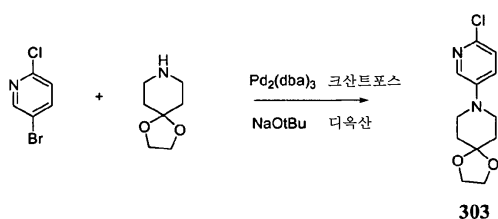
[1763]

[1764] 실시예 436



[1765]

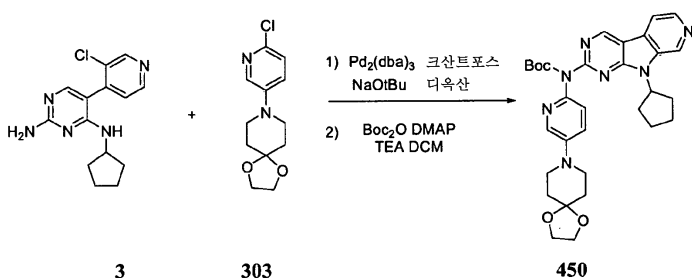
[1766] (2R)-2-((1-(6-((9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리디닐)아미노)-1-프로판올



[1767]

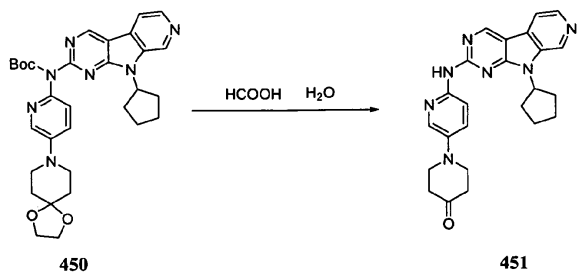
[1768] 8-(6-클로로-3-피리디닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[45]데칸: 디옥산 중 5-브로모-2-클로로피리딘 (3.84 g, 20.0 mmol), 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸 (3.14 g, 21.9 mmol), 크산트포스 (1.73 g, 2.99 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.37 g, 1.5 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (2.88 g, 29.9 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 기체로 퍼징한 후에 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 회전 증발기에서 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중 0%→40% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 303을 수득하였다 (2.8 g, 55%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 3.1 Hz, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.02 (4H, s), 3.36 (4H, m), 1.87 (4H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 255.1, 계산치 255.1.



[1769]

[1770] tert-부틸 (9-시클로펜틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)(5-(1,4-디옥사-8-아자스피로[45]데칸-8-일)-2-피리디닐)카르바메이트 (450): 디옥산 중 화합물 3 (3.18 g, 11.0 mmol), 화합물 303 (2.80 g, 11.0 mmol), 크산트포스 (1.27 g, 2.19 mmol), Pd₂(dba)₃ (1.00 g, 1.1 mmol) 및 나트륨 tert-부톡시드 (1.58 g, 16.5 mmol)의 혼합물을 10분 동안 질소 기체로 퍼징한 후에 125℃에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 DCM 100 mL로 희석하고 염수 200 mL에 분배하였다. 수성 층을 2회의 100 mL 분량의 DCM으로 추출하고, 합한 DCM 상을 황산나트륨에서 건조시켰다. 회전 증발기에서 농축시킨 후, 조 생성물을 DCM 중 di-tert-부틸 디카르보네이트 (2.4 g, 11.0 mmol), 트리에틸아민 (1.65 g, 0.17 mmol) 및 DMAP (0.25 g, 2.2 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 3회 분량의 염수로 세척하여 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 0.5% NH₄OH 존재하의 DCM 중 0%→5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔에서의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 화합물 450을 수득하였다 (2.8 g, 46%). LCMS-ESI (POS), M/Z, M+1: 실측치 572.2, 계산치 572.3.

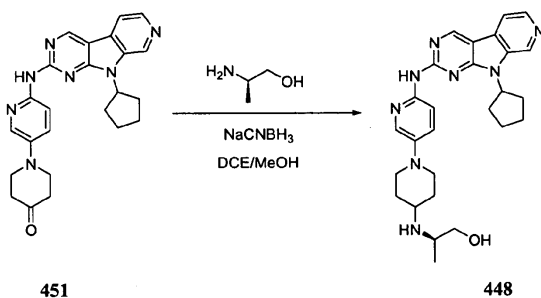


[1771]

[1772]

1-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘 (451): 화합물 450 (2.85 g, 5.0 mmol) 및 50% 수성 포름산 50 mL의 혼합물을 1시간 동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 상기 반응 혼합물을 진한 수성 NaOH를 사용하여 pH 12로 적정하면서 얼음을 첨가하여 냉각시켰다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척한 후에 최소 부피의 메탄올로 세척하고 진공하에 건조시켜서 화합물 451을 수득하였다 (2.1 g, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.44 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.38 (1H, d, *J* = 9 Hz), 8.09 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 5.9 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.7 Hz), 5.31 (1H, m), 3.52 (4H, m), 3.42 (1H, s), 2.56 (4H, m), 2.37 (2H, m), 2.10 (4H, m), 1.82 (2H, m) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 428.2, 계산치 428.2.



[1773]

[1774]

(2R)-2-((1-(6-((9-시클로헥틸-9H-피리도[4',3':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-3-피리디닐)-4-피페리딘)아미노)-1-프로판올: 메탄올/디클로로에탄 2:1 3 mL 중 화합물 451 (43 mg, 0.10 mmol), (R)-2-아미노프로판-1-올 (38 mg, 0.50 mmol) 및 시아노수소화붕소나트륨 (1 M/THF: 0.26 mL, 0.26 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 농축시킨 후, 조 혼합물을 메탄올/DMSO (1:1) 2 mL로 희석하고 역상 HPLC를 통해 정제하여 화합물 448을 수득하였다 (28 mg, 39%).

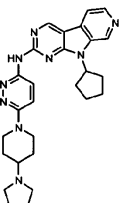
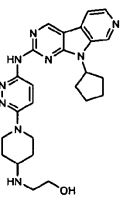
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.71 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.74 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 6.5 Hz), 8.20 (1H, dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 2.9 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.48 (1H, m), 3.94 (2H, d, *J* = 12.5), 3.87 (1H, dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 3.5 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 5.5 Hz), 3.55 (2H, m), 3.00 (2H, t, *J* = 12.5 Hz), 2.53 (2H, m), 2.24 (7H, m), 1.88 (4H, m), 1.38 (3H, d, *J* = 6.7 Hz) ppm; LCMS-ESI (POS), *M/Z*, *M*+1: 실험치 487.3, 계산치 487.3.

[1775]

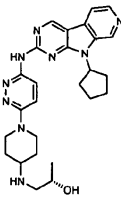
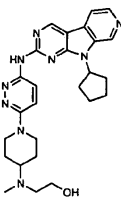
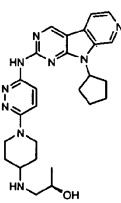
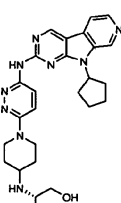
[1776]

실시에 437 내지 481의 화합물 (표 8)을 실시에 436에 대해 기재한 바와 같은 조건을 이용하고 적절한 1급 또는 2급 아민을 사용한 후에 필요한 경우에는 탈보호하여 제조하였다.

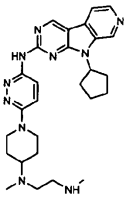
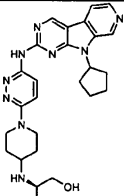
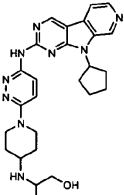
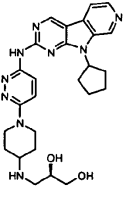
표 8

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 437 |  | 0.73 | 484.3 |
| 438 |  | 0.702 | 474.2 |

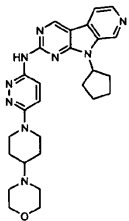
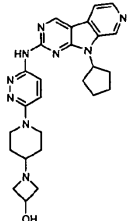
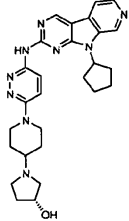
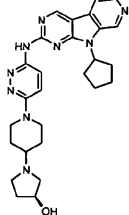
[1777]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 439 |  | 0.726 | 488.2 |
| 440 |  | 0.707 | 488.2 |
| 441 |  | 0.716 | 488.2 |
| 442 |  | 0.723 | 488.2 |

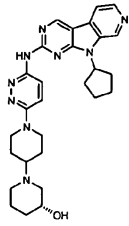
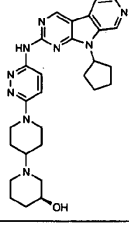
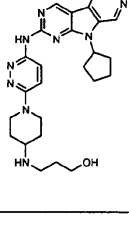
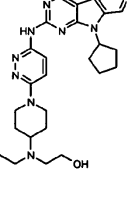
[1778]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 443 |  | 0.664 | 501.2 |
| 444 |  | 0.717 | 488.2 |
| 445 |  | 0.784 | 504.2 |
| 446 |  | 0.789 | 504.2 |

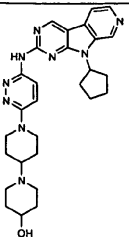
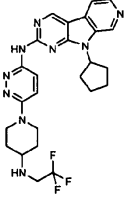
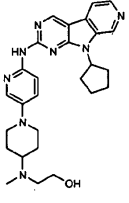
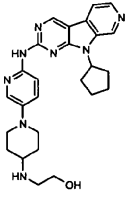
[1779]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 447 |  | 0.809 | 500.2 |
| 448 |  | 0.78 | 486.2 |
| 449 |  | 0.786 | 500.2 |
| 450 |  | 0.765 | 500.2 |

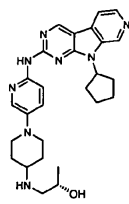
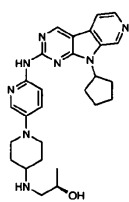
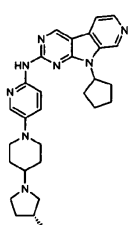
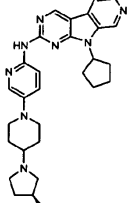
[1780]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 451 |  | 0.794 | 514.3 |
| 452 |  | 0.809 | 514.3 |
| 453 |  | 0.794 | 488.2 |
| 454 |  | 0.808 | 502.3 |

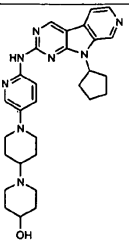
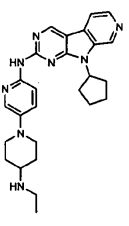
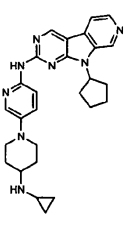
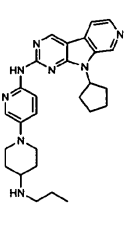
[1781]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 455 |  | 0.791 | 514.3 |
| 456 |  | 0.89 | 512.2 |
| 457 |  | 0.782 | 487.3 |
| 458 |  | 0.766 | 473.2 |

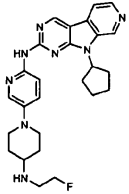
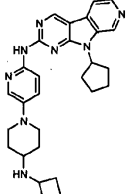
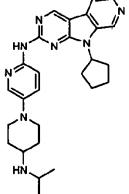
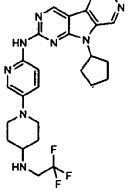
[1782]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 459 |  | 0.825 | 487.3 |
| 460 |  | 0.772 | 487.3 |
| 461 |  | 0.732 | 499.2 |
| 462 |  | 0.729 | 499.2 |

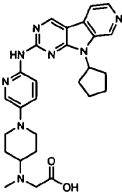
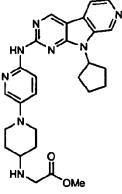
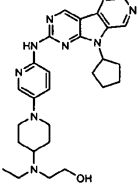
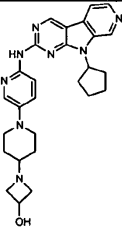
[1783]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|--|----------------------|-------------------|
| 463 |  | 0.733 | 513.3 |
| 464 |  | 0.75 | 457.3 |
| 465 |  | 0.777 | 469.3 |
| 466 |  | 0.774 | 471.3 |

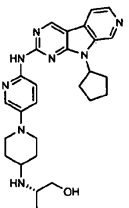
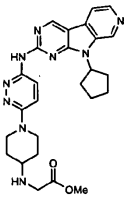
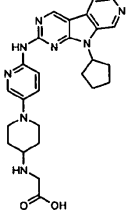
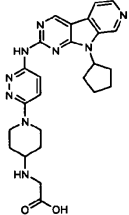
[1784]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 467 |  | 0.738 | 475.3 |
| 468 |  | 0.795 | 483.3 |
| 469 |  | 0.779 | 471.3 |
| 470 |  | 0.873 | 511.1 |

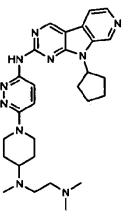
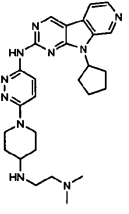
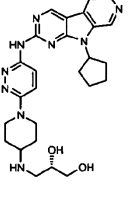
[1785]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|--|----------------------|-------------------|
| 471 |  | 0.798 | 501.2 |
| 472 |  | 0.771 | 501.2 |
| 473 |  | 0.766 | 501.2 |
| 474 |  | 0.762 | 485.2 |

[1786]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 475 |  | 0.764 | 487.1 |
| 476 |  | 0.745 | 502.1 |
| 477 |  | 0.773 | 487.3 |
| 478 |  | 0.729 | 488.2 |

[1787]

| 실시예 번호 | 구조 | LCMS 체류 시간 (분) | LCMS-ESI (M+1) |
|--------|---|----------------------|-------------------|
| 479 |  | 0.731 | 515.3 |
| 480 |  | 0.715 | 501.2 |
| 481 |  | 0.698 | 504.2 |

생물학적 시험

본 발명의 화합물의 약리 특성은 하기하는 것과 같은 시험관내 검정으로 결정할 수 있다.

화합물의 Cdk4 및 Cdk6 억제 활성을 재조합 Cdk4/사이클린D1 또는 Cdk6/사이클린D3 단백질 복합체를 사용한 키나제 억제 검정으로 결정하였다. 본 검정에 사용된 단백질 기질은 망막아세포종 단백질 (Rb)이었다. 키나제 반응을 96웰 필터 플레이트 (MSDV N6B50, 밀리포어(Millipore))에서 수행하였다. 화합물을 키나제 완충제 (20 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM DTT, 1 mg/mL BSA) 중에 계열 희석하고, 키나제 완충제 중에 2.5 ng/mL Cdk4/사이클린D1 또는 Cdk6/사이클린D3, 25 μ M ATP, 10 μ Ci/mL [33 P]-ATP, 0.1 μ g/mL Rb를 함유하는 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 동일 부피의 20% TCA로 단백질을 침전시켰다. 플레이트를 제조업체의 지시에 따라 10% TCA로 세척하고 실온에서 건조시켰다. 인산화된 Rb의 양을 탑카운트(TopCount) (퍼킨엘머(PerkinElmer))에서 측정하였다. 화합물의 IC₅₀은 소프트웨어 프로그램 프리즘(Prism) 5 (그래프패드 소프트웨어(GraphPad Software))를 사용한 비-선형 회귀 곡선 피팅으로 결정하였다.

화합물의 세포 활성을 세포-기체의 DNA 합성 억제 검정으로 결정하였다. Rb 양성 (예를 들어 Colo-205, MDA-MB-435) 또는 Rb 음성 (예를 들어 MDA-MB-436, H2009) 암 세포를 96웰 사이토스타(Cytostar) 플레이트 (귀이 헬스케어(GE Healthcare), 카탈로그 # RPNQ0163)에 3000개 내지 5000개 세포/웰의 밀도로 접종하였다. 화합물의 희석물을 상기 세포에 첨가하였다. 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션한 후, 14 C-티미딘 (0.1 μ Ci/웰)을 첨가하였다. 48시간 더 37°C에서 인큐베이션한 후, 14 C-티미딘이 세포의 DNA에 혼입된 양을 탑카운트 (퍼킨엘머)로 측정하였다. 화합물의 IC₅₀은 소프트웨어 프로그램 프리즘 5 (그래프패드 소프트웨어)를 사용한 비-선형 회귀 곡선 피팅으로 결정하였다.

화합물의 Cdk4 또는 Cdk6 억제 활성은 또한 상이한 포맷의 키나제 검정, 예를 들어 균질 시간-분해 형광 에너지 전달 (HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence energy transfer)) 검정 [Jia Y. et al, Anal Biochem. 2006; 356:273-281] 또는 형광 분극 (FP (fluorescence polarization)) 검정 [Sportsman JR, et al. Comb Chem High Throughput Screen. 2003; 6:195-200]으로 결정될 수도 있다.

본원에 예시된 화합물을 검정하였고, 이것들은 0.13 nM 내지 430 nM 범위의 Cdk4 IC₅₀ 및 0.36 nM 내지 500 nM

로 결정된 Cdk6 IC₅₀을 나타냈다. 예시적인 활성 값을 하기 표 9에 제시하였다:

표 9

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 0.0032 | 0.0044 |
| 2 | 0.013 | 0.01 |
| 3 | 0.00045 | 0.0029 |
| 4 | 0.0039 | 0.0115 |
| 5 | 0.00091 | 0.0042 |
| 6 | 0.0015 | 0.0066 |
| 7 | 0.0014 | 0.0013 |
| 8 | 0.00013 | 0.0011 |
| 9 | 0.0038 | 0.0195 |
| 10 | 0.0022 | |
| 11 | 0.0031 | 0.01 |
| 12 | 0.0096 | |
| 13 | 0.001 | 0.0026 |
| 14 | 0.0022 | 0.008 |
| 15 | 0.0075 | 0.013 |

[1795]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 16 | 0.01 | 0.021 |
| 17 | 0.00032 | 0.00036 |
| 18 | 0.0016 | 0.0015 |
| 19 | 0.004 | 0.01 |
| 20 | 0.0081 | 0.057 |
| 21 | 0.001 | 0.00041 |
| 22 | 0.0013 | 0.0025 |
| 23 | 0.011 | 0.0131 |
| 24 | 0.00094 | 0.0051 |
| 25 | 0.03 | 0.038 |
| 26 | 0.0016 | 0.0035 |
| 27 | 0.0055 | 0.007 |
| 28 | 0.057 | 0.061 |
| 29 | 0.0039 | 0.0057 |
| 30 | 0.0046 | 0.0061 |
| 31 | 0.0025 | 0.0059 |
| 32 | 0.013 | 0.0304 |
| 33 | 0.0053 | 0.0089 |
| 34 | 0.011 | 0.021 |
| 35 | 0.0082 | 0.021 |
| 36 | 0.00083 | 0.0044 |
| 37 | 0.0043 | 0.0012 |
| 38 | 0.0021 | 0.0153 |
| 39 | 0.0021 | 0.0031 |
| 40 | 0.0049 | 0.0026 |
| 41 | 0.0027 | 0.0072 |
| 42 | 0.237 | 0.5 |
| 43 | 0.136 | 0.218 |
| 44 | 0.011 | 0.025 |
| 45 | 0.073 | 0.129 |
| 46 | 0.002 | 0.00075 |
| 47 | 0.002 | 0.0037 |
| 48 | 0.0016 | 0.0056 |
| 49 | 0.0025 | 0.0065 |
| 50 | 0.066 | 0.112 |
| 51 | 0.126 | 0.406 |
| 52 | 0.012 | 0.022 |
| 53 | 0.0047 | 0.011 |
| 54 | 0.02 | 0.047 |
| 55 | 0.0012 | 0.0044 |
| 56 | 0.00097 | |
| 57 | 0.002 | 0.017 |
| 58 | 0.0052 | |
| 59 | 0.015 | |
| 60 | 0.004 | |
| 61 | 0.0017 | |
| 62 | 0.002 | |
| 63 | 0.0034 | 0.02 |
| 64 | 0.0028 | 0.024 |
| 65 | 0.0096 | 0.024 |
| 66 | 0.0054 | 0.073 |
| 67 | 0.0013 | |

[1796]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 68 | 0.0041 | |
| 69 | 0.017 | 0.031 |
| 70 | 0.0036 | |
| 71 | 0.0041 | |
| 72 | 0.0023 | |
| 73 | 0.017 | |
| 74 | 0.056 | |
| 75 | 0.0014 | |
| 76 | 0.0059 | |
| 77 | 0.003 | 0.011 |
| 78 | 0.015 | |
| 79 | 0.012 | |
| 80 | 0.0035 | |
| 81 | 0.0092 | |
| 82 | 0.0026 | |
| 83 | 0.012 | |
| 84 | 0.022 | |
| 85 | 0.02 | |
| 86 | 0.0064 | |
| 87 | 0.043 | |
| 88 | 0.477 | |
| 89 | 0.0076 | |
| 90 | 0.0056 | |
| 91 | 0.0061 | 0.0112 |
| 92 | 0.0088 | 0.0151 |
| 93 | 0.0031 | 0.0159 |
| 94 | 0.0049 | 0.0092 |
| 95 | 0.0044 | |
| 96 | 0.0162 | 0.0124 |
| 97 | 0.43 | 0.396 |
| 98 | 0.0025 | 0.0266 |
| 99 | 0.0049 | |
| 100 | 0.0062 | |
| 101 | 0.004 | 0.0088 |
| 102 | 0.0031 | 0.0111 |
| 103 | 0.0056 | 0.0026 |
| 104 | 0.0033 | 0.014 |
| 105 | 0.0067 | 0.0071 |
| 106 | 0.004 | 0.0243 |
| 107 | 0.0084 | 0.048 |
| 108 | 0.012 | 0.0157 |
| 109 | 0.0019 | 0.011 |
| 110 | 0.0034 | |
| 111 | 0.0044 | 0.0197 |
| 112 | 0.0059 | |
| 113 | 0.0042 | |
| 114 | 0.0016 | 0.01 |
| 115 | 0.0023 | |
| 116 | 0.002 | |
| 117 | 0.0055 | 0.0068 |
| 118 | 0.0042 | |
| 119 | 0.0051 | |

[1797]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 120 | 0.019 | |
| 121 | 0.0043 | |
| 122 | 0.0087 | |
| 123 | 0.0481 | |
| 124 | 0.017 | |
| 125 | 0.012 | |
| 126 | 0.002 | |
| 127 | 0.0053 | |
| 128 | 0.029 | |
| 129 | 0.016 | |
| 130 | 0.02 | |
| 131 | 0.174 | |
| 132 | 0.302 | |
| 133 | 0.1 | |
| 134 | 0.19 | |
| 135 | 10 | |
| 136 | 0.0069 | |
| 137 | 0.011 | 0.027 |
| 138 | 0.0012 | |
| 139 | 0.016 | 0.0064 |
| 140 | 0.093 | 10 |
| 141 | 0.0022 | 0.0026 |
| 142 | 0.0018 | 0.0049 |
| 143 | 0.0038 | 0.0158 |
| 144 | 0.0034 | 0.0046 |
| 145 | 0.001 | 0.0058 |
| 146 | 0.05 | 0.033 |
| 147 | 0.041 | |
| 148 | 0.015 | |
| 149 | 0.017 | |
| 150 | 0.011 | |
| 151 | 0.003 | |
| 152 | 0.002 | 0.0043 |
| 153 | 0.001 | 0.0028 |
| 154 | 0.02 | |
| 155 | 0.0041 | |
| 156 | 0.007 | 0.014 |
| 157 | 0.03 | 0.025 |
| 158 | 0.0054 | 0.0053 |
| 159 | 0.003 | |
| 160 | 0.0025 | 0.0048 |
| 161 | 0.0036 | 0.016 |
| 162 | 10 | 0.11 |
| 163 | 0.017 | 0.016 |
| 164 | 0.0036 | 0.0062 |
| 165 | 0.0085 | 0.017 |
| 166 | 0.0055 | |
| 167 | 0.011 | 0.021 |
| 168 | 10 | 10 |
| 169 | 0.14 | 0.15 |
| 170 | 0.0025 | |
| 171 | 0.019 | |

[1798]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 172 | 0.0056 | |
| 173 | 0.056 | |
| 174 | 0.033 | |
| 175 | 0.037 | |
| 176 | 0.93 | |
| 177 | 0.005 | |
| 178 | 0.005 | |
| 179 | 0.0034 | |
| 180 | 0.002 | |
| 181 | 0.015 | 0.026 |
| 182 | 0.113 | 0.016 |
| 183 | 0.142 | 0.104 |
| 184 | 0.0086 | 0.031 |
| 185 | 0.145 | 0.149 |
| 186A | 0.0019 | 0.002 |
| 186B | 0.002 | 0.0048 |
| 187 | 0.0029 | 0.0028 |
| 188 | 0.027 | 0.0134 |
| 189 | 0.02 | 0.022 |
| 190 | 0.0064 | 0.0076 |
| 191 | 0.0044 | 0.0049 |
| 192 | 0.0262 | |
| 193 | 0.068 | |
| 194 | 0.6 | |
| 195 | 0.013 | |
| 196 | 0.0024 | |
| 197 | 0.0042 | |
| 198 | 0.0046 | |
| 199 | 0.0045 | |
| 200 | 0.036 | 0.013 |
| 201 | 0.026 | |
| 202 | 0.141 | 0.52 |
| 203 | | |
| 204 | 0.0035 | 0.0011 |
| 205 | 0.0026 | |
| 206 | 0.014 | |
| 207 | 0.01 | |
| 208 | 0.0018 | |
| 209 | 0.011 | |
| 210 | 0.0066 | |
| 211 | 0.0098 | |
| 212 | 0.034 | 0.033 |
| 213 | 0.203 | 0.052 |
| 214 | 0.014 | 0.021 |
| 215 | 0.0044 | 0.0082 |
| 216 | 0.01 | 0.015 |
| 217 | 0.0036 | 0.0098 |
| 218 | 0.00139 | 0.0036 |
| 219 | 0.0053 | 0.011 |
| 220 | 0.001 | 0.0033 |
| 221 | 0.0014 | 0.008 |
| 222 | 0.006 | |

[1799]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 223 | 0.013 | |
| 224 | 0.52 | 0.86 |
| 225 | 0.004 | 0.003 |
| 226 | 0.0032 | 0.0027 |
| 227 | 0.003 | 0.0031 |
| 228 | 0.015 | 0.0039 |
| 229 | 0.0212 | 0.0205 |
| 230 | 0.016 | 0.016 |
| 231 | 0.0033 | |
| 232 | 0.0072 | |
| 233 | 0.0046 | 0.012 |
| 234 | 0.015 | 0.026 |
| 235 | 0.125 | 0.257 |
| 236 | 0.034 | 0.112 |
| 237 | 0.049 | 0.131 |
| 238 | 0.035 | 0.178 |
| 239 | 0.0068 | 0.017 |
| 240 | 0.0044 | 0.0046 |
| 241 | 0.177 | |
| 242 | 0.062 | |
| 243 | 0.007 | |
| 244 | 0.011 | |
| 245 | 0.0074 | |
| 246 | 0.07 | |
| 247 | 0.0034 | |
| 248 | 0.018 | |
| 249 | 0.0044 | |
| 250 | 0.016 | |
| 251 | 0.0032 | |
| 252 | 0.002 | 0.005 |
| 253 | 0.0039 | 0.027 |
| 254 | 0.022 | 0.04 |
| 255 | 0.0056 | 0.06 |
| 256 | 0.0013 | 0.007 |
| 257 | 0.007 | 0.0053 |
| 258 | 0.0062 | 0.0133 |
| 258a | 0.001 | 0.041 |
| 258b | 0.005 | 0.024 |
| 259 | 0.049 | 0.101 |
| 260 | 0.045 | 0.06 |
| 261 | 0.233 | 0.36 |
| 262 | 0.032 | 0.038 |
| 263 | 0.014 | |
| 264 | 0.0093 | 0.0166 |
| 265 | 0.0022 | 0.0022 |
| 266 | 0.0031 | 0.0065 |
| 267 | 0.073 | |
| 268 | 0.011 | |
| 269 | 0.035 | |
| 270 | 0.04 | 0.035 |
| 271 | 0.016 | 0.016 |
| 272 | 0.027 | 0.101 |

[1800]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 273 | 0.019 | |
| 274 | 1 | |
| 275 | 0.017 | |
| 276 | 0.096 | |
| 277 | 0.018 | |
| 278 | 0.0046 | |
| 279 | 0.59 | |
| 280 | 0.059 | |
| 281 | 0.011 | |
| 282 | 0.0028 | |
| 283 | 0.011 | |
| 284 | 0.005 | |
| 285 | 0.0026 | |
| 286 | | |
| 287 | 0.123 | |
| 288 | 0.014 | 0.04 |
| 289 | 0.0072 | 0.04 |
| 290 | 0.035 | 0.085 |
| 291 | 0.0039 | 0.0069 |
| 292 | 0.0049 | 0.0161 |
| 293 | 0.0046 | 0.016 |
| 294 | 0.0059 | 0.026 |
| 295 | 0.0068 | 0.0337 |
| 296 | 0.0055 | 0.014 |
| 297 | 0.0014 | 0.013 |
| 298 | 0.04 | 0.008 |
| 299 | 0.06 | 0.034 |
| 300 | 0.022 | 0.048 |
| 301 | 0.031 | 0.022 |
| 302 | 0.047 | 0.023 |
| 303 | 0.031 | 0.03 |
| 304 | 0.046 | 0.027 |
| 305 | 0.149 | 0.111 |
| 306 | 0.013 | 0.039 |
| 307 | 0.011 | 0.0088 |
| 308 | 0.011 | 0.008 |
| 309 | 0.011 | 0.012 |
| 310 | 0.005 | 0.013 |
| 311 | 0.0086 | 0.024 |
| 312 | 0.37 | 0.79 |
| 313 | 0.34 | 0.4 |
| 314 | 0.38 | 1.5 |
| 315 | 1.38 | |
| 316 | 0.036 | 0.059 |
| 317 | 0.012 | 0.021 |
| 318 | 0.0029 | 0.027 |
| 319 | 0.022 | 0.049 |
| 320 | 0.0036 | 0.011 |
| 321 | 0.007 | 0.011 |
| 322 | 0.015 | 0.05 |
| 323 | 0.0096 | 0.023 |
| 324 | 0.011 | 0.02 |

[1801]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 325 | 0.011 | 0.042 |
| 326 | 0.62 | |
| 327 | 0.63 | |
| 328 | 0.051 | |
| 329 | 0.5 | |
| 330 | 0.248 | |
| 331 | 0.39 | |
| 332 | 0.016 | |
| 333 | 0.3 | |
| 334 | 0.8 | |
| 335 | 1.63 | |
| 336 | 0.002 | |
| 337 | 0.022 | |
| 338 | 0.302 | |
| 339 | 0.3 | |
| 340 | 0.37 | |
| 341 | 0.021 | 0.016 |
| 342 | 0.087 | 0.077 |
| 343 | 0.044 | 0.028 |
| 344 | 0.016 | 0.01 |
| 345 | 0.021 | 0.015 |
| 346 | 0.054 | 0.016 |
| 347 | 0.027 | 0.027 |
| 348 | 0.017 | 0.012 |
| 349 | 0.144 | 0.34 |
| 350 | 0.074 | 0.102 |
| 351 | 0.08 | 0.176 |
| 352 | 0.146 | 0.053 |
| 353 | 0.09 | 0.103 |
| 354 | 0.58 | 0.83 |
| 355 | 0.177 | 0.275 |
| 356 | 0.36 | 0.37 |
| 357 | 0.294 | 0.314 |
| 358 | 0.47 | 0.59 |
| 359 | 0.071 | |
| 360 | 0.066 | |
| 361 | 0.044 | 0.058 |
| 362 | 0.162 | |
| 363 | 0.211 | |
| 364 | 0.258 | |
| 365 | 0.159 | |
| 366 | 0.33 | |
| 367 | 0.35 | |
| 368 | 0.284 | |
| 369 | 0.045 | 0.029 |
| 370 | 0.161 | |
| 371 | 0.123 | |
| 372 | 0.129 | |
| 373 | 0.045 | |
| 374 | 0.086 | |
| 375 | 0.04 | |
| 376 | 0.05 | |

[1802]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 377 | 0.073 | |
| 378 | 0.085 | |
| 379 | 0.011 | |
| 380 | 0.261 | |
| 381 | 2 | |
| 382 | 0.152 | |
| 383 | 0.062 | |
| 384 | 0.143 | |
| 385 | 0.216 | |
| 386 | 0.053 | |
| 387 | 0.227 | |
| 388 | 0.218 | |
| 389 | 0.166 | |
| 390 | 0.032 | |
| 391 | 0.184 | |
| 392 | 0.219 | |
| 393 | 0.3 | |
| 394 | 1.19 | |
| 395 | 0.3 | |
| 396 | 0.238 | |
| 397 | 0.34 | |
| 398 | 0.33 | |
| 399 | 0.057 | |
| 400 | 0.301 | |
| 401 | 0.17 | |
| 402 | 0.175 | |
| 403 | 0.35 | |
| 404 | 0.82 | |
| 405 | 0.75 | |
| 406 | 0.36 | |
| 407 | 0.035 | |
| 408 | 0.044 | |
| 409 | 0.281 | |
| 410 | 0.24 | |
| 411 | 0.43 | |
| 412 | 0.014 | |
| 413 | 0.033 | |
| 414 | 0.0026 | |
| 415 | 0.259 | |
| 416 | 0.271 | |
| 417 | 0.151 | |
| 418 | 0.112 | |
| 419 | 0.162 | |
| 420 | 0.08 | |
| 421 | 0.077 | |
| 422 | 0.069 | |
| 423 | 0.075 | |
| 424 | 0.072 | |
| 425 | 0.073 | |
| 426 | 0.115 | |
| 427 | 0.024 | |
| 428 | 0.059 | |

[1803]

| 실시예 번호 | Cdk 4 IC ₅₀ (μM) | Cdk 6 IC ₅₀ (μM) |
|--------|-----------------------------|-----------------------------|
| 429 | 0.092 | |
| 430 | 0.021 | |
| 431 | 0.012 | |
| 432 | 0.017 | |
| 433 | 0.02 | 0.08 |
| 434 | 0.013 | 0.019 |
| 435 | 0.042 | 0.092 |
| 436 | 0.013 | 0.0051 |
| 437 | 0.023 | 0.03 |
| 438 | 0.0042 | 0.012 |
| 439 | 0.0037 | 0.0057 |
| 440 | 0.0058 | 0.014 |
| 441 | 0.0017 | 0.0038 |
| 442 | 0.0015 | 0.013 |
| 443 | 0.0048 | 0.016 |
| 444 | 0.0019 | 0.011 |
| 445 | 0.0022 | 0.0063 |
| 446 | 0.0013 | 0.0048 |
| 447 | 0.0028 | 0.026 |
| 448 | 0.01 | 0.022 |
| 449 | 0.012 | 0.036 |
| 450 | 0.01 | 0.016 |
| 451 | 0.013 | 0.018 |
| 452 | 0.007 | 0.03 |
| 453 | 0.0046 | 0.013 |
| 454 | 0.0052 | 0.011 |
| 455 | 0.007 | 0.009 |
| 456 | 0.11 | 0.38 |
| 457 | 0.019 | 0.037 |
| 458 | 0.0048 | 0.0051 |
| 459 | 0.012 | 0.014 |
| 460 | 0.0045 | 0.012 |
| 461 | 0.189 | 0.119 |
| 462 | 0.34 | 0.35 |
| 463 | 0.015 | 0.018 |
| 464 | 0.002 | 0.0031 |
| 465 | 0.0041 | 0.012 |
| 466 | 0.0047 | 0.014 |
| 467 | 0.0072 | 0.021 |
| 468 | 0.0042 | 0.019 |
| 469 | 0.0057 | 0.02 |
| 470 | 0.011 | 0.038 |
| 471 | 0.0041 | 0.018 |
| 472 | 0.024 | 0.034 |
| 473 | 0.0097 | 0.028 |
| 474 | 0.005 | 0.012 |
| 475 | 0.0026 | 0.008 |
| 476 | 0.0017 | 0.026 |
| 477 | 0.002 | 0.0051 |
| 478 | 0.002 | 0.0057 |
| 479 | 0.008 | 0.017 |
| 480 | 0.0049 | 0.01 |
| 481 | 0.008 | 0.012 |

[1804]

[1805]

제제화

[1806]

또한, 본 발명에는 화학식 I 및 II의 활성 화합물을 1종 이상의 비-독성의 제약상 허용가능한 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제 (본원에서는 이것들을 통칭하여 "담체" 물질이라 지칭함), 및 원하는 경우에는 다른 활성 성분과 함께 포함하는 제약 조성물이 포함된다. 본 발명의 활성 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 투여 경로에 적합한 제약 조성물의 형태로, 의도한 치료에 효과적인 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 통상의 제약상 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 투여량 단위 제제로, 예를 들어 경구, 점막, 국소, 직장, 폐 (예컨대, 흡입 분무) 또는 비경구, 예컨대 혈관내, 정맥내, 복막내, 피하, 근육내, 흉골내 및 주입 기술로 투여될 수 있다.

[1807]

본 발명의 제약 활성 화합물은 제약 업계의 통상적인 방법에 따라 가공되어 환자, 예컨대 인간 및 다른 포유동물에게 투여하기 위한 약제를 생성할 수 있다.

[1808]

경구 투여의 경우, 제약 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐제, 현탁액제 또는 액제의 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여량 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여량 단위의 예는 정제 또는 캡슐제이다. 예를 들어, 이것들은 활성 성분을 약 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 500 mg의 양으로 함유할 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에게 적합한 1일 투여량은 환자의 상태 및 기타 인자에 따라 매우 광범위하게 달라질 수 있으나, 역시 통상적인 방법을 이용하여 결정할 수 있다.

- [1809] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여량 처방은, 대상체의 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라진다. 따라서, 투여량 처방은 광범위하게 달라질 수 있으나, 표준 방법을 이용하여 통상적으로 결정될 수 있다. 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 500 mg, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.01 내지 약 30 mg의 1일 투여량이 적절할 수 있다. 1일 투여량은 하루에 1회 내지 4회 투여될 수 있다.
- [1810] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 의도된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 보조제와 통상적으로 조합된다. 경구 투여되는 경우, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘 및 인산 및 황산의 나트륨염 및 칼슘염, 젤라틴, 아카시아 고무, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합될 수 있고, 이후에 편리한 투여를 위해 정제화되거나 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐제 또는 정제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액으로 제공될 수 있기 때문에 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [1811] 건선 및 다른 피부 상태의 경우, 본 발명의 화합물의 국소 제제를 적용 영역에 1일 2회 내지 4회 적용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [1812] 국소 투여에 적합한 제제는 피부를 통한 침투에 적합한 액체 또는 반-액체 제제 (예를 들어, 도포제, 로션제, 연고제, 크림제 또는 페이스트제), 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기 적합한 점적제를 포함한다. 본 발명의 화합물의 활성 성분의 적합한 국소 투여량은 0.1 mg 내지 150 mg으로 1일 1회 내지 4회, 바람직하게는 1회 또는 2회 투여된다. 국소 투여의 경우, 활성 성분은 제제의 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 1 중량% 내지 2 중량%로 포함될 수 있으나, 제제의 최대 10% w/w, 바람직하게는 5% w/w 이하, 더욱 바람직하게는 0.1% 내지 1%로 포함될 수 있다.
- [1813] 연고제로 제제화되는 경우, 활성 성분은 과라핀 또는 수산화성 연고 기제와 함께 사용될 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 수중유 크림 기제를 사용하여 크림제로 제제화될 수 있다. 원한다면, 크림 기제의 수성 상은 예를 들어 30% w/w 이상의 다가 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 이것들의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 적용 영역을 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 DMSO 및 관련 유사체를 포함한다.
- [1814] 본 발명의 화합물은 또한 경피 장치로 투여될 수도 있다. 바람직하게는, 경피 투여는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스의 패치를 사용하여 수행될 수 있다. 어떠한 경우라도, 활성제는 저장소 또는 미세캡슐로부터 막을 통해 수용자의 피부 또는 점막과 접촉되어 있는 활성제 투과가능한 접촉제로 계속 전달된다. 활성제가 피부를 통해 흡수되는 경우, 활성제는 수용자에게 제어되는 소정의 유속으로 투여된다. 미세캡슐의 경우에는 캡슐화제가 막으로 기능할 수도 있다.
- [1815] 본 발명의 에멀전의 유성 상은 공지의 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상기한 상은 유화제만을 포함할 수도 있지만, 1종 이상의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방과 오일 둘다와의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 유화제가 안정화제로 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한, 오일과 지방을 둘다 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 유화제(들)은 안정화제(들)의 존재 또는 부재하에 소위 유화 왁스를 구성하고, 상기 왁스는 오일 및 지방과 함께 소위 유화 연고 기제를 구성하며, 이는 크림 제제의 유성 분산된 상을 형성한다. 본 발명의 제제에 사용하기 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트 (단독 또는 왁스와 함께) 또는 당업계에 공지된 다른 물질을 포함한다.
- [1816] 제제화에 적합한 오일 또는 지방의 선택은, 제약 에멀전 제제에 사용될 수 있는 대부분의 오일 중 활성 화합물의 용해도가 매우 낮기 때문에 원하는 미용 특성을 달성하는지의 여부를 기초로 한다. 따라서, 크림제는 바람직하게는 튜브 또는 다른 용기로부터 누출되지 않도록 하기에 적합한 점조도를 갖는, 미끈거리지 않고 착색되지 않으며 세척될 수 있는 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄, 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예컨대 디-이소아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 데실 올레에이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 또는 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있다. 이것들은 요구되는 성질에 따라 단독으로 사용될 수도 있고 조합되어 사용될 수도 있다. 별법으로, 고융점 지질, 예컨대 백색 연질 파라핀 및/또는 액상 파라핀 또는 다른 광유가 사용

될 수 있다.

- [1817] 또한, 안구에 국소 투여하기에 적합한 제제는 활성 성분이 적합한 담체, 특히 활성 성분을 위한 수성 용매 중에 용해 또는 현탁된 점안제를 포함한다. 활성 성분은 바람직하게는 이러한 제제 내에 0.5 내지 20% w/w, 유리하게는 0.5 내지 10% w/w, 특히 약 1.5% w/w의 농도로 존재한다.
- [1818] 비경구 투여용 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액제 또는 현탁액제의 형태일 수 있다. 이러한 용액제 및 현탁액제는 멸균 분말 또는 과립으로부터 경구 투여용 제제에 사용되는 것으로 언급된 1종 이상의 담체 또는 희석제를 사용하거나 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 낙화생유, 호마유, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 고무 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 보조제 및 투여 방식이 제약 업계에 널리 잘 알려져 있다. 또한, 활성 성분은 염수, 텍스트로스 또는 물을 비롯한 적합한 담체와의 조성물로서, 또는 시클로렉스트린 (즉, 캡티졸(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀(micell) 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수도 있다.
- [1819] 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액제 또는 현탁액제, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매로는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 자극이 적은 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사가 가능한 제제에 사용될 수 있다.
- [1820] 폐 투여의 경우, 제약 조성물은 에어로졸의 형태로 또는 건조 분말 에어로졸을 포함하는 흡입기로 투여될 수 있다.
- [1821] 약물의 직장 투여용 좌제는 약물을 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜 (통상의 온도에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장 내에서 용융되어 약물을 방출함)과 혼합하여 제조될 수 있다.
- [1822] 제약 조성물은 멸균과 같은 통상적인 제약 작업을 적용할 수 있고/거나, 통상적인 보조제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 또한 장용성 코팅으로 제조될 수도 있다. 이러한 조성물은 또한 보조제, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.
- [1823] 상기 내용은 본 발명을 단지 예시하기 위한 것에 불과하며, 본 발명을 본원에 개시된 화합물로 제한하지 않는다. 당업자에게 명백한 변형 및 변화는 첨부된 특허청구범위에서 정의된 본 발명의 범위 및 특징에 포함된다.
- [1824] 상기 기재로부터, 당업자는 본 발명의 본질적 특징을 쉽게 파악할 수 있을 것이며, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고도 다양한 용도 및 상태에 적합하도록 본 발명에 다양한 변화 및 변형을 가할 수 있다.
- [1825] 본 발명의 화합물을 본 발명에 따라 투여하는 경우에 허용가능하지 않은 독성 효과는 예상되지 않는다.
- [1826] 언급된 모든 참조문헌, 특허, 출원 및 공개공보는 이것들이 본원에 기재된 것과 마찬가지로 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.