



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월15일

(11) 등록번호 10-1978899

(24) 등록일자 2019년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4375 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7014472

(22) 출원일자(국제) 2015년10월27일

심사청구일자 2017년05월26일

(85) 번역문제출일자 2017년05월26일

(65) 공개번호 10-2017-0072943

(43) 공개일자 2017년06월27일

(86) 국제출원번호 PCT/KR2015/011386

(87) 국제공개번호 WO 2016/068580

국제공개일자 2016년05월06일

(30) 우선권주장
62/069,915 2014년10월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
WO2014087165 A1*
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 성선영

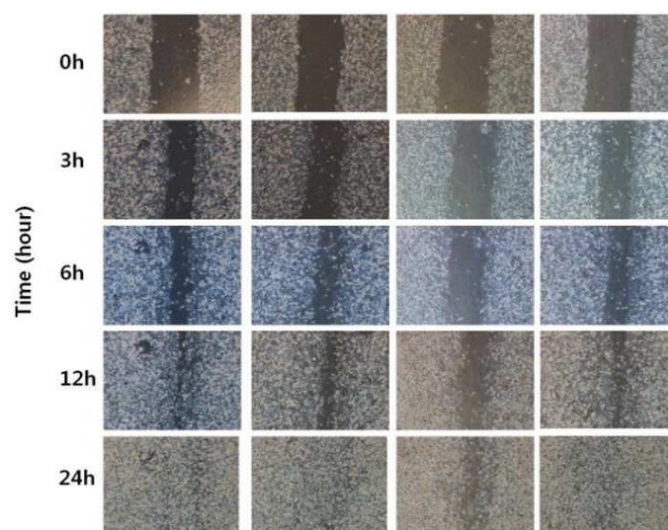
(54) 발명의 명칭 히스톤 라이신 탈메틸화 촉매 활성을 조절하기 위한 신규 피리도피리미딘은 화합물

(57) 요약

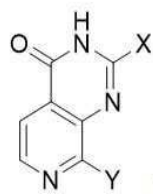
본 발명은 히스톤 라이신 탈메틸화 효소 (KDM)의 활성을 조절할 수 있는 화학식 I의 화합물, 이의 약학 적 화합물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 상기 화합물의 치료제로서의 용도를 제공한다. 화학식 I의 화합물은 현저한 효능을 갖는 KDM 억제제로서 작용하여, 암 및 KDM 조절 장애와 관련된 임의의 다른 질병의 약학적 중재

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



(pharmaceutical intervention)를 위한 잠재력을 갖는다.



<구조식(I)>

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

(72) 발명자

윤태영

서울특별시 서초구 서초중앙로6길 26-8

양승민

경기도 용인시 기흥구 구갈로 115-16, 202동 1102호

김해선

경기도 용인시 수지구 신봉3로 11번길 10-7, 208동 1202호

김준규

서울특별시 송파구 토성로 38-6, 106동 1601호

(56) 선행기술조사문헌

W02007117161 A1*

CN103694255 A*

W02000064424 A1*

W02013012915 A1*

Chemical Abstract compound STN express*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 그의 입체 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

<화학식 (I)>



상기 화학식에서,

X는 수소, 벤조퓨란일, 디하이드로벤조퓨란일, 크로만일, 디하이드로인덴일, 테트라하이드로나프탈렌일, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NH}-\text{R}^2$ 또는 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{O}-\text{R}^2$ 이고, 상기 벤조퓨란일은 피페리디노에틸아미노카르보닐 또는 메톡시카르보닐에 의해서 선택적으로 치환될 수 있으며,

Y는 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{A}-\text{Z}$ 이며;

A는 단일결합, C_{1-8} 알킬렌, $-\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬렌은 하나 이상의 C_{1-4} 알킬에 의해서 선택적으로 치환될 수 있으며;

Z는 수소, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, C_{5-7} 사이클로알킬, 페닐, 페닐- C_{1-4} 알킬, N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4-6원 헤테로사이클릴 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 페닐은 하나 이상의 R^3 에 의해서 선택적으로 치환될 수 있으며;

R^1 는 수소, C_{1-6} 알킬, 및 벤질로 이루어지는 군에서 선택되며;

R^2 는 페닐, 벤질, 및 1 내지 2 개의 N 원자를 갖는 5-6원 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 페닐, 벤질 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{4-7} 사이클로알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, 및 $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- R^4 로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며,

R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 옥소, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 및 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 로 이루어지는 군에서 선택되고;

R^4 또는 R^5 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4-10원 헤테로사이클릴 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4-10원 헤테로사이클릴- C_{1-4} 알킬, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4-10원 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬, 및 벤질로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 벤질은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^1 에 의해서 치환되거나, 또는 치환기 R^4 및 R^5 가 하나 이상의 R^1 에

의해 치환될 수 있는, 질소-함유 4-10원 헤테로사이클릴을 형성한다.

청구항 2

삭제

청구항 3

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 그의 입체 이성질체 또는 그의 약학 적으로 허용 가능한 염:

<화학식 (I)>



상기 화학식에서,

X는 수소, 벤조퓨란일, 디하이드로벤조퓨란일, 크로만일, 디하이드로인덴일, 테트라하이드로나프탈렌일, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NH}-\text{R}^2$ 또는 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{O}-\text{R}^2$ 이고, 상기 벤조퓨란일은 피페리디노에틸아미노카르보닐 또는 메톡시카르보닐에 의해서 선택적으로 치환될 수 있으며;

Y는 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{A}-\text{Z}-$ 이며;

A는 단일결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 이며, 상기 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌은 CH_3 에 의해서 선택적으로 치환될 수 있으며;

Z는 수소, 아미노, 벤질, 피리딘, 사이클로헥실, 디에틸아미노, 아제티딘, 피롤리딘, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 피라졸, 이미다졸, 피페리딘, 피페라진, 피리미딘, 피라진, 모르폴린, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 디하이드로피롤로피리딘 또는 피페리딘일메틸이며, 상기 하나 이상의 치환기는 독립적으로 옥소, Cl, CH_3 , 에틸, 이소프로필, 부틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, 사이클로프로필, 벤질, 메틸피페리딘, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 디에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노, 페틸피로리디닐메틸, 피페리딘, 벤질피롤리딘 및 피롤리디닐 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸아미노에틸에 의해서 치환될 수 있으며;

R^1 는 수소 또는 메틸;

R^2 는 페닐, 상기 페닐은 플루오로, 클로로, 시아노, 니트로, 메틸, 에틸, 부틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 메톡시에틸, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, 피리딘, 페녹시, 벤조일, 페닐, 프로폭시피페리딘일메틸, 메톡시카르보닐, 메틸로 선택적으로 치환가능한 벤질, 프로폭시피페리디노메틸, 테트라하이드로피란일, 벤질, 테트라하이드로피란메틸 또는 모르폴리노에틸로 선택적으로 치환 가능한 아미노메틸, 피페리디노에틸, 하이드록시에틸피페리디노메틸, 메톡시에틸피페리디노메틸, 메틸피페리디노메틸, 벤질피페리디노메틸, 모르폴리노에틸, 벤질, 사이클로헥실메틸, 피리디노메틸, 디메틸아미노프로필, 사이클로펜틸, 아세틸피페리디노메틸, 피페리디노메틸, 아미노사이클로헥실, 테트라하이드로피라노메틸 또는 피페리디노에틸로 선택적으로 치환 가능한 아미노카르보닐, 피롤리디노카르보닐, 벤질 또는 프로폭시로 선택적으로 치환 가능한 피페리디노카르보닐, 피페라지노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리노에틸아미노카르보닐, 페녹시, 메톡시, 벤조일 또는 페닐로 선택적으로 치환 가능한 벤질옥시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; 메틸 또는 벤질로 선택적으로 치환 가능한 피페리딘; 플루오로, 브로모 또는 메틸로 선택적으로 치환 가능한 피리딘; 브로모로 선택적으로 치환 가능한 피라진; 인덴; 또는 클로로로 선택적으로 치환될 수 있는 벤질이다.

청구항 4

하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물, 그의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

- 8-((벤질아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((사이클로헥실메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((4-(디에틸아미노)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((5-(디에틸아미노)펜탄-2-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((3-(2-옥소폴리딘-1-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((아제티딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-8-(((피롤리딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-(피페리딘-4-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1'-메틸-[1,4'-bi 피페리딘]-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-브로모페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-4-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2,3-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2,4-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

2-((2,5-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2-브로모페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((o-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((m-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((p-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(페녹시메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((2,4-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3,5-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴,
 4-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴,
 2-((2-클로로-5-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((5-브로모피라진-2-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-클로로-3-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-에틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3,4-디메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-클로로-2-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 3-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴,
 2-(((2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-사이클로펜틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-에틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((4-(피롤리딘-1-일)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-((아제티딘-3-일메틸)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-
 온,
 (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-((((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피
 리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피
 리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드퓨란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 8-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((5-메틸피라진-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-
 4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((모르폴린-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-이소프로필피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리
 미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-사이클로펜틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피
 리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피리딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((퓨란-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 5-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미
 노)메틸)-N,N-디메틸퓨란-2-카르복사미드,

- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(티오펜-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-메틸이속사졸-5-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((옥사졸-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리미딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((티오펜-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-(5-옥소-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- (R)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- (S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-사이클로펜틸-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-사이클로펜틸-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-(크로만-2-일)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-(크로만-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
- 2-(2,3-디하이드로-1H-인텐-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-

4(3H)-온,
 2-((벤질옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((벤질옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-((벤질옥시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((벤질옥시)메틸)-8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((S)-피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 (S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드,
 N-부틸-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-에틸아세트아미드,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,
 2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드,
 (R)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-

-d]피리미딘-4(3H)-온,

(S)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

(R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드,

(S)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드,

N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)아세트아미드,

2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(트랜스-5-(피롤리딘-1-일)테트라하이드퓨란-2-일)아세트아미드,

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-모르폴리노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온,

(R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드,

N-((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드, 및

N-((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)피페리딘-3-카르복사미드.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 포함하는 암의 치료용 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 암이 전립선 암, 폐암, 유방암, 위암, 자궁 경부암, 흑색 종, 신장 세포 암종 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 히스톤 라이신 탈메틸화효소 (KDM)의 활성을 조절할 수 있는 화합물, 이의 약제학적 조성물, 상기 화합물을 제조하는 방법 및 상기 화합물을 의약으로 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 뉴클레오솜(nucleosome)은 진핵 세포의 세포 내부에서 매우 복잡한 염색질 구조를 형성하는 기본 단위이다. 뉴클레오솜에서, 게놈 DNA는 H2A, H2B, H3 및 H4의 4 가지 상이한 코어 히스톤 서브 유닛의 2개 복사본(two copies)으로 구성된 히스톤 팔량체 주위를 감싸고 있다. 게놈 DNA 서열의 돌연변이는 생명의 항상성을 유지하는데 필요한 필수 단백질의 비정상적인 발현을 일으켜 선천성 결함, 당뇨병, 신경 장애 및 암과 같은 심각한 질병을 일으킬 수 있다. 그러나 지난 수십 년 동안 서열의 변경이 없더라도 단백질의 생산과 생물학적 기능은 게놈 DNA와 히스톤에서 새로운 용어인 "후성적(epigenetic)"변화에 의해 교란될 수 있다. DNA 메틸화와 히스톤의 번역후 변이(histone post-translational modification)은 대부분의 생물체에서 흔히 발생하는 두 가지 후성 유전적 현상이다. 인간에서는 CpG 디 뉴클레오타이드 내의 약 70 %의 시토신이 보통 메틸화되고 히스톤의 N-말단 꼬리는 메틸화, 아세틸화, 인산화, 유비퀴틴화 및 수모화(sumoylation)을 포함한 여러 가지 공유 결합 변형을 받기 쉽다 (Shilatifard, A. Annu. Rev. Biochem. (2006) 75, 243-269). 히스톤의 특정 라이신 잔기에서, 1 개, 2 개 또는 3 개의 메틸기가, 히스톤 메틸 전이 효소 (histone methyltransferases, HMT) 및 히스톤 탈메틸화 효소 (histone demethylases, KDM)의 두 가지 별개 효소에 의해 각각 첨가되거나 제거될 수 있다. 이러한 메틸화 상태는 상황에 따라 유전자 발현을 조절하는 데 필수적인 역할을 한다. 예를 들어, 히스톤 H3의 4, 36 또는 79 위치의 라이신의 디/트리 메틸화는 일반적으로 유전자 발현에 대한 활성 표지로 작용한다. 이와 대조적으로, 히스톤 H3의 9 및 27에 위치하는 라이신의 디/트리 메틸화는 인접한 염색체의 3차원 구조 (이색질 염색체, heterochromatin)와 연결되어 유전자 발현을 억제한다(Martin, C. & Zhang, Y. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2005) 6, 838-849).

[0003] 포유동물에는 30 개가 넘는 KDM이 발견되었고 KDM은 히스톤 꼬리에서 메틸기를 제거하는 기본 메커니즘을 기반으로 두 패밀리로 분류할 수 있다; LSD1 (라이신 특이적 탈메틸화 효소, lysine specific demethylase 1) 및 JmjC-함유 KDMs. LSD1. 2004 년에 발견된 최초의 히스톤 탈메틸화 효소는 플라빈을 보조 인자로 사용하여 H3K4와 H3K9에서 모노-메틸과 디-메틸 표지를 제거한다. 기질에서 양성자화된 아민은 탈메틸화 경로에 필요하므로 LSD1는 트리-메틸화 라이신에는 작용할 수 없다. 그러므로 트리-메틸 표지를 제거할 수 있는 다른 종류의 KDMs의 존재는 나중에 촉매적 JmjC-도메인 함유 단백질로서 예측 및 확인되었다. LSD1과 비교하여 JmjC-도메인 함유 단백질은 보조 인자로서 Fe (II)와 α -케토글루타레이트 (α -KG)를 이용하는 KDM2, KDM3, KDM4, KDM5, KDM6 및 PHF2/8 포함하여 훨씬 더 다양한 서브 패밀리들을 포함하고 있다 (Spannhoff, A. et al. ChemMedChem (2009) 4, 1568-1582).

[0004] 많은 연구에서 KDM이 가장 치명적인 인간 질병 중 하나인 암의 병인과 관련되어 있음을 보여주었다 (Cloos, PA 등, Genes Dev. (2008) 22, 1115-1140). LSD1은 가장 치명적인 인간의 질병 중 하나인, 다음과 같은 다양한 유형의 암세포에서 과발현된다 (Cloos, P. A. et al. Genes Dev.(2008) 22, 1115-1140). 전립선, 폐 및 유방암에서 LSD1은 전구 생존 유전자(pro-survival gene) 및 p53과 같은 종양 억제 유전자(tumor suppressor gene)의 발현을 조절함으로써 세포의 발암성을 향상시킬 수 있다(Scoumanne, A. & Chen X. J. Biol. Chem. (2007) 282, 15471-15475).

[0005] 작은 헤어핀 RNA (shRNA)가 매개된 KDM2B (FBXL10으로도 알려짐)의 고갈은, KDM2B가 과발현되는 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주의 성장을 약화시켰다 (He, J. et al. Blood (2011) 117, 3869-3880). Polycomb 표적 유전자 발현의 변화는 KDM2B가 발현을 조절한다는 최근의 발견에 기초하여 항증식 효과(anti-proliferative effect)를 설명할 수 있다 (Tzatsos, A. et al. J. Clin. Invest. (2013) 123, 727-739).

[0006] 초기에는 추정 암유전자(oncogene) GASC1 (gene amplified in squamous cell carcinoma 1)로 밝혀졌으며,

H3K36뿐만 아니라 H3K9 에서 디-메틸 및 트리-메틸 표지를 제거하는 KDM4C는, 유방암과 전립선 암에서 유전적으로 증폭되어 이들 악성 세포들의 성장에 필요하다 (Liu, G. et al. Oncogene (2009) 28, 4491-4500; Wissmann, M. et al. NatureCell Biol. (2007) 9, 347-353).

- [0007] 사람에서 KDM5/JARID1 패밀리 (Jumonji AT-rich interactive domain 1) 는, JmjN 도메인, ARID DNA 결합 도메인, 징크 핑거 및 2 내지 3의 PHD (plant homeodomain) 핑거를 포함하는 고도로 보존된 구조 모티프를 공유하는 KDM5A / RBP2, KDM5B / PLU-1, KDM5C / SMCX 및 KDM5D / SMCY를 포함한다. 상기 서브패밀리 구성원은 암의 병원성에 관여하는 것으로 알려져 있다.
- [0008] KDM5A의 과발현이 위암 및 자궁 경부암에서 종종 발견되며(Zeng, J. et al. Gastroenterology (2010), 138, 981-992; Hidalgo, A. et al. BMC Cancer (2005) 5, 77), KDM5B는 유방암, 전립선암, 폐암 및 흑색종과 같은 몇 가지 악성 종양에서 상향 조절된다(up-regulation) (Lu, P. J. et al. J. Biol. Chem. (1999) 274, 15633-15645; Xiang, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2007) 104, 19226-19231; Hayami, S. et al. Mol. Cancer (2010) 9, 59; zur Hausen, H. Virillogy (2009) 384, 260-265). 암에서 후천적으로 얻어진 약물 내성은 종종 종양 세포를 개질할 수 있는 암 줄기세포의 존재와 관련이 있다. 최근 연구들은 약물 내성 폐암 세포 및 흑색종 세포에서 RNA 간섭에 의한 KDM5A 또는 KDM5B 효소 기능의 파괴가, 암 줄기세포 유사 성질 및 약물 감수성을 감소시킴으로써 이들 세포에 항 증식 효과를 나타냄을 입증했다 (Sharma, S. et al. Cell (2010) 141, 69-80; Roesch, A. et al. Cancer Cell (2013) 23, 811-825).
- [0009] KDM5C는 정신 지체(mental retardation) 및 일부 형태의 암과 관련이 있다. 명확한 신장세포암 (ccRCC)에 대한 유전자 발현 분석 결과, ccRCC 종양의 3 %에서 KDM5C의 절단 돌연변이(truncation mutation)가 발견되었으며 돌연변이의 대부분은 VHL (Von Hippel-Lindau tumor suppressor)돌연변이와 함께 발생했다 (Dalglish, G. L. et al. Nature (2010) 463, 360-363).
- [0010] KDM5D와 암 사이의 직접적인 연관성은 아직 알려지지 않았지만, 한 연구에 따르면, 전립선 암 발병 사례의 52 %가 KDM5D 유전자의 결실을 포함하고 있어. 이는 KDM5D와 상기 질병과 관련성을 암시하는 것이다 (Perinchery, G. et al. J. Urol. (2000) 163, 1339-1342).
- [0011] KDM5A 및 KDM5B와 유사하게, H3K9me1 / 2 및 H4K20me1에서 효소 적으로 활성인 KDM7B (PHF8로도 알려짐)는, 급성 전 골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia)에서 항암 약물 (레티노산) 반응을 조절하는 것으로 나타났다 (Arteaga, M. F. et al. Cancer Cell (2013) 23, 376-389).
- [0012] 종합해보면, KDM의 조절 완화(deregulation)는 암의 개시, 유지, 진행 및 기타 암의 다른 병인 발생에 관여하며, 이는 KDM이 상기 질병의 저해를 위해 매우 유망한 치료 표적임을 시사한다. 본 발명은 현저한 KDM 억제 효능을 갖는 화합물에 관한 것이며, 이에 따라 암 및 KDM 조절 장애와 관련된 임의의 다른 질병의 약제학적 저해를 위한 뛰어난 잠재력을 갖는다.
- [0013] 아미노피리딘 스캐폴드를 함유하는 몇몇 키나아제 저해 화합물은 US2002 / 7361662B2호 공보에 이미 기재되어 있지만, 이들은 본 발명의 스캐폴드와는 상이한 부분기(moiety)을 가진다. 현재까지, 상기 종류의 화합물은 인간의 항암 요법에 대해 승인되지 않았다. 몇몇 KDM 억제성 화합물은 WO 2014/055634, US 2014/0371214, WO 2014/053491, WO 2014/139326, WO 2014/151106, WO 2014/164708 및 WO 2015/035062 공보에 기재되어 있으며, 이들 기재 화합물은 본 발명의 화합물과 화학적 및 구조적으로 상이한 화합물이다.

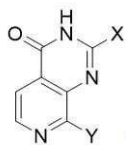
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 목적은 히스톤 라이신 탈메틸화 효소 (KDM)의 활성을 조절할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 또 다른 목적은 약물과 같은 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 따라서, 본 발명의 제 1 양태는 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



화학식 (I)

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

여기서,

X는 수소, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{NH}-\text{R}^2$ 및 $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{O}-\text{R}^2$ 로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R^3 로 치환될 수 있으며;

Y는 없거나 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{A}-\text{Z}-$ 이고;

A는 C_{1-8} 알킬렌, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬렌, 헤테로사이클릴렌, $-\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{CH}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})-$ 로 이루어지는 군에서 선택되며, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌 및 헤테로사이클릴렌은 선택적으로 하나 이상의 R^4 로 치환될 수 있으며;

Z는 수소, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴은 선택적으로 하나 이상의 R^3 로 치환될 수 있으며;

R^1 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴알킬 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 헤테로사이클릴은 할로젠 및 C_{1-8} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있으며;

R^2 는 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 아릴, 아릴알킬 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{SO}_3$, $-\text{SO}_2(\text{R}^4)$, $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, C_{1-8} 알콕시 C_{1-8} 알킬, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- R^4 , $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 및 $-\text{C}_{1-8}$ 알킬- NR^4R^5 로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있으며;

R^3 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 옥소, $\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{SO}_2(\text{R}^4)$ 및 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 이루어지는 군에서 선택되거나; 또는 인접한 두 개의 치환기가 아릴고리 또는 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있으며, 이 경우 하나 이상의 R^4 로 치환될 수 있다.

R^4 또는 R^5 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-10} 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아릴알킬로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아릴알킬은 각각 독립적으로 하나 이상의 R^1 에 의해서 치환되거나; 또는 치환기 R^4 및 R^5 는, 하나 이상의 R^1 에 의해서 치환될 수 있는 질소-함유 헤테로사이클릴기를 형성한다.

본 명세서에서, 용어 '할로젠'은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도일 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 '알킬(alkyl)'은 달리 언급하지 않는 한, 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 나타낸다. C_{1-8} 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소 프로필, 부틸, 이소 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함한

다.

- [0030] 본 명세서에서 사용된 용어 '알콕시(alkoxy)'는 달리 언급하지 않는 한 상기 정의된 알킬기를 갖는 알킬-산소 라디칼을 포함한다. C_{1-8} 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 등을 포함한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용된 용어 '헤테로사이클(heterocycle)' 또는 '헤테로사이클릭(heterocyclic)'은 달리 언급되지 않는 한, N, O 및 S로 구성된 그룹으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 4 내지 13원 비방향족 화합물을 지칭한다.
- [0032] 본원에서 사용된 용어 '헤테로아릴(heteroaryl)'은 달리 언급되지 않는 한, N, O 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 4 내지 13 원 헤테로 방향족 화합물을 나타낸다.
- [0033] 본 명세서에서, 용어 '아릴(aryl)'은 달리 언급되지 않는 한, C_{6-12} 방향족 화합물(aromatic compound)을 나타낸다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, X는 수소, C_{3-8} 사이클로알킬, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10 원 헤테로시클릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10 원 헤테로사이클릴, 페닐, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10 원 헤테로아릴, $-CH(R^1)NH-R^2$ 및 $-CH(R^1)O-R^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 헤테로시클릴은 R^3 로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 바람직한 일예에서, A는 단일결합, C_{1-8} 알킬렌, C_{2-8} 알케닐렌, C_{2-8} 알키닐렌, C_{3-10} 사이클로알킬렌, 헤테로사이클릴렌, $-C(=O)-$ 및 $-CH(R^3)C(=O)-$ 로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 사이클로알킬렌 및 헤테로사이클릴렌은 하나 이상의 R^4 에 의해 선택적으로 치환될 수 있다;
- [0036] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, Z는 수소, $-N(R^4)(R^5)$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 페닐, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로사이클릴, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 및 아릴은 독립적으로 하나 이상의 R^3 에 의해 치환될 수 있으며;
- [0037] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, R^1 은 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 아미노알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 벤질일, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4-10원 헤테로아릴알킬, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로아릴알킬 및 헤테로사이클릴은 할로젠 및 C_{1-6} 알킬로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며;
- [0038] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, R^2 는 페닐, 벤질 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로아릴로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 페닐, 벤질 및 헤테로아릴은 수소, 할로젠, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C(=O)-O(R^4)$, $-C(=O)-N(R^4)(R^5)$, $-O(R^4)$, $-OCF_3$, $-S(R^4)$, $-SO_3$, $-SO_2(R^4)$, $-N(R^4)(R^5)$, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- $C(=O)R^4$, $-C(=O)R^4$, $-C_{1-6}$ 알킬- R^4 , $-NH-C(=O)R^4$ 및 $-C_{1-6}$ 알킬- NR^4R^5 로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0039] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, R^3 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, 옥소, $C(=O)-O(R^4)$, $-C(=O)-N(R^4)(R^5)-O(R^4)$, $-S(R^4)$, $-SO_2(R^4)$ 및 $-N(R^4)(R^5)$ 로 이루어지는 군에서 선택되며; 또는 인접한 두 개의 치환기가 페닐 또는 4-10원 헤테로아릴 고리를 형성할 수 있

으며, 상기 고리는 하나 이상의 R^4 에 의해 치환될 수 있으며,

[0040] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, R^4 또는 R^5 는 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 아미노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{1-4} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{3-8} 사이클로알킬, C_{3-8} 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로사이클릴, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로사이클릴 C_{1-4} 알킬, N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 갖는 4 내지 10원 헤테로아릴알킬 C_{1-4} 알킬, 및 벤질로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴알킬 및 아릴알킬은 독립적으로 하나 이상의 R^1 에 의해서 선택적으로 치환되거나; 또는 치환기 R^4 및 R^5 는 4 내지 10원 N-함유 헤테로사이클릴를 형성하며, 상기 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^1 에 의해서 치환된다.

[0041] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, X는 수소, 사이클로펜틸, 테트라하이드퓨란, 벤조퓨란, 디하이드로벤조퓨란, 크로만, 디하이드로인덴, 테트라하이드로나프탈렌, $-CH(R^1)NH-R^2$ 또는 $CH(R^1)O-R^2$ 이고, 상기 벤조퓨란은 피페리디노에틸아미노카르보닐 또는 메톡시카르보닐에 의해서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0042] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, A는 단일결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, $-C(=O)-$ 또는 $-CH_2C(=O)-$ 이고, 상기 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌은 CH_3 에 의해서 선택적으로 치환될 수 있다.

[0043] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, Z는 수소, 아미노, 벤질, 피리딘, 사이클로헥실, 디에틸아미노, 아제티딘, 피롤리딘, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸(isoxazole), 피라졸, 이미다졸, 피페리딘, 피페라진, 피리미딘, 피라진, 모르폴린, 테트라하이드퓨란, 테트라하이드로피란, 디하이드로피롤로피리딘, 또는 피페리디닐메틸이며, 상기 치환기는 옥소, Cl, CH_3 , 에틸, 이소프로필, 부틸, 하이드록시에틸, 메톡시에틸, cyclo프로필, 벤질, 메틸피페리딘, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, 디에틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노, 메틸피리디닐메틸, 피페리딘, 벤질피롤리딘, 피롤리디닐테트라하이드퓨란 및 디메틸아미노에틸로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상으로 치환될 수 있으며;

[0044] 본 발명의 보다 바람직한 실시예에서, R^1 는 수소 또는 메틸이다.

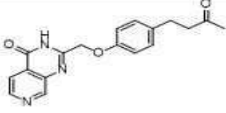
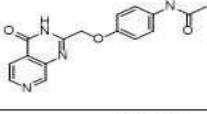
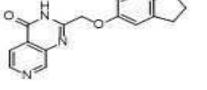
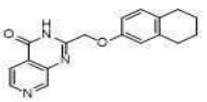
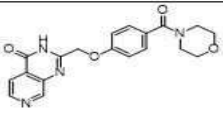
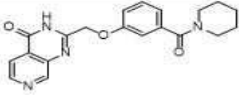
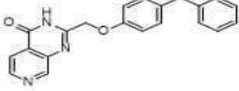
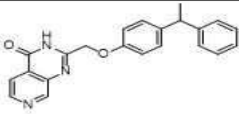
[0045] 본 발명의 바람직한 실시 양태에서, R^2 는 R^2 는 페닐, 상기 페닐은 플루오로, 클로로, 시아노, 니트로, 메틸, 에틸, 부틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 메톡시에틸, $-C(=O)-CH_3$, $-(CH_2)_2-C(=O)-CH_3$, $-NH-C(=O)-CH_3$, 피리딘, 페녹시, 벤조일, 페닐, 프로콕시피페리딘일메틸, 메톡시카르보닐, 메틸로 선택적으로 치환가능한 벤질, 프로콕시피페리디노메틸, 테트라하이드로피란일, 벤질, 테트라하이드로피란메틸 또는 모르폴리노에틸로 선택적으로 치환 가능한 아미노메틸, 피페리디노에틸, 하이드록시에틸피페리디노메틸, 메톡시에틸피페리디노메틸, 메틸피페리디노메틸, 벤질피페리디노메틸, 모르폴리노에틸, 벤질, 사이클로헥실메틸, 피리디노메틸, 디메틸아미노프로필, 사이클로펜틸, 아세틸피페리디노메틸, 피페리디노메틸, 아미노사이클로헥실, 테트라하이드로피라노메틸 또는 피페리디노에틸로 선택적으로 치환 가능한 아미노카르보닐, 피롤리디노카르보닐, 벤질 또는 프로콕시 로 선택적으로 치환 가능한 피페리디노카르보닐, 피페라지노카르보닐, 모르폴리노카르보닐, 모르폴리노에틸아미노카르보닐, 페녹시, 메톡시, 벤조일 또는 페닐로 선택적으로 치환 가능한 벤질옥시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; 메틸 또는 벤질로 선택적으로 치환 가능한 피페리딘; 플루오로, 브로모 또는 메틸로 선택적으로 치환 가능한 피리딘; 브로모로 선택적으로 치환 가능한 피라진; 인덴; 또는 클로로로 선택적으로 치환될 수 있는 벤질이다.

[0046] 본 발명의 더욱 바람직한 양태에서, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

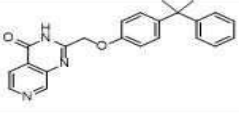
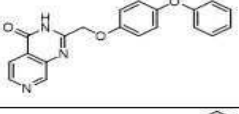
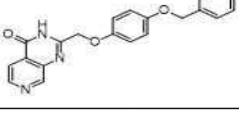
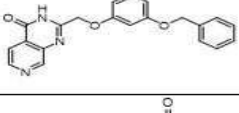
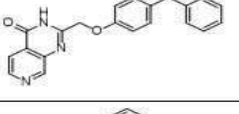
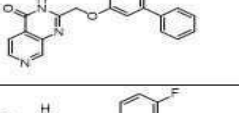
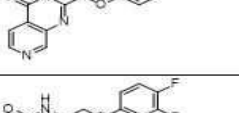
[0047] [표 1]

No.	화학식	화합물 명칭
1		2-((p-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
2		2-((4-부틸페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
3		2-((4-(tert-부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
4		2-((4-(sec-부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
5		2-((4-사이클로펜틸페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
6		2-((4-사이클로헥실페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
7		2-((4-(2-메톡시에틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
8		2-((4-acetyl 페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

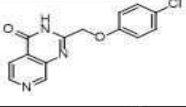
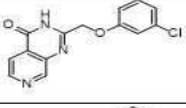
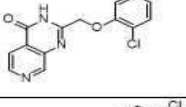
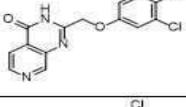
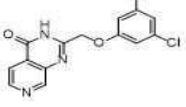
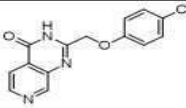
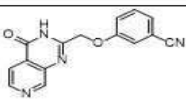
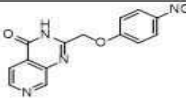
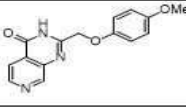
[0048]

9		2-((4-(3- 옥소부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
10		N-(4-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)페닐)아세트아미드
11		2-(((2,3-디하이드로-1H-인덴-5- 일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘- 4(3H)-온
12		2-(((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2- 일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘- 4(3H)-온
13		2-((4-(모르폴린-4- 카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
14		2-((3-(피페리딘-1- 카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
15		2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
16		2-((4-(1- 페닐에틸)페녹시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온

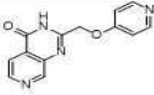
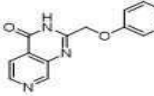
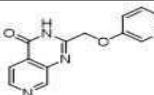
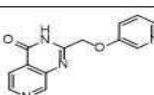
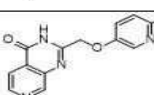
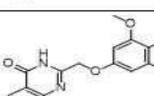
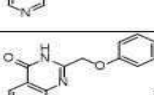
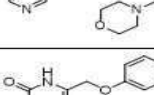
[0049]

17		2-((4-(2-페닐 프로판-2-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
18		2-((4-페녹시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
19		2-((4-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
20		2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
21		2-((4-벤조일페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
22		2-((1,1'-바이페닐)-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
23		2-((4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
24		2-((3,4-디플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

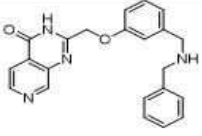
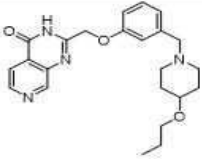
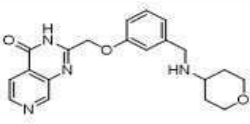
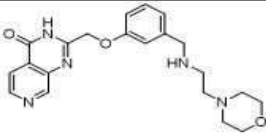
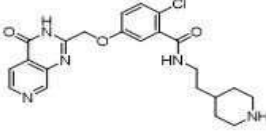
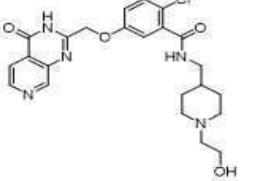
[0050]

25		2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
26		2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
27		2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
28		2-((3,4-디클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
29		2-((3,5-디클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
30		4-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴
31		3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴
32		2-((4-니트로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
33		2-((4-메톡시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

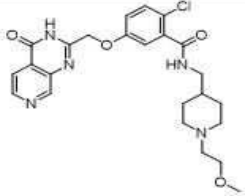
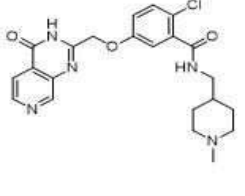
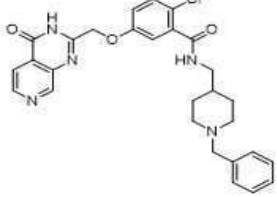
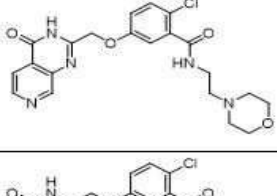
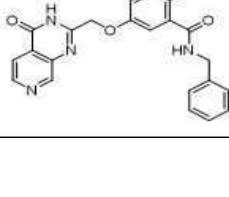
[0051]

34		2-((피리딘-4-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
35		2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
36		2-(((6-플루오로피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
37		2-(((6-브로모피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
38		2-(((6-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
39		2-((3,4,5-트리메톡시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
40		N-(2-모르폴리노에틸)-3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
41		2-((3-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

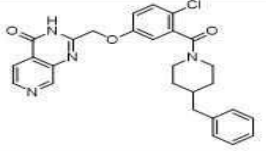
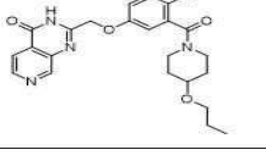
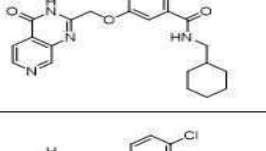
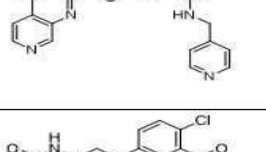
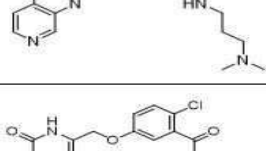
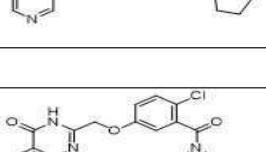
[0052]

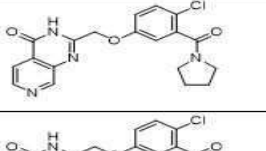
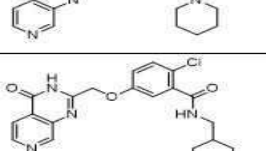
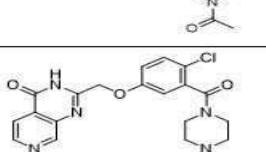
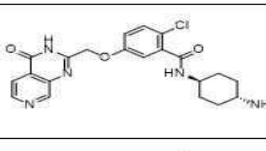
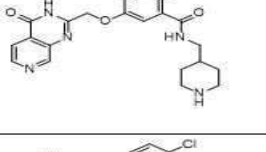
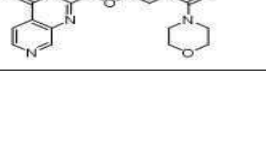
42		2-((3-((벤질아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
43		2-((3-((4-프로폭시피페리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
44		2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
45		2-((3-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
46		2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드
47		2-클로로-N-((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

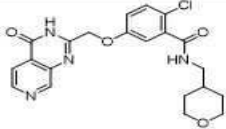
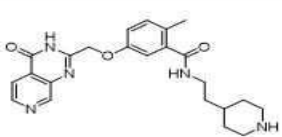
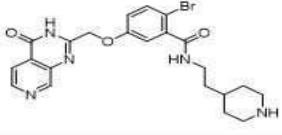
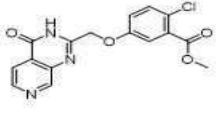
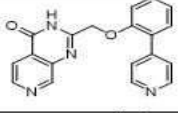
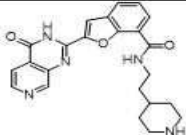
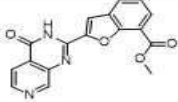
[0053]

48		2-클로로-N-((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
49		2-클로로-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
50		N-((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)-2- 클로로-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
51		2-클로로-N-(2-모르폴리노에틸)-5-((4- 옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4- d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
52		N-벤질-2-클로로-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0054]

53		2-((3-(4-벤질 피페리딘-1-카르보닐)-4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
54		2-((4-클로로-3-(4-프로폭시 피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
55		2-클로로-N-(사이클로헥실메틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
56		2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드
57		2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
58		2-클로로-N-사이클로펜틸-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

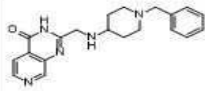
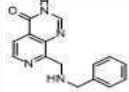
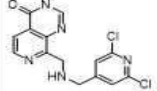
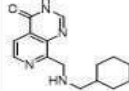
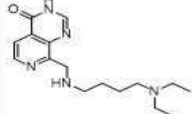
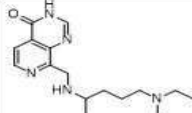
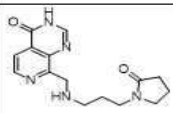
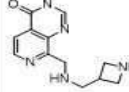
59		2-((4-클로로-3-(피롤리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
60		2-((4-클로로-3-(피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
61		N-((1-아세틸 피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
62		2-((4-클로로-3-(피페라진-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
63		N-(트랜스-1,4-아미노사이클로헥실)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드
64		2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피페리딘-4-일메틸)벤즈아미드
65		2-((4-클로로-3-(모르폴린-4-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

66		2-클로로-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)-N-(2-(테트라하이드로-2H-피란- 4-일)메틸)벤즈아미드
67		2-메틸-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4- 일)에틸)벤즈아미드
68		2-브로모-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4- 일)에틸)벤즈아미드
69		메틸 2-클로로-5-((4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)벤조에이트
70		2-((2-(피리딘-4- 일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘- 4(3H)-온
71		2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4- d]피리미딘-2-일)-N-(2-(피페리딘-4- 일)에틸)벤조퓨란-7-카르복사미드
72		메틸 2-(4-옥소-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)벤조퓨란-7-카르복실레이트

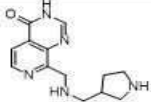
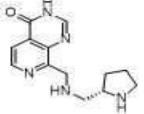
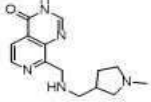
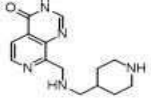
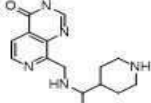
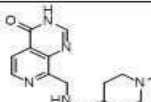
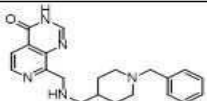
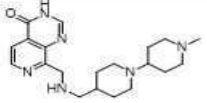
[0057]

73		2-(((4-(sec-부틸)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
74		2-(((4-사이클로헥실페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
75		2-(((4-페녹시페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
76		2-(((4-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
77		2-(((4-(4-메톡시벤질)옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
78		2-(((3-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
79		2-(((1,1'-바이페닐]-3-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
80		2-(((3,4-디플루오로페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
81		2-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-

[0058]

		4(3H)-온
82		2-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
83		8-((벤질아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
84		8-(((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
85		8-(((사이클로헥실메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
86		8-(((4-(디에틸아미노)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
87		8-(((5-(디에틸아미노)pentan-2-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
88		8-(((3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
89		8-(((아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

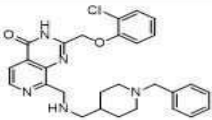
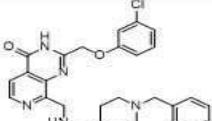
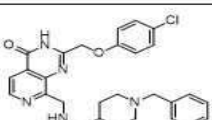
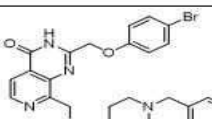
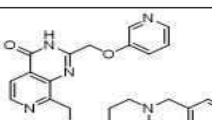
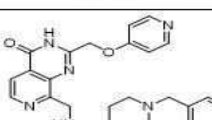
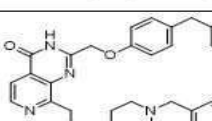
[0059]

90		8-(((4S)-1-메틸피롤리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
91		(S)-8-(((1S)-1-메틸피롤리딘-1-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
92		8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
93		8-(((4-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
94		8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
95		8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
96		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
97		8-(((1'-메틸-[1,4'-bi 피페리딘]-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

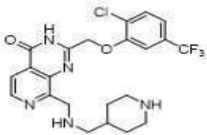
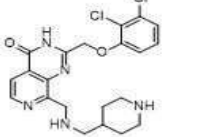
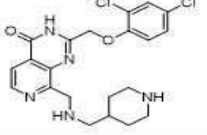
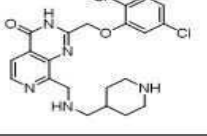
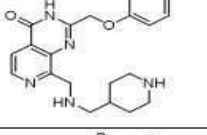
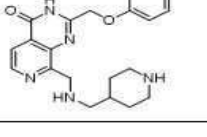
[0060]

98		(R)-8-(((피페리딘-3-일)메틸)아미노)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
99		(S)-8-(((피페리딘-3-일)메틸)아미노)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
100		8-((((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
101		8-((((1-벤질피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
102		8-((((1-벤질피페리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
103		8-((((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
104		8-((((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)페리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

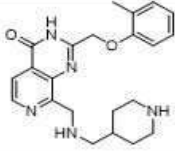
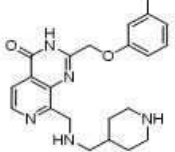
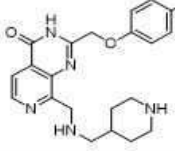
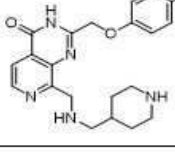
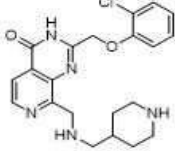
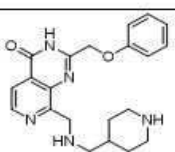
[0061]

105		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
106		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
107		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
108		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-브로모페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
109		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
110		8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-4-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
111		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

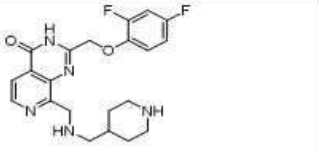
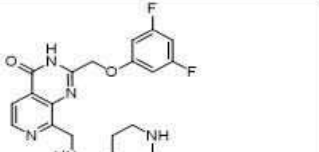
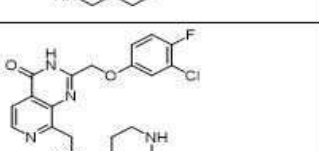
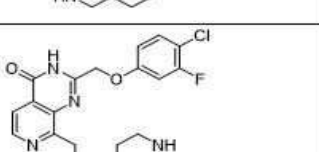
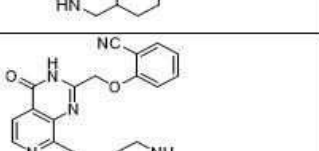
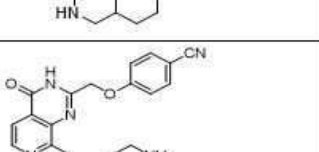
[0062]

112		2-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
113		2-((2,3-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
114		2-((2,4-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
115		2-((2,5-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
116		2-((2-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
117		2-((2-브로모페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0063]

118		8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((o-톨릴 옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
119		8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((m-톨릴 옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
120		8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((p-톨릴 옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
121		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
122		2-((2-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
123		2-(페녹시메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0064]

124		2-((2,4-디플루오로페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
125		2-((3,5-디플루오로페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
126		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
127		2-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
128		2-((4-옥소-8-(((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)벤조니트릴
129		4-((4-옥소-8-(((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)벤조니트릴

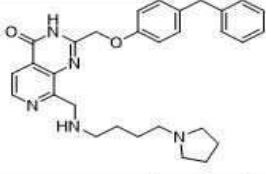
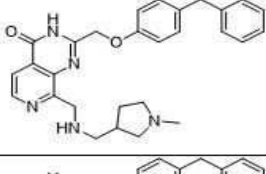
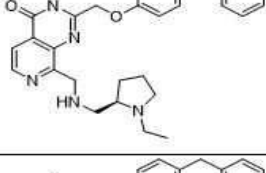
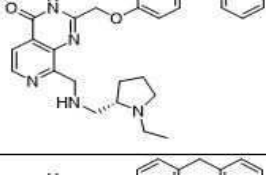
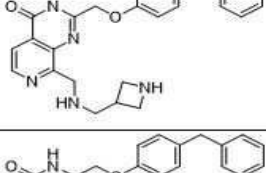
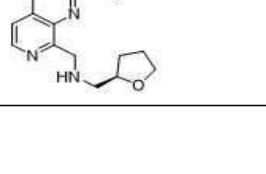
[0065]

130		2-((2-클로로-5-메틸페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
131		2-((5-브로모피라진-2-일)옥시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
132		2-((3-클로로페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
133		8-((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2- ((피리딘-2-일옥시)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
134		2-((4-클로로-3-메틸페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
135		2-((4-에틸페녹시)메틸)-8-((피페리딘- 4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
136		2-((3,4-디메틸페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온

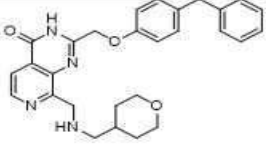
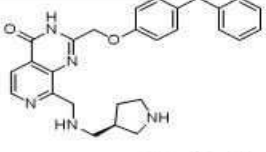
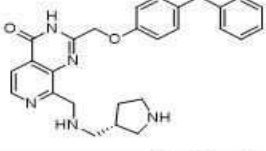
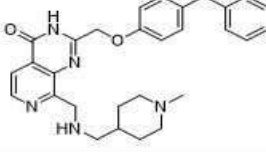
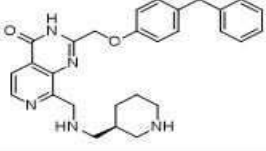
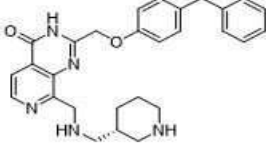
[0066]

137		2-((4-클로로-2-메틸페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
138		3-((4-옥소-8-(((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)-3,4- 디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2- 일)메톡시)벤조니트릴
139		2-((2,3-디하이드로-1H-inden-5- 일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
140		2-((4-사이클로펜틸페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
141		2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
142		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1- 에틸피롤리딘-3- 일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온

[0067]

143		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-(1-부틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온
144		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온
145		(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온
146		(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온
147		8-((((아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온
148		(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피라미딘-4(3H)-온

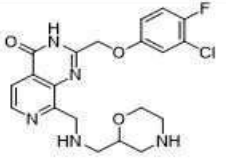
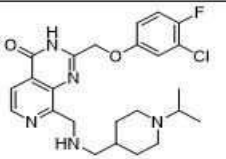
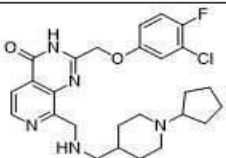
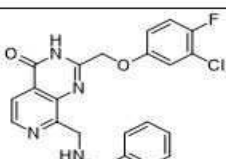
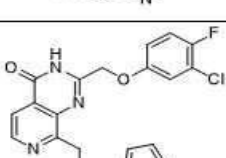
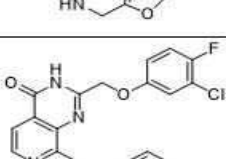
[0068]

149		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
150		(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
151		(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
152		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
153		(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
154		(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0069]

155		8-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
156		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
157		2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
158		(S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
159		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
160		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

161		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
162		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
163		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
164		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
165		8-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
166		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((5-메틸pyrazin-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

167		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
168		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-iso 프로필 피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
169		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-사이클로펜틸 피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
170		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
171		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
172		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

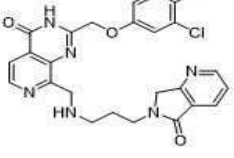
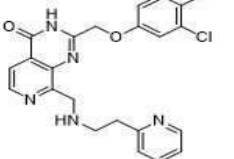
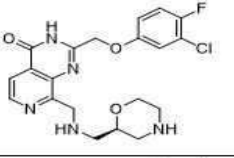
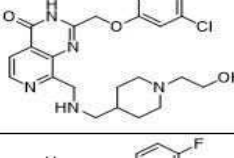
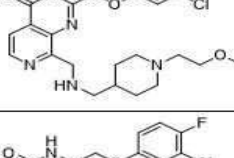
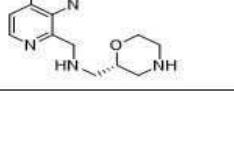
[0072]

173		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
174		5-((((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)메틸)-N,N-디메틸퓨란-2-카르복사미드
175		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
176		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(티오펜-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
177		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((3-메틸옥사졸-5-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
178		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

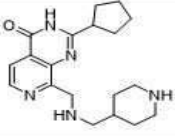
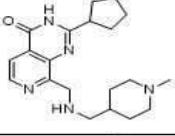
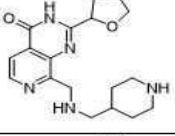
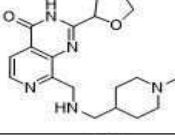
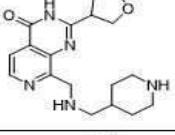
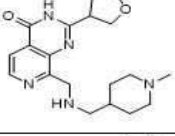
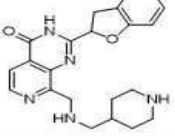
[0073]

179		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((옥사졸-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
180		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리미딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
181		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((티오펜-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
182		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
183		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
184		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

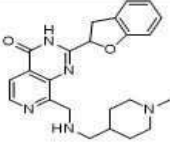
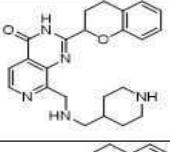
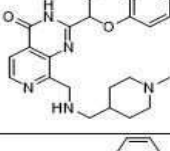
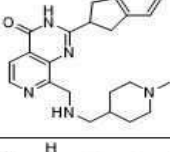
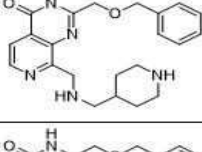
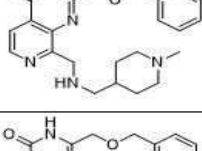
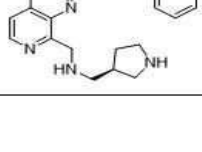
[0074]

185		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-(5-옥소-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
186		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
187		(R)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
188		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
189		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
190		(S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

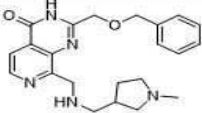
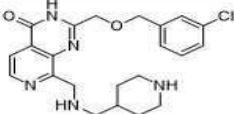
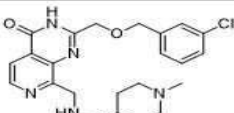
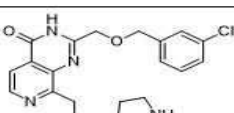
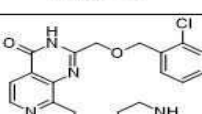
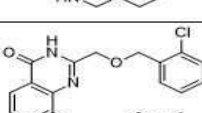
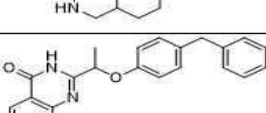
[0075]

191		2-사이클로펜틸-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
192		2-사이클로펜틸-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
193		8-((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
194		8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
195		8-((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
196		8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
197		2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

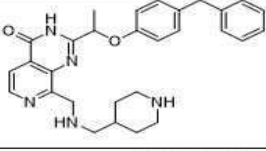
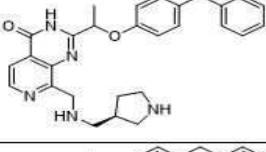
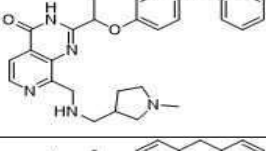
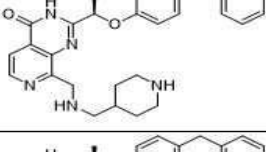
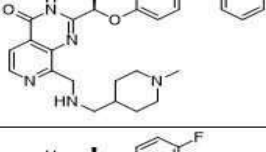
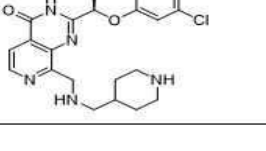
[0076]

198		2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
199		2-(크로만-2-일)-8-((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
200		2-(크로만-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
201		2-(2,3-디하이드로-1H-inden-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
202		2-((벤질 옥시)메틸)-8-((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
203		2-((벤질 옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
204		(S)-2-((벤질 옥시)메틸)-8-((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸 피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0077]

205		2-((벤질 옥시)메틸)-8-((((1-메틸 피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
206		2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
207		2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-((((1-메틸 피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
208		(S)-2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
209		2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
210		2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-((((1-메틸 피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
211		2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((1-메틸 피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

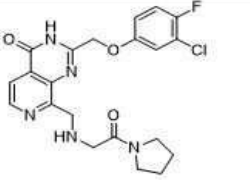
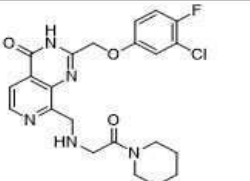
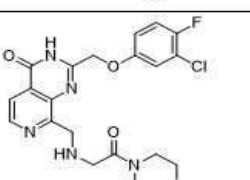
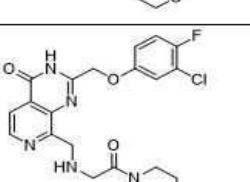
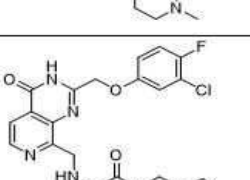
[0078]

212		2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
213		2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((S)- 피리딘-3- 일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
214		2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((1- 메틸피리딘-3- 일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
215		(R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8- (((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
216		(R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((1- 메틸피페리딘-4- 일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온
217		(R)-2-(1-(3-클로로-4- 플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4- 일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4- d]피리미딘-4(3H)-온

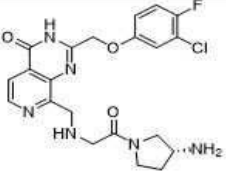
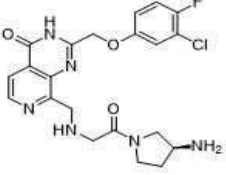
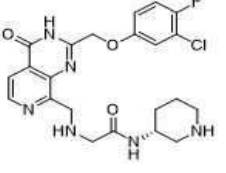
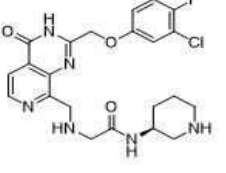
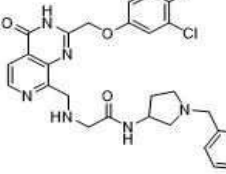
[0079]

218		(R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
219		(S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
220		(S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
221		2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드
222		N-부틸-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-에틸아세트아미드

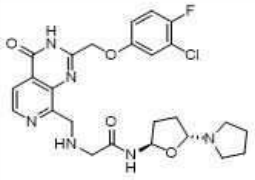
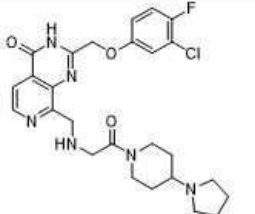
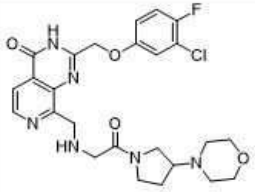
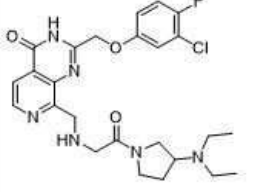
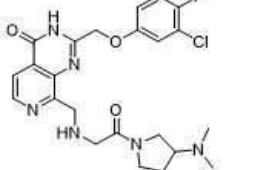
[0080]

223		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
224		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
225		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
226		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
227		2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-다하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아세트아미드

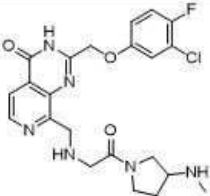
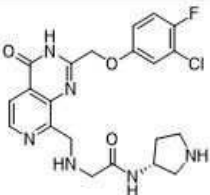
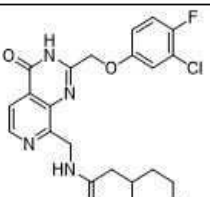
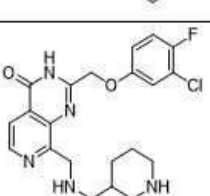
[0081]

228		(R)-8-(((2-(3-아미노피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
229		(S)-8-(((2-(3-아미노피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
230		(R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드
231		(S)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드
232		N-(1-벤질피리딘-3-일)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)아세트아미드

[0082]

233		2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-다하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(트랜스-5-(피리딘-1-일)테트라하이드퓨란-2-일)아세트아미드
234		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(4-(피리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
235		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-((3-모르폴리노피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
236		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-((3-(디에틸아미노)피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
237		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-((3-(디메틸아미노)피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0083]

238		2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(메틸아미노)피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온
239		(R)-2-(((2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피리딘-3-일)아세트아미드
240		N-(((2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드
241		N-(((2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)피페리딘-3-카복사미드

[0084]

[0085]

한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으며, 비대칭 탄소 중심을 가지는 경우, 광학 이성질체, 부분 입체 이성질체 또는 라세미체로 존재할 수 있으며, 이들을 포함하는 모든 형태의 이성질체가 또한 본 발명의 일 구현 예에 따른 화합물의 범위에 포함된다.

[0086]

또한, 화학식 I로 표시되는 화합물의 약학 적으로 허용되는 염 또는 화학식 I로 표시되는 화합물의 이성질체의 약학적으로 허용되는 염 또한 상기 본 발명의 실시 양태의 화합물의 범위에 포함된다.

[0087]

예를 들어, 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체의 약학적으로 허용 가능한 염의 비제한적인 예는 염산, 브롬산, 인산 또는 황산과 같은 무기산과의 염; 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 숙신산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만델산, 아스코르빈산 또는 말산과 같은 유기 카르복시산과의 염 또는 메탄술폰산 또는 p-톨루엔 술폰산과 같은 술폰산과의 염; 나트륨, 칼륨 또는 리튬과 같은 알칼리 금속과의 염; 다른 약학 적으로 허용되는 염을 형성 할 수 있는 것으로 공지된 다양한 산과의 염 등을 포함한다.

[0088]

본 발명의 화학식 (1)을 갖는 화합물 범위에 속하는 화합물은 히스톤 라이신 탈메틸화 효소 (KDMs)의 촉매 작용을 조절하는데 탁월한 효과를 나타낼 수 있어, 다양한 암 및 KDM 조절 장애와 관련된 다른 질환의 약제학적 개입에 대한 뛰어난 잠재력을 갖는다.

[0089]

또한, 본 발명은 상기 화합물, 이의 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 상기 약학적 조성물은 다양한 암과 KDM 조절 장애와 관련된 및 질환의 치료 또는 예방을 위한 것일 수 있다.

[0090]

본 발명의 일 예에서, 상기 질환은 과증식성 질환, 암, 뇌졸중, 당뇨병, 간세포 증, 심혈관 질환, 다발성 경화증, 알츠하이머 질환, 낭포성 섬유증, 바이러스 질환, 자가 면역 질환, 죽상 동맥 경화증, 재발 협착 (restenosis), 건선, 류마티스성 관절염, 호르몬 관련 질병, 장기 이식과 관련된 증상, 면역 결핍 장애, 과괴성 골 질환, 감염성 질환, T 세포 활성화를 포함하는 병리학 적 면역 상태, CNS 장애 또는 골수 증식성 장애를 포함한다. 보다 바람직하게는, 상기 암은 태아 암종, 기형 종, 생식 세포종, 전립선암, 유방암, 위암, 위장 암, 신경 아세포종, 융모 암, 난황 암, 난소암, 자궁 내막 암, 및 자궁 경부암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다 간질 암, 간암, 위암, 뇌암, 수 모세포종, 신경 아세포종, 교모세포종, 다발성 골수종, 폐암, 기관지 암, 중피종, 피부암, 대장암 및 직장암, 방광암, 췌장암, 입술 및 백혈병, 림프종, 혈장 세포 신 생물, 골수 증식성

장애, 체장 세포 종양, 이행세포암, 소장암, 자궁 내막 암, 자궁 내막 암, 자궁 내막 암, 자궁 경부암, 자궁 경부암, 식도암, 중추 신경계 암, 두경부암, 내분비 계 암, 심혈관 암, 횡문근 육종, 연조직 암종, 뼈, 연골, 지방, 혈관, 신경 및 간암의 암종 조혈 조직 및 AIDS 관련 암으로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.

[0091] 본 발명에 따른 일반식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 그의 약학 적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는 약학 조성물은 일반적인 의학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 상기 의학 제제 형태는 경구 및 비경구제와 같은 다양한 제형으로 투여 될 수 있으며, 용도에 따라 다양하게 선택될 수 있다.

[0092] 상기 조성물이 다양한 경구 및 비경구 제제로 제형화되는 경우, 이는 통상적으로 사용되는 부형제, 예컨대 충전제, 희석제, 별킹제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면 활성제를 사용하여 제조될 수 있다.

[0093] 경구 투여용 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함할 수 있고, 상기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염, 적어도 하나의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등과 혼합한다. 또한, 단순한 부형제 외에, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크와 같은 윤활제가 사용될 수 있다. 또한, 경구 투여 용액제는 현탁액, 경구용 액제, 유제, 시럽제 등을 들 수 있고, 또한 습윤제, 감미제, 방향제, 방부제 등의 각종 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로 사용되는 단순한 희석제인 물 및 액체 파라핀에 첨가된다.

[0094] 비경구 투여를 위한 제제는 멸균 수용액, 비 수성 용매, 현탁액, 유제, 동결 건조 제제, 좌제 등을 포함한다. 비 수성 용매 및 현탁용매로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사용 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위 탭솔, 마이크로 골, 트윈 61, 카카오 버터, 라우린 버터, 글리세로젤라틴 등을 사용할 수 있다.

[0095] 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 본 발명의 약학 조성물은 약 0.1 내지 약 1,000 mg의 투여량 범위의 유효량을 가질 수 있다. 투여량 또는 투여량은 다양한 투여량 및 방법으로, 예를 들어 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 투여 방법, 배설률 및 질병의 중증도 등에 따라 1 일 1 회 내지 수회에 나누어 투여될 수 있다.

[0096] 바람직한 실시 양태에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1 내지 16 (방법 A 내지 P)에 예시 된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 반응식 1 내지 반응식 16을 실시예에 나타내었다.

발명의 효과

[0097] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은 히스톤 라이신 탈메틸화 효소 (KDM)의 촉매 활성을 조절하는데 탁월한 효과를 나타낼 수 있어, 다양한 암과 KDM 조절 장애 관련 다양한 질환의 약리학 적 적용 가능성을 가진다.

도면의 간단한 설명

[0098] 도 1은 본 화합물의 상거 치유 분석 결과를 나타내는 현미경 사진이다. 도 1에서, 기준 물질은 8-((((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온을 나타낸다.

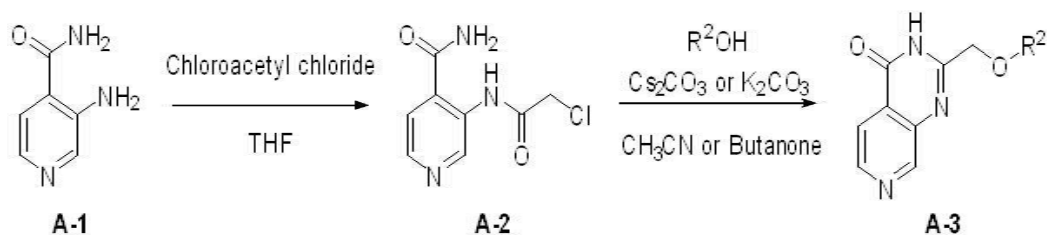
도 2는 본 발명의 클론 형성 분석의 결과를 나타낸다. 도 2에서, 니코틴산은 2-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)이소니코틴산을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0099] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 상세하게 설명된다. 그러나, 이들 실시예는 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니된다.

[0100] 1. 화학합성

[0101] 반응식 1 (Method A)

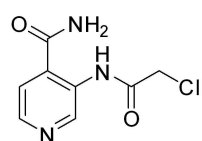


[0102]

[0103] 화합물 A-3의 일반적인 합성은 반응식 1에 예시되어있다. 3-아미노-이소니코틴아미드를 클로로아세틸클로라이드와 반응시켜 아미드 중간체 2를 수득한다. 이어서, 페놀 시약과의 반응에 의해 피리도피리미돈 화합물 A-3을 합성한다.

[0104] 실시예 1

[0105] 단계 1.



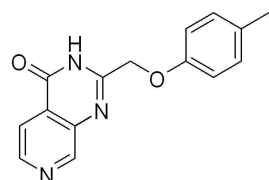
[0106]

[0107] 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드

[0108] 3-이소니코틴아미드 THF의 용액에 실온에서 클로로아세틸클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc로 결정화시키고 여과하여 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드를 수득하였다.

[0109] MS (ESI+) m/z 214 (M+H)⁺

[0110] 단계 2.



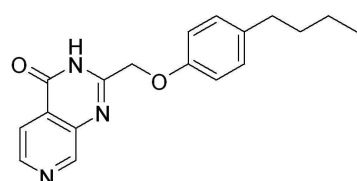
[0111]

[0112] 2-((p-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0113] CH₃CN 중의 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드의 용액에 실온에서 Cs₂CO₃ 및 p-크레졸을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 농축 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

[0114] MS (ESI+) m/z 268 (M+H)⁺

[0115] 실시예 2



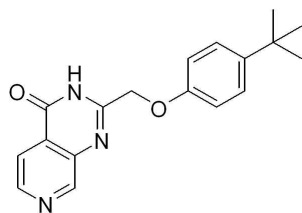
[0116]

[0117] 2-((4-부틸페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0118] 4-부틸 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0119] MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

[0120] 실시예 3



[0121]

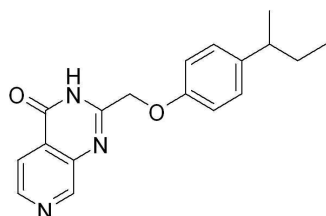
[0122] 2-((4-(tert-부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0123] 4-tert-부틸 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0124] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 1.21 (s, 9H)

[0125] MS (ESI+) m/z 310 (M+H)⁺

[0126] 실시예 4



[0127]

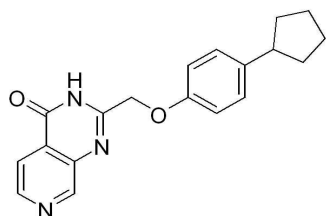
[0128] 2-((4-(sec-부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0129] 4-이소 부틸 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0130] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.80 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 7.04 Hz, 3H), 0.72(t, *J* = 7.24 Hz, 3H)

[0131] MS (ESI+) m/z 310 (M+H)⁺

[0132] 실시예 5



[0133]

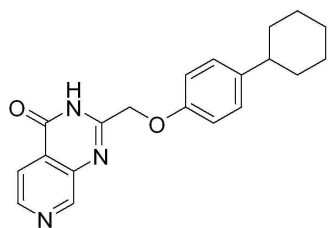
[0134] 2-((4-사이클로펜틸페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0135] 4-사이클로펜틸페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0136] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.68 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)

[0137] MS (ESI+) m/z 322 (M+H)⁺

[0138] 실시예 6



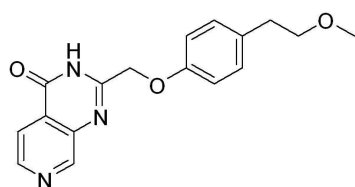
[0139]
[0140] 2-((4-사이클로헥실페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0141] 4-사이클로헥실페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0142] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.24 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.32 (m, 3H), 1.20 (m, 2H)

[0143] MS (ESI+) m/z 336 (M+H) $^+$

[0144] 실시예 7



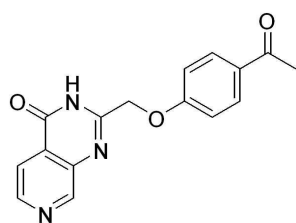
[0145]
[0146] 2-((4-(2-메톡시에틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0147] 4-(2-메톡시에틸)페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.83$, 1H), 6.80 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)

[0149] MS (ESI+) m/z 312 (M+H) $^+$

[0150] 실시예 8



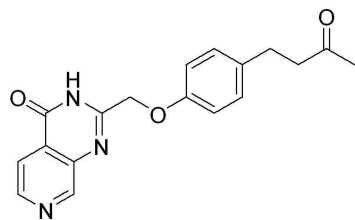
[0151]
[0152] 2-((4-acetyl페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0153] 4'-히드록시아세토펜을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0154] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 5.08 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)

[0155] MS (ESI+) m/z 296 (M+H) $^+$

[0156] 실시예 9

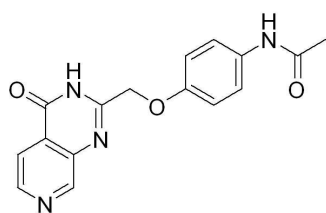


[0157]
[0158] 2-((4-(3-옥소부틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0159] 4-(4-하이드록시 페닐)-2-부탄온을 사용하여 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0160] MS (ESI+) m/z 324 (M+H)⁺

[0161] 실시예 10

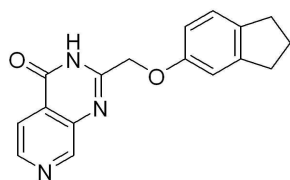


[0162]
[0163] N-(4-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)페닐)아세트아미드

[0164] 4-아세트 아미도 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0165] MS (ESI+) m/z 311 (M+H)⁺

[0166] 실시예 11

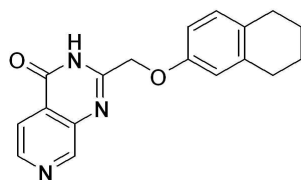


[0167]
[0168] 2-(((2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0169] 5-인단올을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0170] MS (ESI+) m/z 294 (M+H)⁺

[0171] 실시예 12

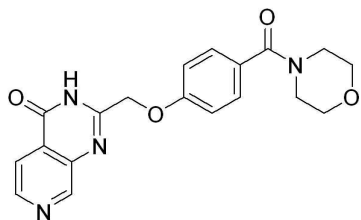


[0172]
[0173] 2-(((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0174] 5,6,7,8-테트라 하이드로-2-나프톨을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0175] MS (ESI+) m/z 308 (M+H)⁺

[0176] 실시예 13



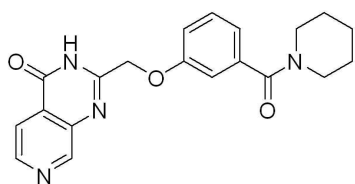
[0177]

[0178] 2-((4-((모르폴린-4-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0179] 4-((모르폴린-4-카르보닐) 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0180] MS (ESI+) m/z 367 (M+H)⁺

[0181] 실시예 14



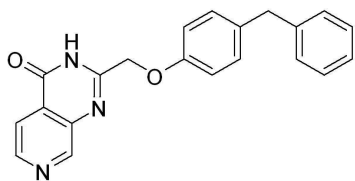
[0182]

[0183] 2-((3-((피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0184] 3-(4-모르폴리닐카르보닐) 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0185] MS (ESI+) m/z 365 (M+H)⁺

[0186] 실시예 15



[0187]

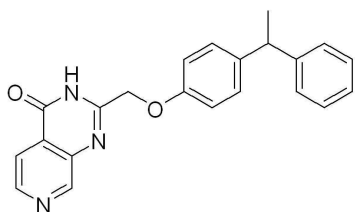
[0188] 2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0189] 4-벤질 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0190] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.81 (br, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.87 (s, 2H)

[0191] MS (ESI+) m/z 344 (M+H)⁺

[0192] 실시예 16



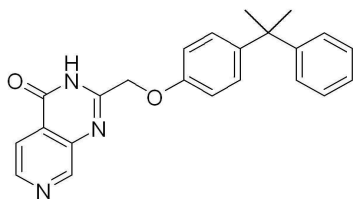
[0193]

[0194] 2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0195] 4-(1-페닐 에틸) 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0196] MS (ESI+) m/z 358 (M+H)⁺

[0197] 실시예 17



[0198]

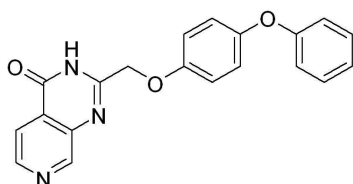
[0199] 2-((4-(2-페닐프로판-2-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0200] 4-쿠밀 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0201] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.17 (m, 5H), 6.92 (m, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)

[0202] MS (ESI+) m/z 372 (M+H)⁺

[0203] 실시예 18



[0204]

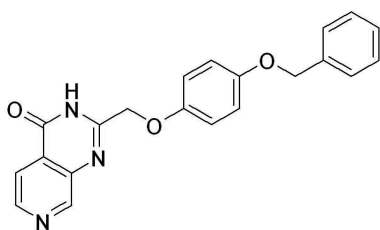
[0205] 2-((4-페녹시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0206] 4-페녹시 페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0207] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.02, 2H), 7.03 (m, 5H), 6.89 (m, 2H), 5.01 (s, 2H)

[0208] MS (ESI+) m/z 346 (M+H)⁺

[0209] 실시예 19



[0210]

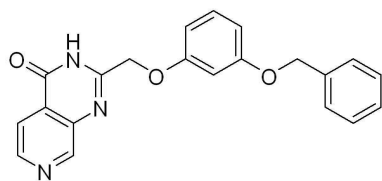
[0211] 2-((4-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0212] 4-벤질옥시페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0213] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.96 (m, 4H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (s, 2H)

[0214] MS (ESI+) m/z 360 (M+H)⁺

[0215] 실시예 20



[0216]

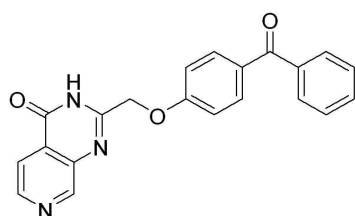
[0217] 2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0218] 3-벤질옥시페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0219] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.39 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.99 (s, 2H)

[0220] MS (ESI+) m/z 360 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0221] 실시예 21



[0222]

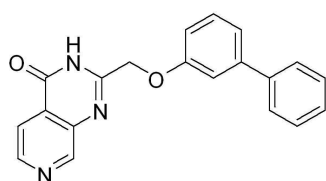
[0223] 2-((4-벤조일페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0224] 4-벤조일페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0225] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.63 (d, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 5.10 (s, 2H)

[0226] MS (ESI+) m/z 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0227] 실시예 22



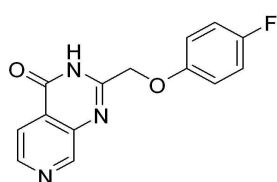
[0228]

[0229] 2-((1,1'-바이페닐)-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0230] 3-페닐페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0231] MS (ESI+) m/z 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0232] 실시예 23



[0233]

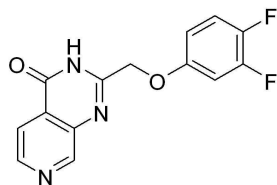
[0234] 2-((4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0235] 4-플루오로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0236] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.41 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.99 (s, 2H)

[0237] MS (ESI+) m/z 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0238] 실시예 24



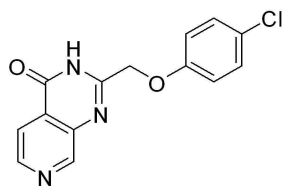
[0239]

[0240] 2-((3,4-디플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0241] 3,4-디플루오로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0242] MS (ESI+) m/z 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0243] 실시예 25



[0244]

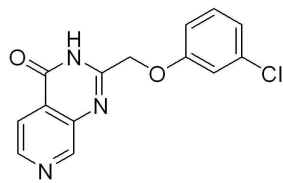
[0245] 2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0246] 4-클로로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0247] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.77 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H)

[0248] MS (ESI+) m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0249] 실시예 26



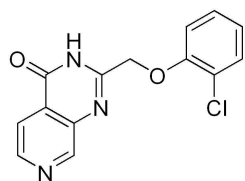
[0250]

[0251] 2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0252] 3-클로로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0253] MS (ESI+) m/z 288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0254] 실시예 27



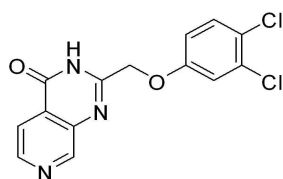
[0255]

[0256] 2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0257] 2-클로로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0258] MS (ESI+) m/z 288 (M+H)⁺

[0259] 실시예 28



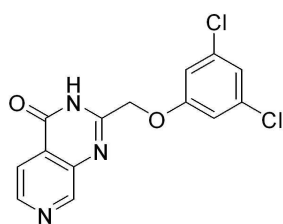
[0260]

[0261] 2-((3,4-디클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0262] 3,4-디클로로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0263] MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺

[0264] 실시예 29



[0265]

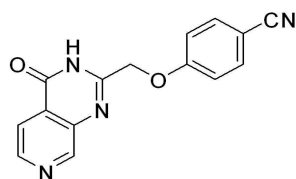
[0266] 2-((3,5-디클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0267] 3,5-디클로로페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0268] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.09 (s, 2H)

[0269] MS (ESI+) m/z 323 (M+H)⁺

[0270] 실시예 30



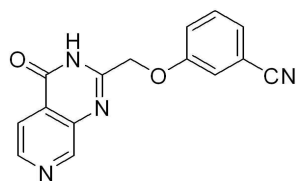
[0271]

[0272] 4-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴

[0273] 4-하이드록시벤조니트릴을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0274] MS (ESI+) m/z 279 (M+H)⁺

[0275] 실시예 31



[0276]

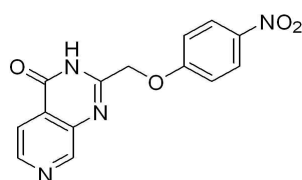
[0277] 3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴

[0278] 3-하이드록시벤조니트릴을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0279] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 5.10 (s, 2H)

[0280] MS (ESI+) m/z 279 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0281] 실시예 32



[0282]

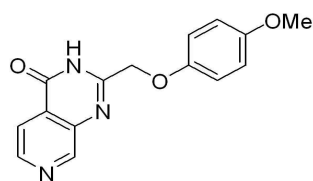
[0283] 2-((4-니트로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0284] 4-니트로페놀을 사용하여 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0285] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.39$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 7.25 (d, 2H), 5.19 (s, 2H)

[0286] MS (ESI+) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0287] 실시예 33



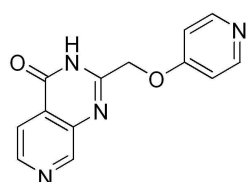
[0288]

[0289] 2-((4-메톡시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0290] 4-메톡시페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0291] MS (ESI+) m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0292] 실시예 34



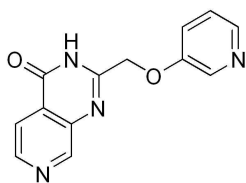
[0293]

[0294] 2-((피리딘-4-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0295] 4-피리딘올을 사용하여 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0296] MS (ESI+) m/z 255 (M+H)⁺

[0297] 실시예 35



[0298]

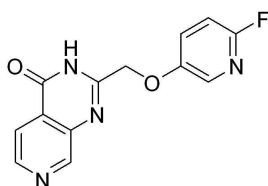
[0299] 2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0300] 3-피리디놀을 사용하여, 반응식 1(방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 표제 화합물을 수득하였다.

[0301] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.11 (s, 2H)

[0302] MS (ESI+) m/z 255 (M+H)⁺

[0303] 실시예 36



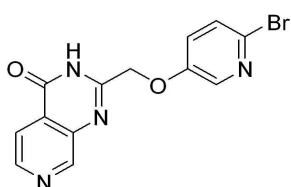
[0304]

[0305] 2-(((6-플루오로피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0306] 2-플루오로-5-하이드록시피리딘을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0307] MS (ESI+) m/z 273 (M+H)⁺

[0308] 실시예 37



[0309]

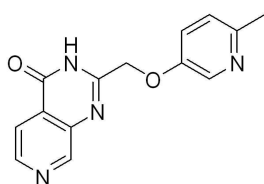
[0310] 2-(((6-브로모피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0311] 2-브로모-5-하이드록시피리딘을 사용하여 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0312] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.84 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.13 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.38 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 5.12 (s, 2H)

[0313] MS (ESI+) m/z 334 (M+H)⁺

[0314] 실시예 38



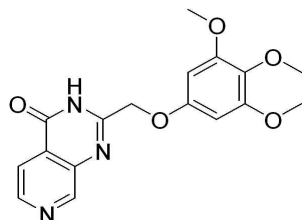
[0315]

[0316] 2-(((6-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0317] 3-하이드록시-6-메틸피리딘을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0318] MS (ESI+) m/z 269 (M+H)⁺

[0319] 실시예 39



[0320]

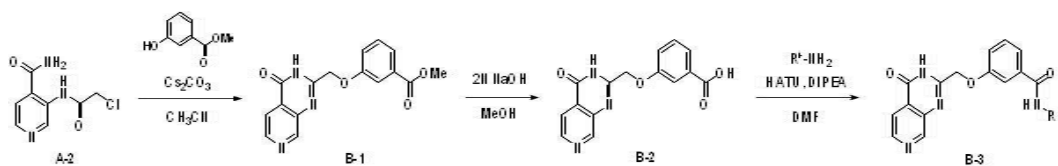
[0321] 2-((3,4,5-트리메톡시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0322] 3,4,5-트리메톡시페놀을 사용하여, 반응식 1 (방법 A)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0323] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (m, 2H), 8.74 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

[0324] MS (ESI+) m/z 344 (M+H)⁺

[0325] 반응식2 (방법 B)

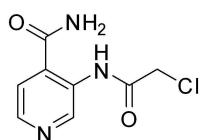


[0326]

[0327] 화합물 B-3의 일반적인 합성은 반응식 2에 예시되어있다. 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드를 메틸 3-하이드록시벤조에이트와 반응시켜 메틸 3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트를 제조하였다. 상기 메틸에스테르는 NaOH로 가수 분해한다. 3-((4-옥소-3,4-디 하이드로피리딘[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산과 아민의 후속적인 아마이드 커플링은 또한 화합물 B-3을 제공한다.

[0328] 실시예 40

[0329] 단계 1.

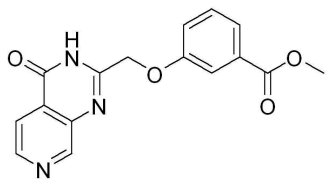


[0330]

[0331] 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드

[0332] 테트라하이드로푸란 (10 ml)중에 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드(96.5 mg, 1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.53 ml, 3 mmol)의 용액에, 클로로아세틸클로라이드 (160 μl, 2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 물로 희석하고 아세트산에틸로 4 회 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 콤비 플래시로 정제하여 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드(140 mg, 0.657 mmol)를 수득하였다.

[0333] 단계 2.

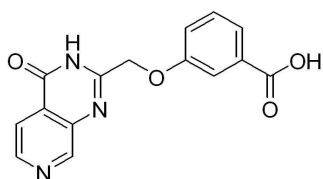


[0334]

[0335] 3-(2-클로로아세트아미드)이소니코틴아미드

[0336] 아세트오닐리(6 mL) 중에서 3-(2-클로로아세트아미드)이소니코틴아미드(140 mg, 0.657 mmol) 및 메틸 3-히드록시벤조이트(150 mg, 0.986 mmol)의 용액에 탄산세슘(642 mg, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 1 시간 동안 교반하였다. 그것은 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켜 조 생성물로서 메틸 3-((4-옥소-3,4-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트를 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0337] 단계 3.

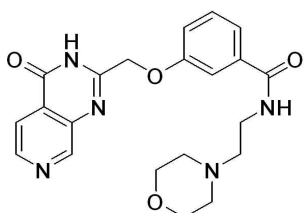


[0338]

[0339] 3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트

[0340] 메탄올 (3 mL) 중 3-((4-옥소-3,4-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산의 용액에 2N 수산화 나트륨 수용액 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반하고, 2N 염산 수용액으로 pH = 4 로 산성화시켰다. 아세트산 에틸로 추출하고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산을 조 생성물 (80mg)으로서 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용 하였다.

[0341] 단계 4.



[0342]

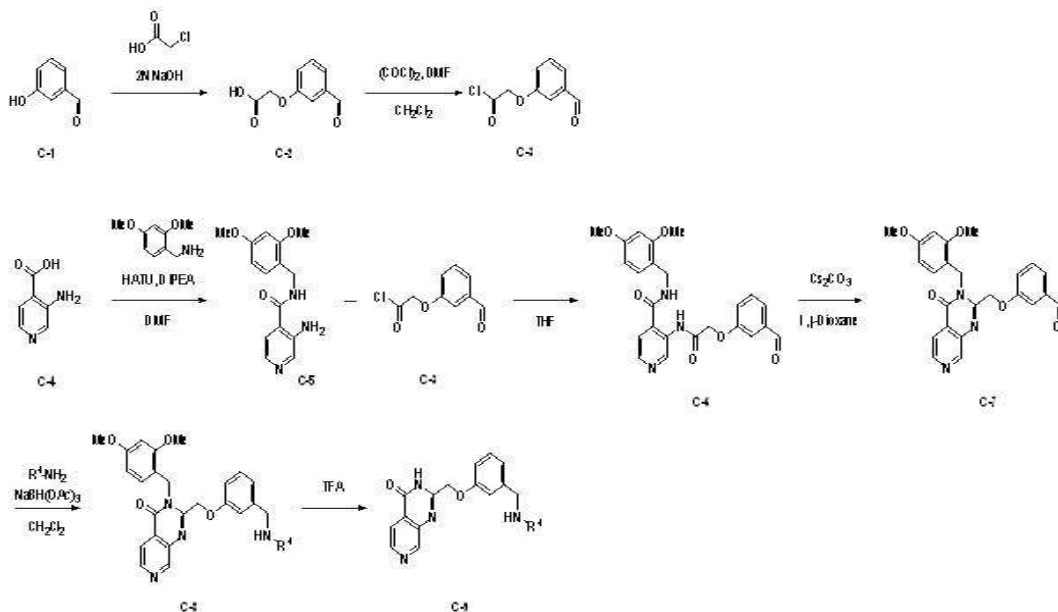
[0343] N-(2-모르폴리노에틸)-3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0344] 3-((4-옥소-3,4-디히드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산 (1.0 당량) 및 아민 (1.1 당량)의 N,N-디메틸 포름 아미드에 N,N-디이소프로필 에틸 아민 (2.0eq) 및 HATU (1.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수로 2 회 세척하고 황산 마그네슘 상에서 건조시켰다 (또는 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다). 이를 콤비 플래시 또는 분취용 HPLC로 농축 및 정제하였다.

[0345] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.38 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (m, 2H)

[0346] MS (ESI+) m/z 410 (M+H)⁺

[0347] 반응식 3 (Method C)



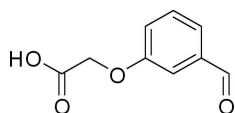
[0348]

[0349] 화합물 C-9의 일반적인 합성을 반응식 3에 나타낸다.

[0350] 2-(3-포르밀페녹시)아세트클로라이드는 아세트산 치환 및 염소화 인 2 개의 후속 반응을 통해 합성된다. 3-이소니코틴산은 HATU를 사용하여 2,4-디메톡시 벤질아민과 반응하여 아마이드 중간체 C-5를 수득한다. 아마이드 중간체는 C-3의 중간체와 결합하여 아마이드 중간체 6을 생성한다. Cs₂CO₃ 로의 계속되는 고리화 및 NaBH(OAc)₃와의 환원성 아미노화는 중간체 8로 유도된다. 이어서, TFA와의 반응하여 탈보호된 화합물 C-9를 수득하였다.

[0351] 실시예 41

[0352] 단계 1.

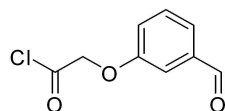


[0353]

[0354] 2-(3-포르밀페녹시)아세트산

[0355] 클로로아세트산 (598 μ l, 10 mmol) 및 3-하이드록시벤즈알데하이드 (1.47 g, 12 mmol)의 혼합물에 2N 수산화나트륨 수용액 (25 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 상기 결과물을 진한 염산에 의해 농축하고 침전물을 여과하였다. 얻어진 고체를 물로 세척하고 감압하에 건조시켜 2-(3-포르밀페녹시)아세트산 (952 mg, 5.3 mmol)을 수득하였다.

[0356] 단계 2.

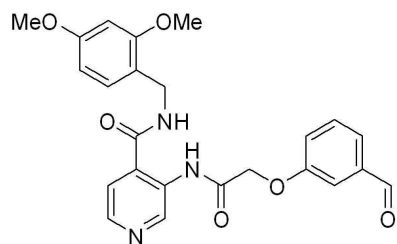


[0357]

[0358] 2-(3-포르밀페녹시)아세트클로라이드

[0359] 디클로로메탄 중 2-(3-포르밀페녹시) 아세트산 (1.0 당량)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.5 당량) 및 몇 방울의 N,N-디메틸 포르미다이드를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에 농축시키고 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0360] 단계 3.

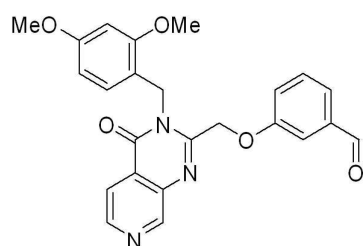


[0361]

[0362] N-(2,4-디메톡시벤질)-3-(2-(3-포르밀페녹시)아세트아미도)이소니코틴아미드

[0363] 테트라하이드로피란 중 2-(3-포르밀페녹시)아세트아미도 (1.0 당량)의 용액에 아실 클로라이드 (1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 적절한 용매로 결정화하거나 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0364] 단계 4.

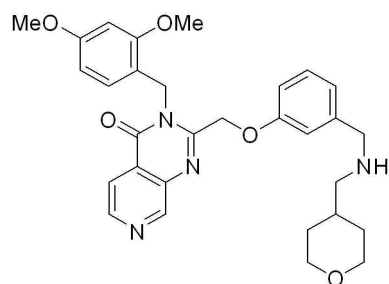


[0365]

[0366] 3-((3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드

[0367] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 N-(2,4-디메톡시벤질)-3-(2-(3-포르밀페녹시) 아세트아미도)이소니코틴아미드(450 mg, 1.0 mmol) 현탁액에 세슘카보네이트(1.63 g, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 3 일 동안 교반하였다. 그것은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 콤비 플래시로 정제하여 3-((3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드 (56 mg, 0.13 mmol)를 얻었다.

[0368] 단계 5.

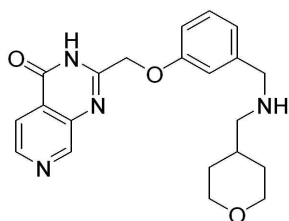


[0369]

[0370] 3-(2,4-디메톡시벤질)-2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0371] 디클로로메탄 중 3-((3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈알데히드 (1.0 당량) 및 아민 (1.3 당량)의 용액에 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (2.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 상기 결과물을 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하고 추출물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 아민 생성물을 수득하였다.

[0372] 단계 6.



[0373]

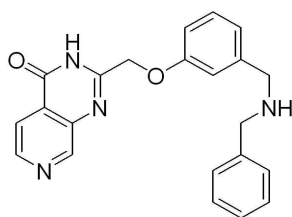
[0374] 2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0375] 3-((3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리돈[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈알데하이드는 트리플루오로아세트산 (및 디클로로메탄)에서 용해되었다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0376] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 0.8, 5.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.91 (d, 6.8 Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.30 (m, 2H)

[0377] MS (ESI+) m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0378] 실시예 42.



[0379]

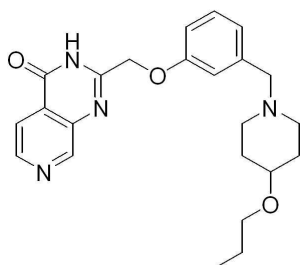
[0380] 2-((3-((벤질아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0381] 벤질 아민을 사용하여 반응식 3 (방법 C)에서 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0382] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H)

[0383] MS (ESI+) m/z 373 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0384] 실시예 43



[0385]

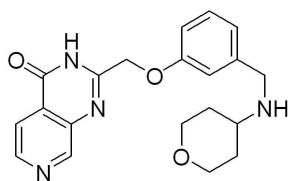
[0386] 2-((3-((4-프로폭시피페리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0387] 4-프로폭시피페리딘을 사용하여, 반응식 3 (방법 C)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0388] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[0389] MS (ESI+) m/z 409 (M+H)⁺

[0390] 실시예 44



[0391]

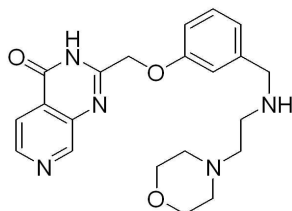
[0392] 2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0393] 테트라하이드로-2H-피란-4-아민을 사용하여, 반응식 3 (방법 C)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0394] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 4.4, 11.6 Hz, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.06 (dd, J = 2.4, 12.4 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H)

[0395] MS (ESI+) m/z 367 (M+H)⁺

[0396] 실시예 45



[0397]

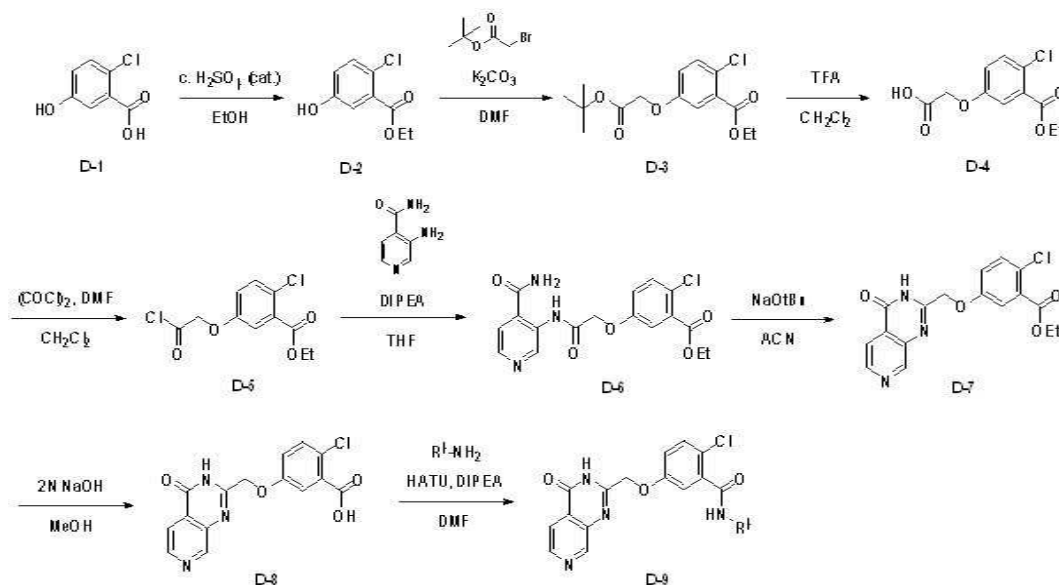
[0398] 2-((3-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0399] 2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용하여 반응식 3 (방법 C)에서 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0400] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 4H)

[0401] MS (ESI+) m/z 367 (M+H)⁺

[0402] 반응식 4 (Method D)

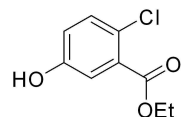


[0403]

[0404] 화합물 D-9의 일반적인 합성은 반응식 4에 예시되어있다. 중간체 D-1의 카르복시산 그룹은 에틸 에스테르로 전환된다. K_2CO_3 에 의한 tert-부틸 아세테이트의 치환반응 및 TFA에 의한 tert-부틸 에스테르 가수 분해의 반응으로 아세트산 중간체 D-4를 수득하였다. 중간체 D-4는 옥살릴 클로라이드 및 DMF로 염소화되고 3-아미노이소니코틴아미드와 커플링되어 아마이드 중간체 D-6를 생성한다. NaOtBu 로의 고리화 및 NaOH 로의 가수 분해에 의해 중간체 D-8를 얻는다. 이어서, HATU와의 아마이드 커플링 반응을 수행하여 아마이드 화합물 D-9를 제조한다.

[0405] 실시예 46

[0406] 단계 1.

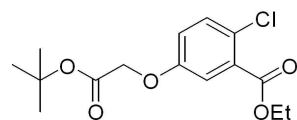


[0407]

[0408] 에틸 2-클로로-5-하이드록시벤조에이트

[0409] 에탄올 (20 mL) 중의 2-클로로-5-하이드록시 벤조산 (5 g, 28.98 mmol)의 용액에 진한 황산 (0.5 mL)을 적가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 반응을 종료시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축하여 메틸 2-클로로-5-하이드록시벤조에이트를 조 생성물로서 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0410] 단계 2.

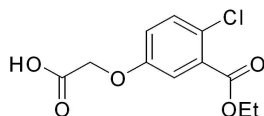


[0411]

[0412] 에틸 5-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트

[0413] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 에틸 2-클로로-5-하이드록시 벤조에이트(crude, 34.78 mmol) 및 tert-부틸로모아세테이트 (5.1 mL, 34.78 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (10.6 g, 76.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 그것은 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 2 회 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 이를 농축시켜 에틸 5-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트를 조 생성물 (정량적)로서 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0414] 단계 3.

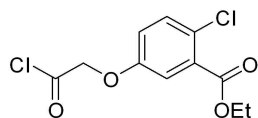


[0415]

[0416] 2-(4-클로로-3-(에톡시카르보닐)페녹시)아세트산

[0417] 디클로로 메탄 (30 mL) 중 에틸 5-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트 용액에 트리플루오로아세트산 (15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 n-헥산으로 결정화하였다. 침전물을 여과하고 n-헥산으로 세척하였다. 고체를 수집하고 50 °C에서 건조시켜 2-(4-클로로-3-(에톡시카르보닐)페녹시) 아세트산 (7.47 g, 28.88 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0418] 단계 4.



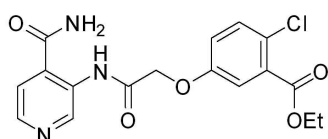
[0419]

[0420] 에틸 2-클로로-5-(2-클로로-2-옥소에톡시)벤조에이트

[0421] 디클로로 메탄 중 카복실산의 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.5 당량) 및 몇 방울의 N,N-디메틸포름아마이드를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에 농축시키고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0422]

[0423] 단계 5.

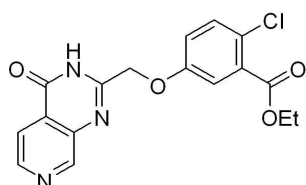


[0424]

[0425] 에틸 5-(2-((4-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트

[0426] 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중에서 3-아미노-2-카복사미드 (1.70 g, 12.4 mmol) 및 에틸 2-클로로-5-(2-클로로-2-옥소에톡시)벤조에이트 (crude, 18.6 mmol) 에 N,N-디이소프로필아민 (6.5 mL, 37.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켜 에틸 5-(2-((4-카바모일피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트를 조 생성물로서 수득하였다. 생성물 및 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0427] 단계 6.

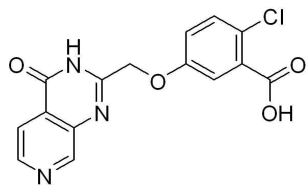


[0428]

[0429] 에틸 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트

[0430] 아세토니트릴 (30 mL) 중 에틸 5-(2-((4-카바모일 피리딘-3-일) 아미노)-2-옥소에톡시)-2-클로로벤조에이트 (crude, 12.4 mmol) 현탁액을 소듐 tert-부톡사이드 (3.57 g, 37.2 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 4 시간 동안 교반하였다. 이를 2 N 염산 수용액으로 중화시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필알코올로 결정화시켰다. 고체를 수집하고 감압하에 건조시켜 에틸 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조산 (2.6 g, 7.23 mmol)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0431] 단계 7.

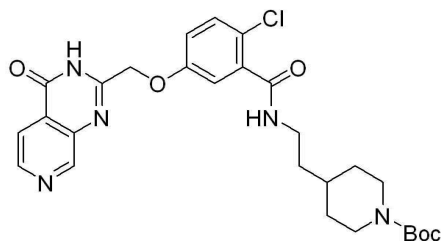


[0432]

[0433] 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조산

[0434] 메탄올 (20mL)중에서 에틸 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산 (2.6 g, 7.23 mmol)의 용액에 2 N 수산화나트륨 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 2 N 염산 수용액으로 중화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 수집하고 감압하에 건조시켜 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조산 (2.2 g, 6.64 mmol)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[0435] 단계 8.

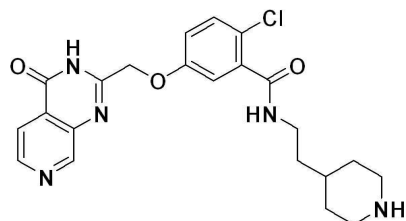


[0436]

[0437] tert-부틸 4-(2-(2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미도)에틸)피페리딘-1-카복실레이트

[0438] N,N-디메틸 포름 아마이드 중 출발 물질 (1.0eq) 및 아민 (1.1eq)의 용액에 N,N-디이소프로필아민 (2.0eq) 및 HATU (1.2eq)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 염수로 무게하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 2 회 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시켰다(또는 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다). 이를 콤비 플래시 또는 분취용 HPLC로 농축 및 정제하였다.

[0439] 단계 9.



[0440]

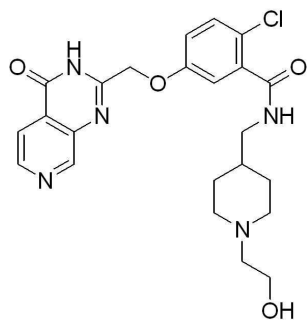
[0441] 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드

[0442] 출발 물질은 트리플루오로아세트산 (및 디클로로메탄)에 용해되었다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0443] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)

[0444] MS (ESI+) m/z 442 (M+H) $^+$

[0445] 실시예 47



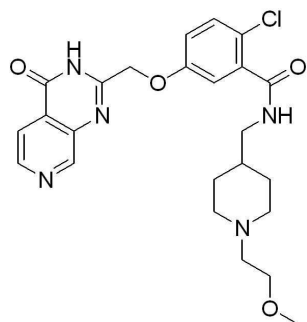
[0446]

[0447] 2-클로로-N-((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0448] 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-올을 사용하여 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0449] MS (ESI+) m/z 472 (M+H)⁺

[0450] 실시예 48



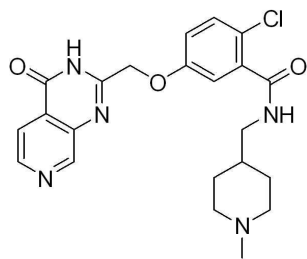
[0451]

[0452] 2-클로로-N-((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0453] (1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메탄아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0454] MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺

[0455] 실시예 49



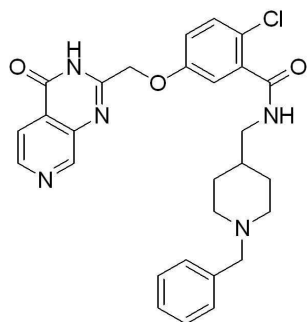
[0456]

[0457] 2-클로로-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0458] (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0459] MS (ESI+) m/z 442 (M+H)⁺

[0460] 실시예 50



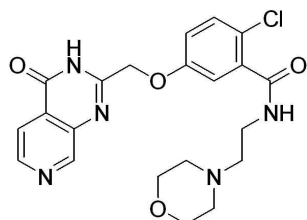
[0461]

[0462] N-((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0463] (1-벤질피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0464] MS (ESI⁺)*m/z* 518 (M+H)⁺

[0465] 실시예 51



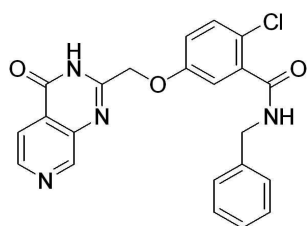
[0466]

[0467] 2-클로로-N-(2-모르폴리노에틸)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0468] 2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0469] MS (ESI⁺)*m/z* 444 (M+H)⁺

[0470] 실시예 52



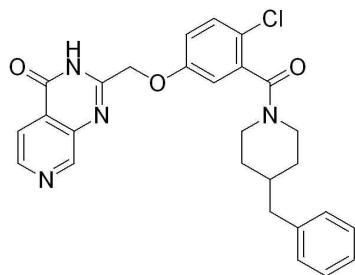
[0471]

[0472] N-벤질-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0473] 벤질 아민을 사용하여 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0474] MS (ESI⁺)*m/z* 421 (M+H)⁺

[0475] 실시예 53



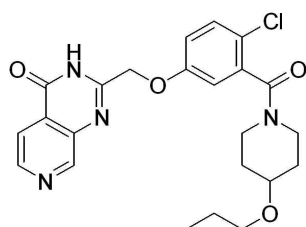
[0476]

[0477] 2-((3-(4-벤질피페리딘-1-카르보닐)-4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0478] 4-벤질피페리딘을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0479] MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

[0480] 실시예 54



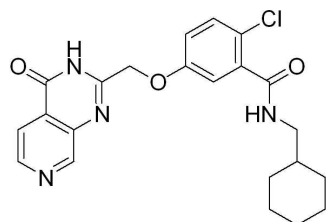
[0481]

[0482] 2-((4-클로로-3-(4-프로폭시피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0483] 4-프로폭시피페리딘을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0484] MS (ESI+) m/z 457 (M+H)⁺

[0485] 실시예 55



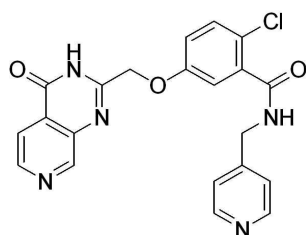
[0486]

[0487] 2-클로로-N-(사이클로헥실메틸)-5-(((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0488] 사이클로헥실메탄아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0489] MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

[0490] 실시예 56



[0491]

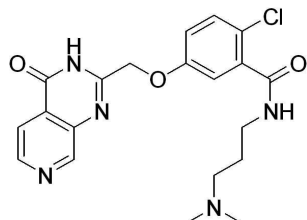
[0492] 2-클로로-5-(((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드

[0493] 4-(아미노메틸)피리딘을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0494] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.2 Hz), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.84 (s, 2H)

[0495] MS (ESI+) m/z 422 (M+H) $^+$

[0496] 실시예 57



[0497]

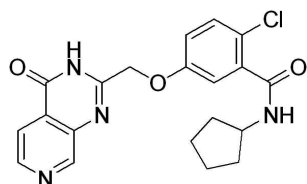
[0498] 2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0499] N,N-디메틸-1,3-프로판디아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0500] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.03 (m, 2H)

[0501] MS (ESI+) m/z 416 (M+H) $^+$

[0502] 실시예 58



[0503]

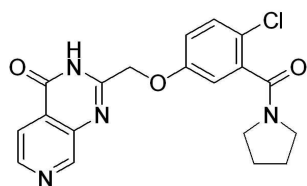
[0504] 2-클로로-N-사이클로펜틸-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0505] 사이클로펜틸아민을 사용하여 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0506] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 4H)

[0507] MS (ESI+) m/z 399 (M+H) $^+$

[0508] 실시예 59



[0509]

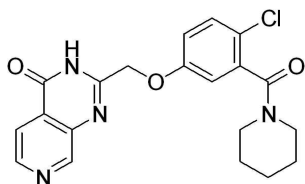
[0510] 2-((4-클로로-3-(피롤리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0511] 피롤리딘을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0512] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)

[0513] MS (ESI+) m/z 385 (M+H) $^+$

[0514] 실시예 60



[0515]

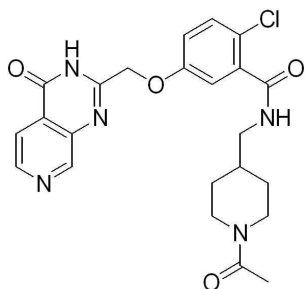
[0516] 2-((4-클로로-3-(피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0517] 피페리딘을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0518] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.76 및 3.65 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.52 및 1.42 (m, 2H)

[0519] MS (ESI+) m/z 399 (M+H) $^+$

[0520] 실시예 61



[0521]

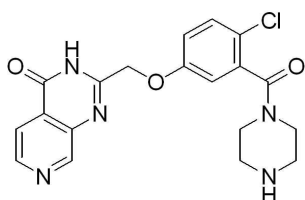
[0522] N-((1-아세틸피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

[0523] 1-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0524] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.26 및 3.22 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.27 및 1.17 (m, 2H)

[0525] MS (ESI+) m/z 470 (M+H) $^+$

[0526] 실시예 62



[0527]

[0528] 2-((4-클로로-3-(피페라진-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

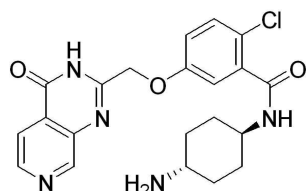
[0529] 1-Boc-피페라진을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0530] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.0, 9.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.22 (m, 2H)

[0531] MS (ESI+) m/z 400 (M+H) $^+$

[0532] 실시예 63

[0533]



[0534] N-(트랜스-1,4-아미노사이클로헥실)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드

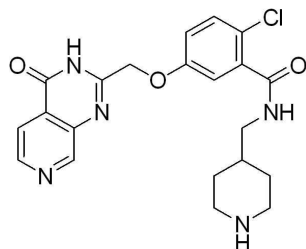
[0535] 트랜스-N-Boc-1,4-사이클로헥산디아민을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0536] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.11 (m, 4H), 1.54 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)

[0537] MS (ESI+) m/z 428 (M+H) $^+$

[0538] 실시예 64

[0539]



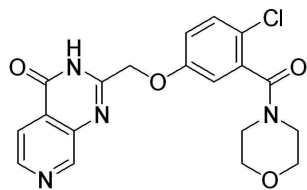
[0540] 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피페리딘-4-일메틸)벤즈아미드

[0541] tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0542] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.48 (m, 2H)

[0543] MS (ESI+) m/z 428 (M+H) $^+$

[0544] 실시예 65



[0545]

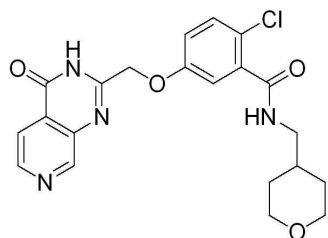
[0546] 2-((4-클로로-3-(모르폴린-4-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0547] 모르폴린을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0548] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.09 (m, 2H)

[0549] MS (ESI+) m/z 401 (M+H) $^+$

[0550] 실시예 66



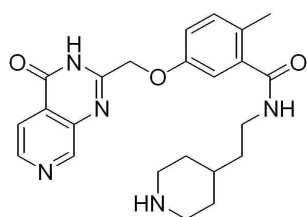
[0551]

[0552] 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)벤즈아미드

[0553] (4-아미노메틸)테트라하이드로피란을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0554] MS (ESI+) m/z 429 (M+H) $^+$

[0555] 실시예 67



[0556]

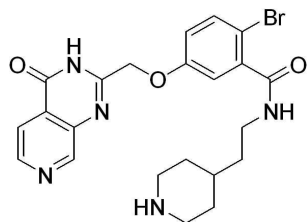
[0557] 2-메틸-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드

[0558] 5-하이드록시-2-메틸 벤조산을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0559] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)

[0560] MS (ESI+) m/z 422 (M+H) $^+$

[0561] 실시예 68



[0562]

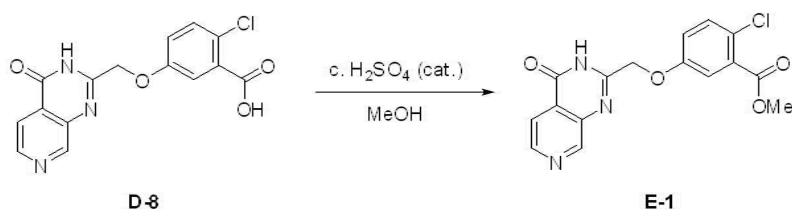
[0563] 2-브로모-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드

[0564] 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 사용하여, 반응식 4 (방법 D)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0565] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)

[0566] MS (ESI+) m/z 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

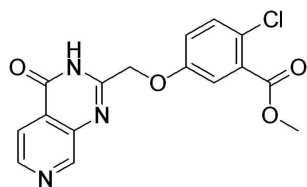
[0567] 반응식5 (방법 E)



[0568]

[0569] 화합물 E-1의 일반적인 합성은 반응식 5에 예시되어있다. 상기 MeOH 및 CH_2SO_4 와의 에스테르화 반응은 메틸 에스테르 화합물 E-1을 유도한다.

[0570] 실시예 69



[0571]

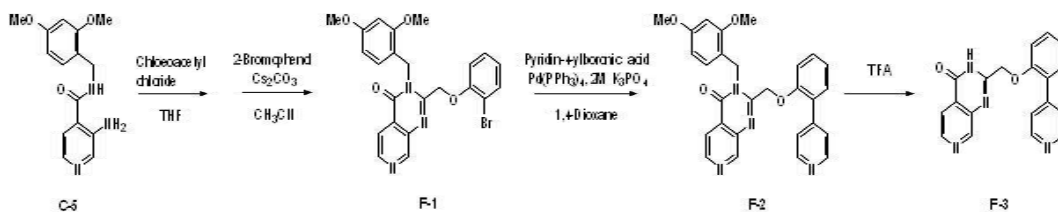
[0572] 메틸2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트

[0573] 메탄올 (1mL)중에서 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조산 (20 mg)의 현탁액에 진한 황산을 몇 방울 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액으로 반응을 중단시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시) 벤조산을 수득하였다.

[0574] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

[0575] MS (ESI+) m/z 346 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0576] 반응식 6 (Method F)

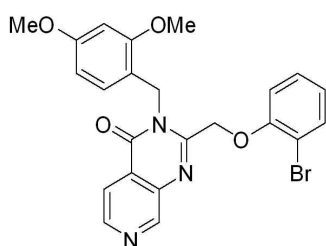


[0577]

[0578] 화합물 F-3의 일반적인 합성은 반응식 6에 예시되어있다. 중간체 1은 클로로아세트알로라이드 및 Cs_2CO_3 와의 2단계 반응을 통해 합성된다. 후속 스즈키 보론산 교차 커플링은 중간 생성물F-2를 만들고, 이를 TFA로 추가로 탈보호하여 목적하는 화합물 F-3을 수득하였다.

[0579] 실시예 70

[0580] 단계 1.

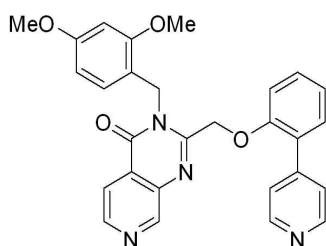


[0581]

[0582] 2-((2-브로모페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0583] 아세트니트릴 (10 mL)중에서 3-(2-클로로아세트아미도)-N-(2,4-디메톡시벤질)이소니코틴아미드(728 mg, 2 mmol) 및 2-브로모페놀 (320 μl , 3 mmol)의 현탁액에 세슘카보네이트 (1.95 g, 6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 3 일 동안 교반하였다. 그것은 물로 희석되고 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 콤비 플래시로 정제하여 2-((2-브로모페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온 (116 mg, 0.24 mmol)을 얻었다.

[0584] 단계 2.

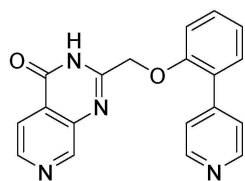


[0585]

[0586] 3-(2,4-디메톡시벤질)-2-((2-(피리딘-4-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0587] 아세트니트릴 (10mL) 중에서 2-((2-브로모페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4 (3H)-온 (24 mg, 0.05 mmol), 피리딘-4-일 보론산 (12 mg, 0.1 mmol) 및 2M 인산 칼륨 수용액 (50 μl , 0.1 mmol)에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (6 mg, 0.005 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 상기 결과물을 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출했습니다. 추출물을 농축시키고 분취용 HPLC로 정제하여 3-(2,4-디메톡시벤질)-2-((2-(pyridin-4-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4 (3H)-온을 얻었다.

[0588] 단계 3.



[0589]
[0590] 2-((2-(피리딘-4-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

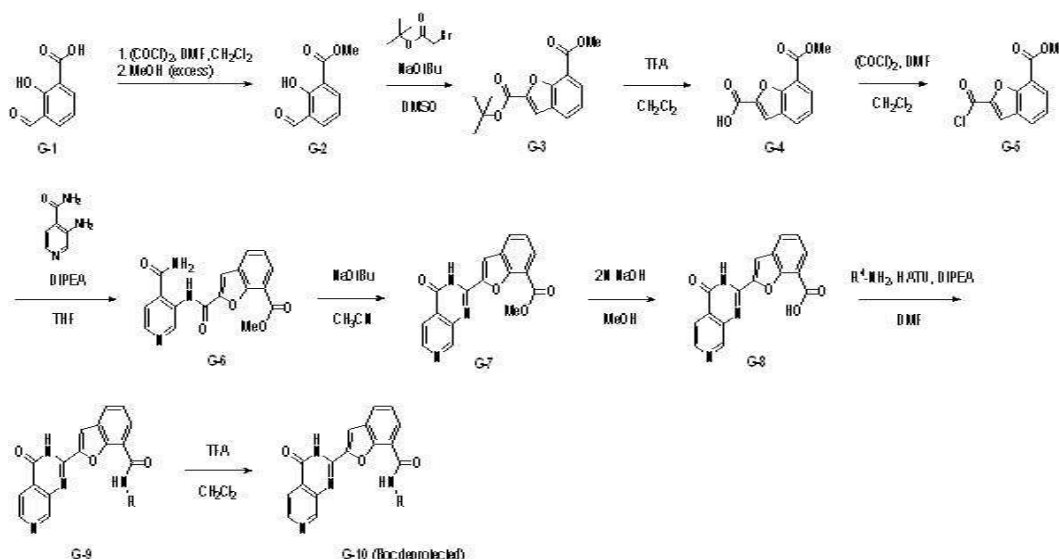
[0591] 출발 물질은 트리플루오로아세트산 (및 디클로로메탄)에 용해되었다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0592]

[0593] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H)

[0594] MS (ESI+) m/z 331 (M+H) $^+$

[0595] 반응식 7 (Method G)

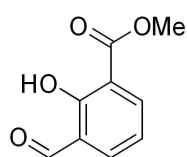


[0596]

[0597] 화합물 G-10의 일반적인 합성은 반응식 7에 예시되어있다. 중간체 G-2는 염소화 및 에스테르화의 2 단계 반응을 통해 합성된다. NaOtBu 에 의한 아세트산 tert-부틸 치환 반응 및 고리화 반응을 수행하여 벤조퓨란 중간체 G-3를 수득하였다. 이어서 TFA로 tert-부틸 에스테르를 가수분해하고 옥 살릴 클로라이드로 염소화하여 중간체 G-5가 얻어진다. 이어서, HATU와의 아마이드 커플링 반응 및 NaOtBu 로의 고리화 반응이 일어나며, 이는 피리도피리미돈 중간체 7를 생성한다. 중간체 G-7의 메틸 에스테르 그룹은 G-8의 카르복실산 중간체로 전환된다. 이어서 G-8 중간체와 HATU의 아마이드 커플링 및 TFA로의 탈보호는 화합물 G-10을 제공한다.

[0598] 실시예 71

[0599] 단계 1.

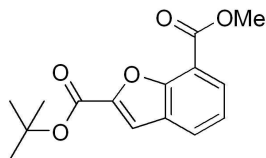


[0600]

[0601] 메틸 3-포르밀-2-하이드록시벤조에이트

[0602] 디클로로 메탄 (10 mL) 중 3-포르밀-2-히드록시벤조산 (831 mg, 5 mmol)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드 (1.3 mL, 15 mmol) 및 수 방울의 N,N-디메틸포름아미드를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 메탄올 (과량)을 첨가하고 혼합물을 진공하에 농축시켜 메틸 3-포르밀-2-히드록시 벤젠을 황색 고체로서 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0603] 단계 2.

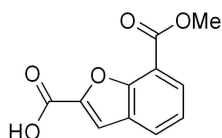


[0604]

[0605] 2-(tert-부틸) 7-메틸벤조퓨란-2,7-디카르복실레이트

[0606] 디메틸술폭시드 (10 mL) 중 메틸 3-포르밀-2-히드록시 벤조에이트 (crude, 5 mmol) 및 tert-부틸브로모아세테이트 (0.74 mL, 5 mmol)의 용액에 소듐 tert-부톡시드 (1.44 g, 15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 가열하고 3 일 동안 교반하였다. 그것은 물로 무게되고 에틸아세테이트로 두 번 추출되었다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래시(combi-flash)로 정제하여 2-(tert-부틸)-7-메틸벤조퓨란-2,7-디카르복실레이트 (261 mg, 0.945 mmol)을 수득하였다.

[0607] 단계 3.

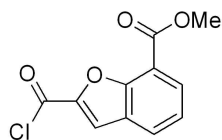


[0608]

[0609] 7-(메톡시카르보닐)벤조퓨란-2-카르복시산

[0610] 출발 물질은 트리플루오로아세트산(및 디클로로메탄)에 용해되었다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 7-(메톡시카르보닐)벤조퓨란-2-카르복시산을 수득하였다.

[0611] 단계 4.

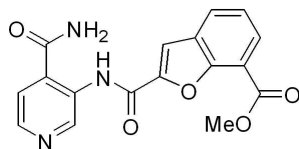


[0612]

[0613] 메틸 2-(클로로카르보닐)벤조퓨란-7-카르복실레이트

[0614] 디클로로메탄 중 7-(메톡시카르보닐)벤조퓨란-2-카르복시산의 용액에 옥살릴 클로라이드 (1.5 당량) 및 몇 방울의 N,N-디메틸 포름 아마이드를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이를 진공하에 농축시키고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다

[0615] 단계 5.



[0616]

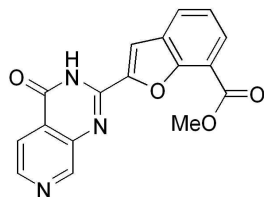
[0617] 메틸 2-((4-카바모일피리딘-3-일)카바모일)벤조퓨란-7-카르복실레이트

[0618] 테트라하이드로퓨란(0.3 당량) 중 3-아미노-2-카르복사미드 (1.0 당량) 및 메틸-2-(클로로카르보닐)벤조퓨란-7-카르복실레이트 (1.5 당량)의 현탁액에 N,N-디이소프로필아민 (3.0 당량)을 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켜 조 생성물로서 메틸 2-((4-카르보일피리딘-3-일)카바모일)벤조퓨란-7-카르복실레이트

트를 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0619]

[0620] 단계 6.

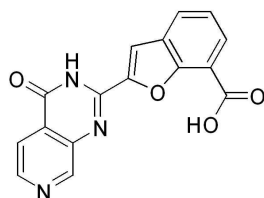


[0621]

[0622] 메틸 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트

[0623] 아세트니트릴 중 2-((4-카바모일피리딘-3-일)카바모일)벤조퓨란-7-카르복실레이트(1.5 당량) 및 3-아미노-2-카르복사미드(1.0 당량) 현탁액에 소듐 *tert*-부톡사이드(3당량)를 방울씩 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 4 시간 동안 교반하였다. 이를 2N 염산 수용액으로 중화시키고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 이소프로필알코올로 결정화시켰다. 고형분을 수집하고 감압하에 건조시켜 메틸-2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트를 수득하였다.

[0624] 단계 7.

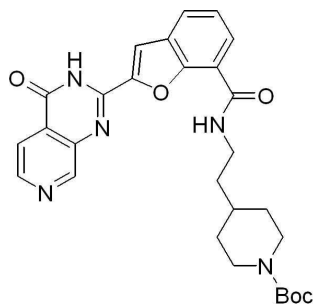


[0625]

[0626] 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복시산

[0627] 메탄올 중 메틸 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트 (7.0 mmol)의 용액에, 2N 수산화 소듐하이드 록사이드 용액 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 2N 염산 수용액으로 중화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고형분을 수집하고 감압하에서 건조시켜 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복시산 (6.64 mmol)을 얻었다.

[0628] 단계 8.

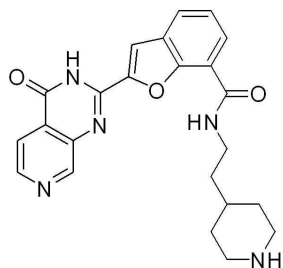


[0629]

[0630] *tert*-부틸 4-(2-(2-(2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카복사미도)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0631] *N,N*-디메틸포름아미드 중에서 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복시산 (1.0 당량) 및 4-(2-아미노에틸)피페리딘-1-카르복시산 *tert*-부틸에스테르(1.1 당량)과, *N,N*-디이소프로필에틸아민(2 eq)을 첨가하였다. 상하기 합물을 30 분 동안 교반하였다. 염수로 희석하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 혼합된 유기 추출물을 염수로 2 회 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조시켰다 (또는 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다). 이를 콤비 플래시 또는 분취용 HPLC로 농축 및 정제하였다.

[0632] 단계 9.



[0633]

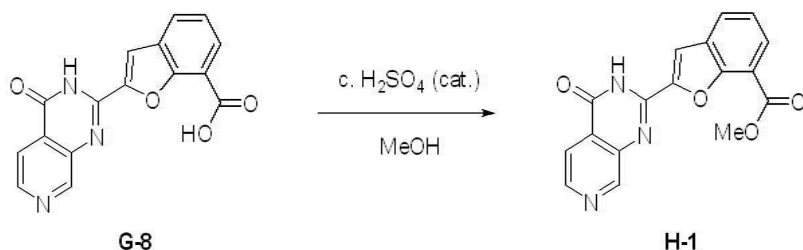
[0634] 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤조퓨란-7-카르복사미드

[0635] Tert-부틸 4-(2-(2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복사미도)에틸)피페리딘-1-카르복실레이트는 트리플루오로아세트산 (1 ml) 및 디클로로메탄 (4 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 주변 온도에서 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤조퓨란-7-카르복사미드를 얻었다.

[0636] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)

[0637] MS (ESI+) m/z 418 (M+H) $^+$

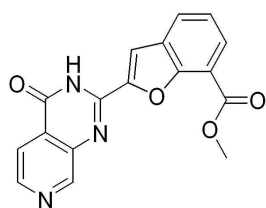
[0638] 반응식 8 (Method H)



[0639]

[0640] 화합물 H-1의 일반적인 합성은 반응식 8에 예시되어있다. 상기 MeOH 및 CH_2SO_4 와의 에스테르화 반응은 메틸 에스테르 화합물 H-1을 생성한다.

[0641] 실시예 72



[0642]

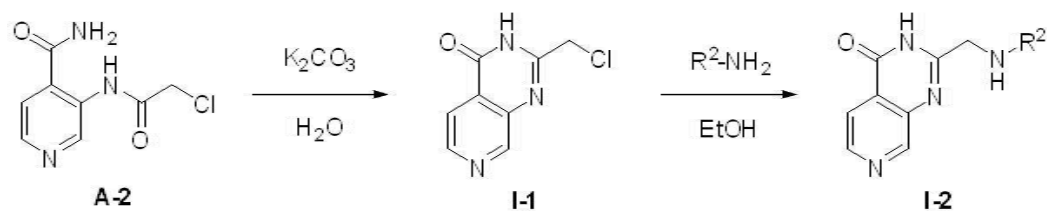
[0643] 메틸 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트

[0644] 메탄올 (1 ml) 중의 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카복실산 (20 mg) mL)에 몇 방울의 진한 황산을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 그것은 포화 소듐디카보네이트 수용액으로 반응을 중단하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC에 의해 정제하여 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트를 수득하였다.

[0645] ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.16 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)

[0646] MS (ESI+) m/z 322 (M+H)⁺

[0647] 반응식 9. (Method I)

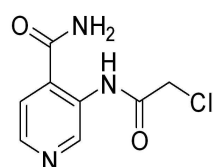


[0648]

[0649] 화합물 I-2의 일반적인 합성은 반응식 9에 예시되어있다. 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드는 K_2CO_3 로 고리화되어 중간체I-1을 생성한다. 이어서 상기 화합물을 아민으로 치환하여 화합물 (I-2)을 생성한다.

[0650] 실시예 73

[0651] 단계 1.



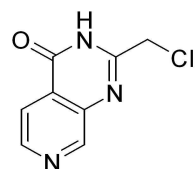
[0652]

[0653] 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드

[0654] THF 중의 3-아미노-3-이소니코틴아미드의 용액에 실온에서 클로로아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 조 생성물을 EtOAc로 결정화시키고 여과하여 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드를 수득하였다.

[0655] MS (ESI+) m/z 214 (M+H)⁺

[0656] 단계 2.

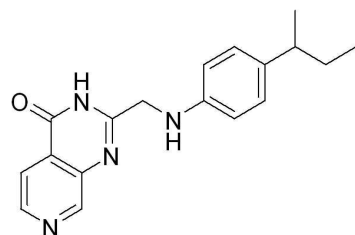


[0657]

[0658] 2-(클로로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0659] H₂O 중 3-(2-클로로아세트아미도)이소니코틴아미드(1.0 mmol)의 용액에 실온에서 클로로아세틸 클로라이드 (1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 전자레인지에서 1 시간 동안 80 °C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 농축시켜 2-(클로로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온 (0.5 밀리몰)을 수득하였다.

[0660] 단계 3.



[0661]

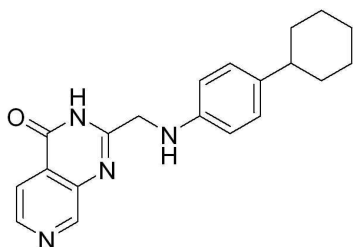
[0662] 2-(((4-(sec-부틸)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0663] EtOH 중의 2-(클로로메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온 (0.5 mmol)의 용액에 실온에서 4-sce-부틸아닐린 (0.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출

하였다. 혼합한 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 농축된 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 2-(((4-(sec-부틸)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온 (0.3 mmol)를 수득하였다.

[0664] MS (ESI+) m/z 309 (M+H)⁺

[0665] 실시예 74



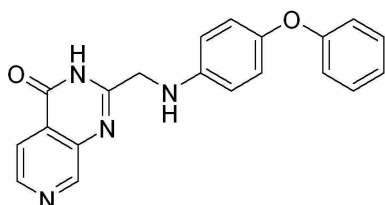
[0666]

[0667] 2-(((4-사이클로헥실페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0668] 4-사이클로헥실아닐린을 사용하여 반응식 9 (방법 I)에서 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0669] MS (ESI+) m/z 335 (M+H)⁺

[0670] 실시예 75



[0671]

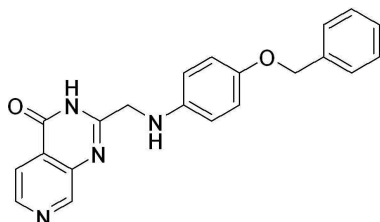
[0672] 2-(((4-페녹시페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0673] 4-페녹시아닐린을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0674] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.02 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.61 Hz, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.41, 5.67 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.61 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H)

[0675] MS (ESI+) m/z 345 (M+H)⁺

[0676] 실시예 76



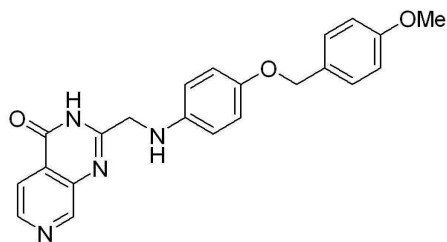
[0677]

[0678] 2-(((4-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0679] 4-벤질옥시아닐린을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0680] MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺

[0681] 실시예 77



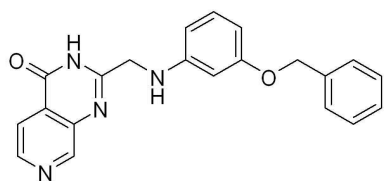
[0682]

[0683] 2-(((4-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0684] 4-(4-메톡시벤질옥시)-페닐아민을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0685] MS (ESI+) m/z 389 (M+H)⁺

[0686] 실시예 78



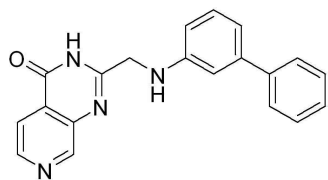
[0687]

[0688] 2-(((3-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0689] 3-벤질옥시아닐린을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0690] MS (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺

[0691] 실시예 79



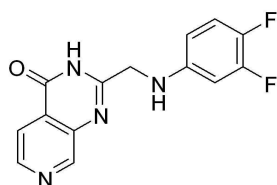
[0692]

[0693] 2-(((1,1'-바이페닐)-3-일아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0694] 3-아미노바이페닐을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0695] MS (ESI+) m/z 329 (M+H)⁺

[0696] 실시예 80



[0697]

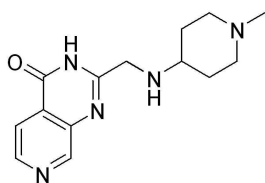
[0698] 2-(((3,4-디플루오로페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0699] 3,4-디플루오로아닐린을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0700] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.59 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.37 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 6.26 Hz, 2H)

[0701] MS (ESI+) m/z 289 (M+H)⁺

[0702] 실시예 81



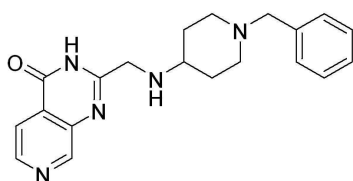
[0703]

[0704] 2-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0705] 1-메틸-4-피페리딘아민을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0706] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0707] 실시예 82



[0708]

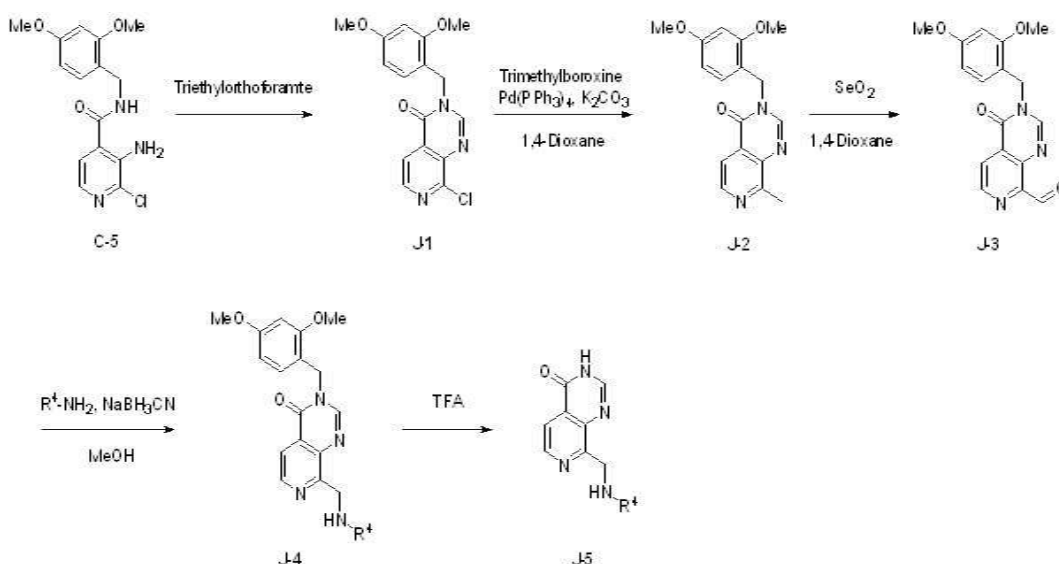
[0709] 2-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0710] 4-아미노-1-벤질피페리딘을 사용하여, 반응식 9 (방법 I)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0711] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.24 (m, 5H), 3.42 (s, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)

[0712] MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺

[0713] 반응식 10 (방법 J)

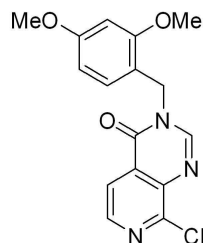


[0714]

[0715] 화합물 J-5의 일반적인 합성은 반응식 10에 예시되어있다. 3-아미노-2-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)이소니코틴아미드를 트리에틸오르토포르메이트와 반응시켜, 피리도피리미딘은 중간체 J-1을 얻었다. 트리메틸보록신을 이용한 스즈키 크로스 커플링과 SeO₂를 사용한 산화는 알데히드 중간체 J-3를 생성한다. NaBH₃CN을 사용한 후속 환원 아미노화 및 TFA 로의 탈보호는 화합물 J-5를 제공한다.

[0716] 실시예 83

[0717] 단계 1.



[0718]

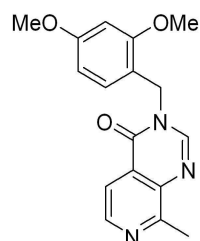
[0719] 8-클로로-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0720] 중간체 3-5 (322 mg, 1.0 mmol)를 트리에틸오르토포름메이트 (4 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 150 °C에서 가열하고 4 일 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 농축시켜 중간체 1 (정량적)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0721] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

[0722] MS (ESI+) m/z 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0723] 단계 2.

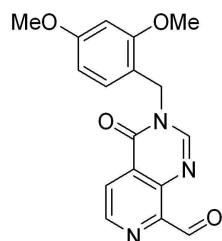


[0724]

[0725] 3-(2,4-디메톡시벤질)-8-메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0726] 디옥산 (5 mL) 중 중간체 1 (396 mg, 1.02 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (282 mg, 2.04 mmol), 트리메틸보록신 (213 μL , 1.53 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하였다. 분리된 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 농축된 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 담황색 오일로서 중간체 2 화합물 (301mg, 0.815mmol)을 수득하였다.

[0727] 단계 3.



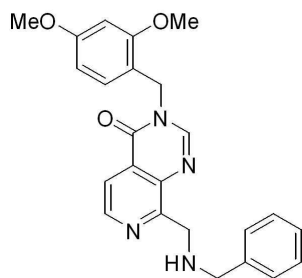
[0728]

[0729] 3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-카바알데히드

[0730] 디옥산 (5 mL) 중 중간체 2 (312 mg, 1.0 mmol)의 용액에 셀레늄 디옥사이드 (222 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C로 가열하고 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 농축시켰다.

[0731] MS (ESI+) m/z 384 (M+H)⁺

[0732] 단계 4.



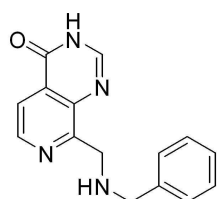
[0733]

[0734] 8-((벤질아미노)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0735] 중간체 3 및 (1-벤질피페리딘-4-일)메탄아민을 실온에서 MeOH 중에서 혼합 하였다. 혼합물을 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 NaBH₃CN으로 처리하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 1M NaOH로 반응을 종료하고, EtOAc로 추출하였다. 분리된 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 농축된 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 8-((벤질아미노)메틸)-3-(2,4-디메톡시 벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온을 수득하였다.

[0736] MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

[0737] 단계 6.



[0738]

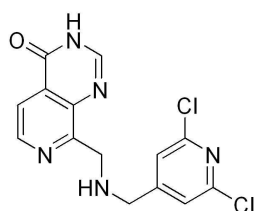
[0739] 8-((벤질아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0740] 8-((벤질아미노)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4 (3H)-온을 TFA (2 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 50 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 진공 농축시켰다. 농축된 잔류물을 예비 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0741] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (br s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.33 (s, 2H)

[0742] MS (ESI+) m/z 267 (M+H)⁺

[0743] 실시예 84



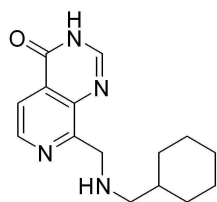
[0744]

[0745] 8-(((2,6-디클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0746] 2,6-디클로로피리딘-4-메틸아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0747] MS (ESI+) m/z 337 (M+H)⁺

[0748] 실시예 85



[0749]

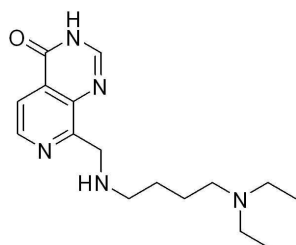
[0750] 8-(((사이클로헥실메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0751] 시클로헥산메틸아민을 사용하여 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0752] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.51 (d, 2H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.26-0.76 (m, 6H)

[0753] MS (ESI+) m/z 273 (M+H)⁺

[0754] 실시예 86



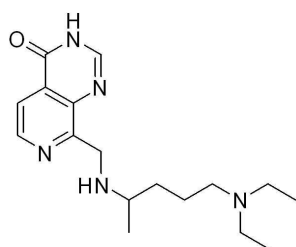
[0755]

[0756] 8-(((4-(디에틸아미노)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0757] N,N-디에틸-1,4-부탄디아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0758] MS (ESI+) m/z 304 (M+H)⁺

[0759] 실시예 87



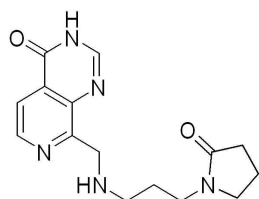
[0760]

[0761] 8-(((5-(디에틸아미노)pentan-2-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0762] 2-아미노-5-디에틸아미노펜탄을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0763] MS (ESI+) m/z 318 (M+H)⁺

[0764] 실시예 88



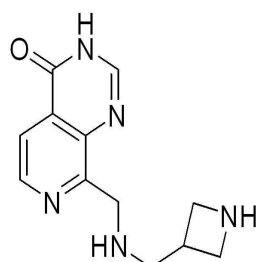
[0765]

[0766] 8-(((3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0767] N-(3-아미노프로필)-2-피롤리딘온을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0768] MS (ESI+) m/z 302 (M+H)⁺

[0769] 실시예 89



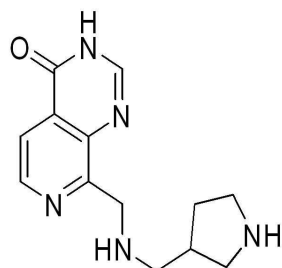
[0770]

[0771] 8-(((아제티딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0772] 1-Boc-3-(아미노메틸)아제티딘을 사용하여, 반응식 10(방법 J)에 따라 표제의 화합물을 수득하였다.

[0773] MS (ESI+) m/z 246 (M+H)⁺

[0774] 실시예 90



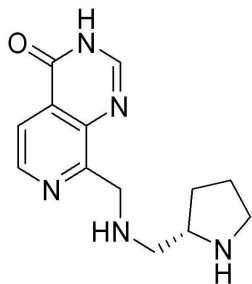
[0775]

[0776] 8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0777] 1-Boc-3-(아미노메틸)피롤리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0778] MS (ESI+) m/z 260 (M+H)⁺

[0779] 실시예 91



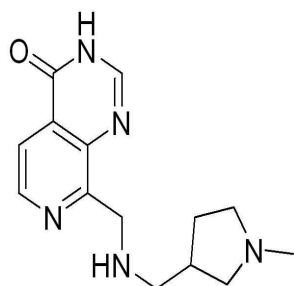
[0780]

[0781] (S)-8-(((피롤리딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0782] (S)-3-(아미노메틸)-1-Boc-피롤리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0783] MS (ESI+) m/z 260 (M+H)⁺

[0784] 실시예 92



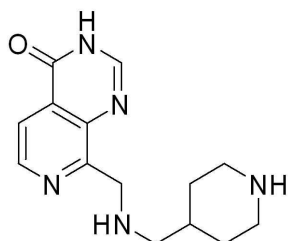
[0785]

[0786] 8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0787] 1-(1-메틸피롤리딘-3-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0788] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0789] 실시예 93



[0790]

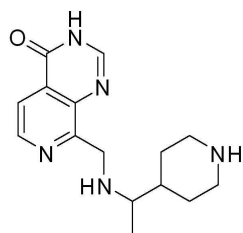
[0791] 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0792] 1-Boc-4-(아미노메틸)피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0793] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.23 (bs, 1H), 2.10 (d, 2H), 1.56 (q, 2H)

[0794] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0795] 실시예 94



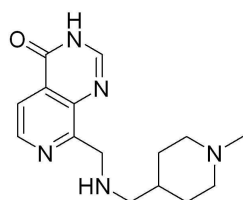
[0796]

[0797] 8-(((1-(피페리딘-4-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0798] tert-부틸 4-(1-아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0799] MS (ESI+) m/z 288 (M+H)⁺

[0800] 실시예 95



[0801]

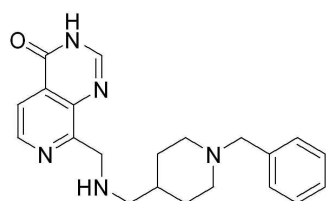
[0802] 8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0803] (1-메틸-4-피페리디닐)메탄아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0804] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 5.48 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

[0805] MS (ESI+) m/z 288 (M+H)⁺

[0806] 실시예 96



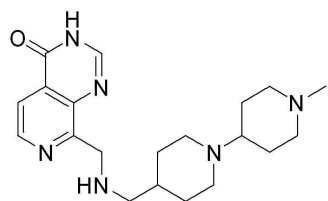
[0807]

[0808] 8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0809] 1-(1-벤질피페리딘-4-일)메탄아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0810] MS (ESI+) m/z 364 (M+H)⁺

[0811] 실시예 97



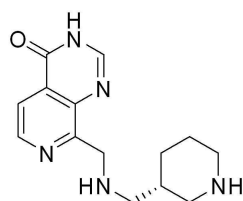
[0812]

[0813] 8-((((1'-메틸-[1,4'-bi피페리딘]-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0814] 1-(1'-메틸-1,4'-바이피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0815] MS (ESI+) m/z 371 (M+H)⁺

[0816] 실시예 98



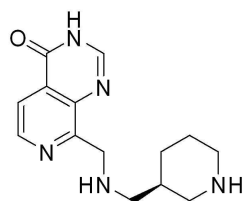
[0817]

[0818] (R)-8-((((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0819] (S)-1-Boc-3-(아미노메틸)피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 얻었다.

[0820] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0821] 실시예 99



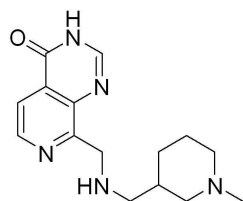
[0822]

[0823] (S)-8-((((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0824] (R)-1-Boc-3-(아미노메틸)피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0825] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0826] 실시예 100



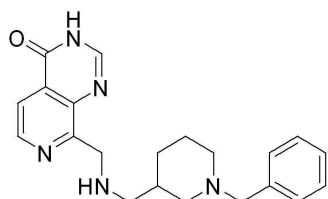
[0827]

[0828] 8-((((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0829] 3-(아미노메틸)-1-메틸피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0830] MS (ESI+) m/z 288 (M+H)⁺

[0831] 실시예 101



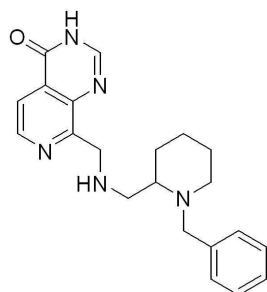
[0832]

[0833] 8-((((1-벤질피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0834] (1-벤질피페리딘-3-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0835] MS (ESI+) m/z 364 (M+H)⁺

[0836] 실시예 102



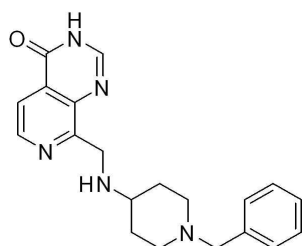
[0837]

[0838] 8-((((1-벤질피페리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0839] 2-아미노메틸-1-벤질피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0840] MS (ESI+) m/z 364 (M+H)⁺

[0841] 실시예 103



[0842]

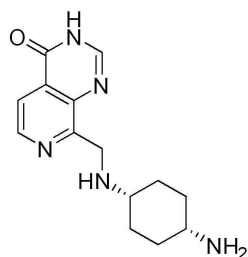
[0843] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0844] 4-아미노-1-벤질피페리딘을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0845] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (br s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.09 Hz, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)

[0846] MS (ESI+) m/z 350 (M+H)⁺

[0847] 실시예 104



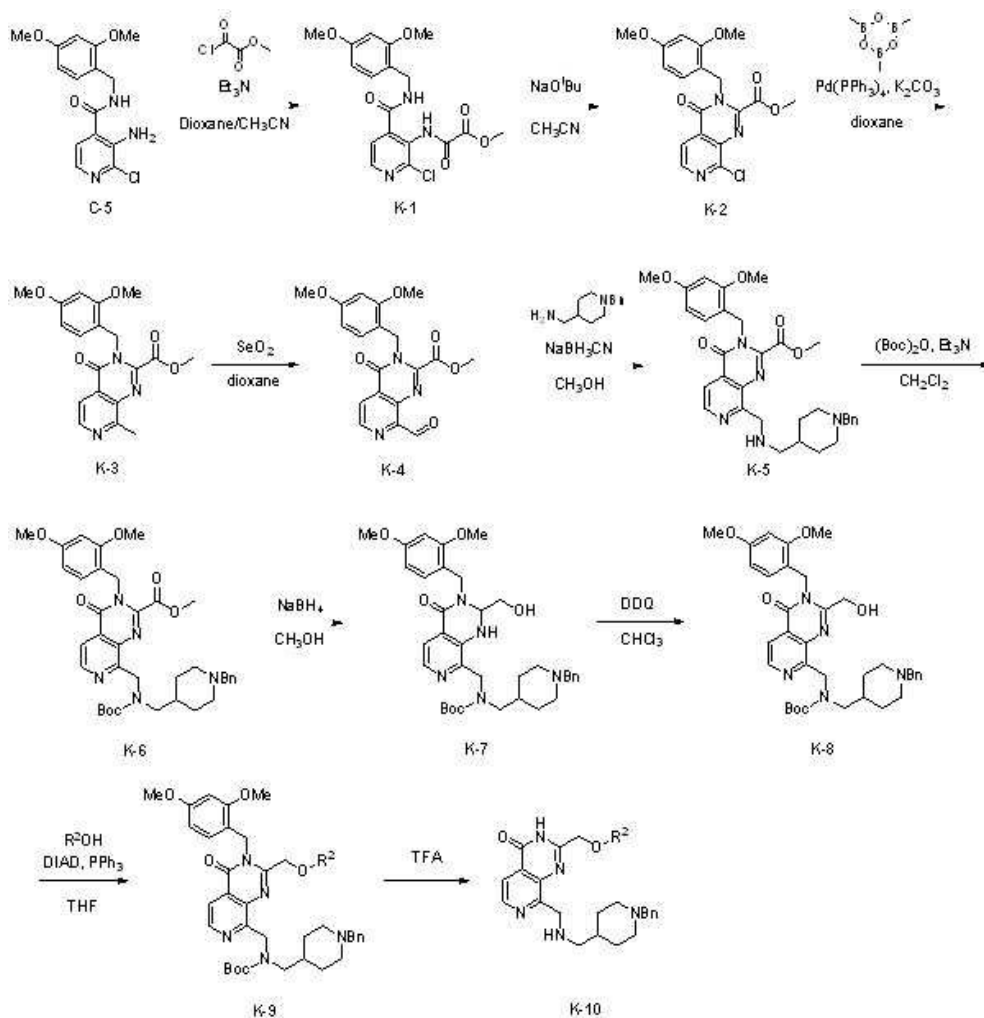
[0848]

[0849] 8-((((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0850] 1-N-Boc-시스-1,4-사이클로헥실디아민을 사용하여, 반응식 10 (방법 J)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[0851] MS (ESI+) m/z 274 (M+H)⁺

[0852] 반응식 11 (방법 K)



[0853]

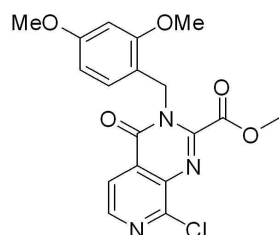
[0854] 화합물 K-10의 일반적인 합성은 반응식 11에 예시되어 있다. 3-아미노-2-클로로이소니코틴산은 HATU를 사용하여 2,4-디메톡시벤질아민과 반응하여 아마이드 중간체 C-5를 수득하였다. 이어서 메틸클로로옥소 아세테이트 및 NaOtBu를 이용한 2단계반응을 행하여 중간체 K-2를 생성한다. 트리메틸보록신을 사용한 스즈키 크로스 커플링 및 SeO₂를 사용한 산화에 의해 알데히드 중간체 K-4를 제조한다. NaBH₃CN 및 Boc 보호를 사용한 후속적인 환원 아미노화 반응은 중간체 K-6을 제공한다. 메틸 에스테르는 NaBH₄에 의해 환원되고 DDQ에 의해 재산화되어 알콜 중간체 K-8를 생성한다. Mitsunobu 반응은 디알데하이드와 PPh₃를 사용하여 에테르 결합을 형성하고 2,4-디메톡시벤

질기는 TFA에 의해 탈 보호되어 최종 생성물을 얻는다.

[0855]

[0856] 실시예 105

[0857] 단계 1.



[0858]

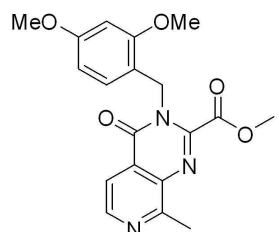
[0859] 메틸 8-클로로-3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-카르복실레이트

[0860] 디옥산 (5 mL) 및 CH₃CN (5 mL) 중 중간체 C-5 (322 mg, 1.0 mmol) 및 Et₃N (418 μl, 3.0 mmol)의 용액에 메틸클로로옥소아세트레이트 (276 μl, 3.0 mmol)를 0 °C에서 적하한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 농축 잔류물에 CH₃CN (10 mL) 및 NaOtBu (192 mg, 2.0 mmol)를 질소 분위기하에서 첨가하였다. 혼합물을 90 °C에서 가열하고 2 일 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 물 (30 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체K-2 (265mg, 0.68mmol)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0861] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 8.50 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*=2.4, 8.4Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)

[0862] MS (ESI+) *m/z* 390 (M+H)⁺

[0863] 단계 2.



[0864]

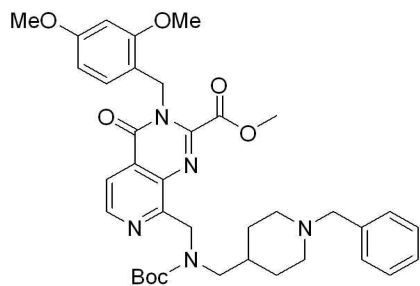
[0865] 메틸 3-(2,4-디메톡시벤질)-8-메틸-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-카르복실레이트

[0866] 무수 디옥세인 (5 mL) 중 중간체 K-2 (396 mg, 1.02 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (282 mg, 2.04 mmol), 트리메틸보톡신 (213 μl, 1.53 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (59mg, 0.05mmol)을 질소 분위기하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 가열하고 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척 하였다. 유기층을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 K-3 (301mg, 0.815mmol)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0867] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 8.58 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.48 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.42 (dd, *J*=2.4, 8.4Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)

[0868] MS (ESI+) *m/z* 370 (M+H)⁺

[0869] 단계 3~5.



[0870]

[0871] 메틸 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-카르복실레이트

[0872] 디옥산 (5 mL) 중 중간체 K-3 (312 mg, 1.0 mmol)의 용액에 SeO₂ (222 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 가열하고 3 시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공 농축시켰다.

[0873] MS (ESI+) m/z 384 (M+H)⁺

[0874] MeOH (10 mL) 중 농축된 잔류물의 용액에 (1-벤질피페리딘-4-일)메탄아민 (225 mg, 1.1 mmol) 및 NaBH₃CN (126 mg, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 15 분 동안 교반 한 후, 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 반응을 종료하고 EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 농축시켰다.

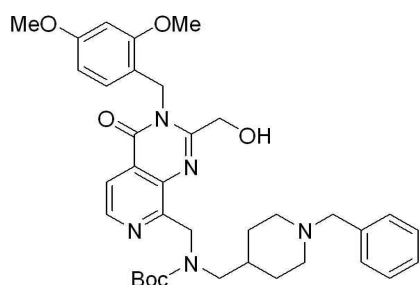
[0875] MS (ESI+) m/z 572 (M+H)⁺

[0876] DCM (20 mL) 중 농축된 잔류물의 용액에 Boc₂O (327 mg, 1.5 mmol) 및 Et₃N (279 μ l, 2.0 mmol)을 첨가하였다. 30 분 동안 교반 한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 K-6 중간체 (268mg, 0.40mmol)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0877] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 8.74 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.05 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.08 (d, J =8.4Hz, 1H), 6.50 (d, J =2.4Hz, 1H), 6.44 (dd, J =2.4, 8.8Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.46 (s, 9H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.38 (m, 2H)

[0878] MS (ESI+) m/z 672 (M+H)⁺

[0879] 단계 6~7.



[0880]

[0881] tert-부틸 (((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)((3-(2,4-디메톡시벤질)-2-(하이드록시메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)카바메이트

[0882] MeOH (10 mL) 중 중간체 K-6 (200 mg, 0.298 mmol)의 용액에 NaBH₄ (105 mg, 2.98 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 3 시간 동안 교반 한 후, 혼합물을 물 (30 mL)로 퀀칭시킨 다음 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다.

[0883] MS (ESI+) m/z 646 (M+H)⁺

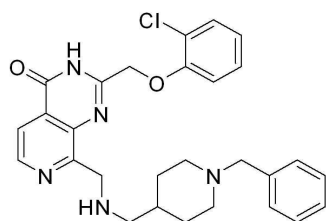
[0884] CHCl₃ (10 mL) 중 농축된 잔류물의 용액에 DDQ (135 mg, 0.596 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 1N 수성 NaOH (30 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 오일 (158 mg)인 중간체 K-8을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0885] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.54 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.81 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.04 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.45 및 1.19 (m, 9H)

[0886] MS (ESI+) m/z 644 (M+H)⁺

[0887] 단계 8.

[0888]



[0889] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

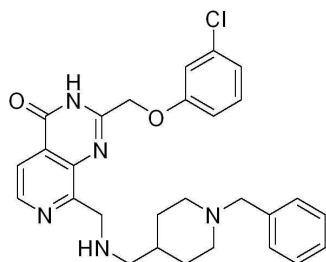
[0890] 무수 THF (1.5 mL) 중 중간체 K-8 (13 mg, 0.02 mmol)의 용액에 2-클로로 페놀 (디옥산 중 0.2 M, 0.2 mL), PPh₃ (52 mg, 0.2 mmol) 및 DIAD (39 μL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고 3 시간 동안 교반한 후, UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다. 추출물을 농축시키고, 잔류물을 TFA (1 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 50 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (2.5mg)을 수득하였다.

[0891] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.41 (d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.00 (t, *J*=7.6Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.14(m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)

[0892] MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

[0893] 실시예 106

[0894]



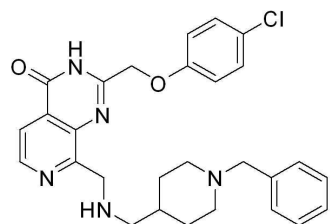
[0895] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0896] 3-클로로페놀을 사용하여, 반응식 11 (방법 K)에서 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.3mg).

[0897] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, *J* = 5.6Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.28 (t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)

[0898] MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

[0899] 실시예 107



[0900]

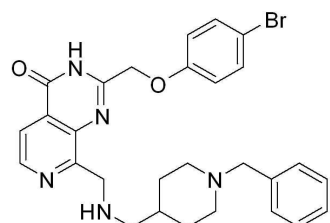
[0901] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0902] 4-클로로페놀을 사용하여, 반응식 11 (방법 K)에서 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.4 mg).

[0903] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.06 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.29 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.05 (d, J =8.8Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[0904] MS (ESI+) m/z 504 (M+H) $^+$

[0905] 실시예 108



[0906]

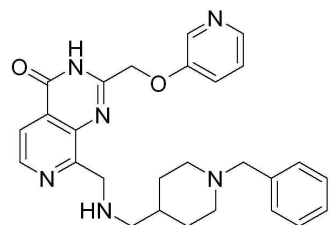
[0907] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-브로모페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0908] 4-브로모페놀을 사용하여 반응식 11 (방법 K)에 기재한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.1 mg).

[0909] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.06 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.43 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.00 (d, J =9.2Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)

[0910] MS (ESI+) m/z 548 (M+H) $^+$

[0911] 실시예 109



[0912]

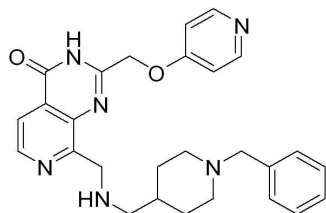
[0913] 8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0914] 3-하이드록시피리딘을 사용하여, 반응식 11 (방법 K)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (2.2mg)을 수득하였다.

[0915] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.07 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.71 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.52 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[0916] MS (ESI+) m/z 471 (M+H) $^+$

[0917] 실시예 110



[0918]

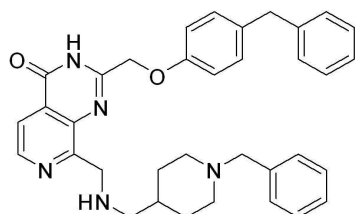
[0919] 8-((((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)amino)methyl)-2-((pyridin-4-yl)methoxy)methylpyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-온

[0920] 4-하이드록시피리딘을 사용하여, 반응식 11 (방법 K)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (3.2 mg).

[0921] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.70 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.68 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.49 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)

[0922] MS (ESI+) m/z 471 (M+H) $^+$

[0923] 실시예 111



[0924]

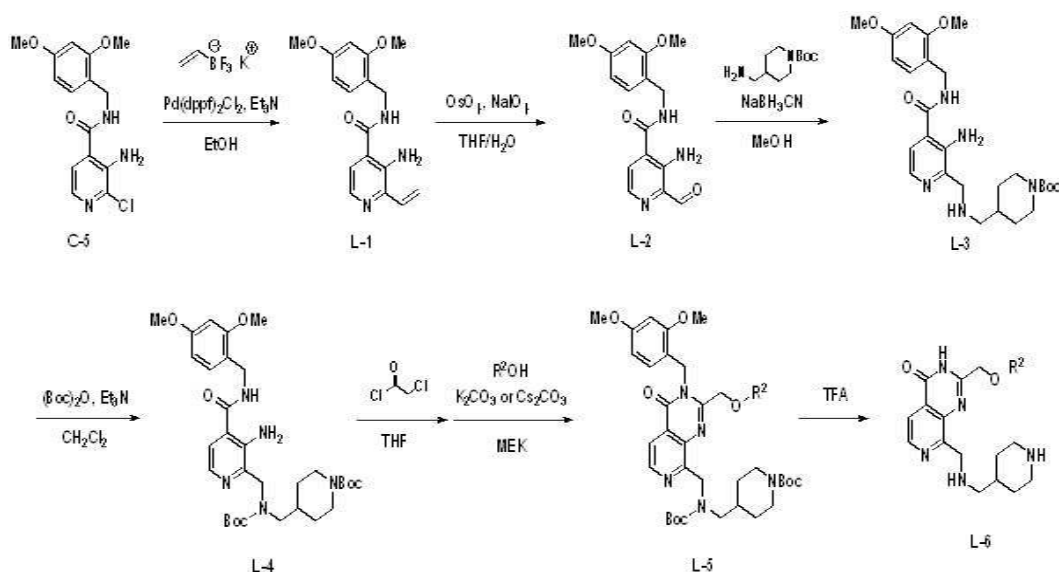
[0925] 2-((4-benzylpiperidin-1-yl)methyl)amino)-8-((((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)amino)methyl)-2-((4-benzylpiperidin-1-yl)methyl)amino)-8-((((1-benzylpiperidin-4-yl)methyl)amino)methyl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-온

[0926] 4-benzyl 페놀을 사용하여, 반응식 11 (방법 K)에 기재한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (3.3 mg).

[0927] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[0928] MS (ESI+) m/z 560 (M+H) $^+$

[0929] 반응식 12 (Method L)

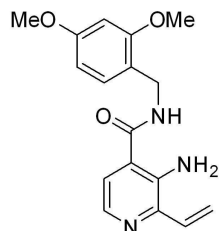


[0930]

[0931] 화합물 L-6의 일반적인 합성은 반응식 12에 예시되어있다. 알데히드 그룹은 포타슘 비닐트리플루오로보레이트를 사용한 스즈키 크로스 커플링 결합 및 OsO₄ 및 NaIO₄를 사용한 산화성 절단에 의해 도입된다. NaBH₃CN 및 Boc 보호기를 사용한 후속 환원 아미노화는 중간체 L-4를 생성한다. 이어서, 클로로아세틸클로라이드 및 탄산염 염기와 2 단계 반응에 의해 중간체L-5를 수득한다. 2,4-디메톡시벤질기는 TFA에 의해 탈보호되어 최종 생성물을 생성한다.

[0932] 실시예 112

[0933] 단계 1.



[0934]

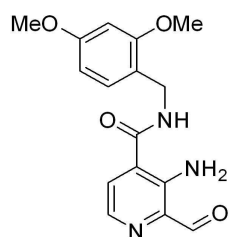
[0935] 3-아미노-N-(2,4-디메톡시벤질)-2-비닐이소니코틴아미드

[0936] 무수 EtOH (20 mL) 중 중간체 C-5 (644 mg, 2.0 mmol) 용액에 포타슘비닐트리플루오로보레이트 (402 mg, 3.0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (디클로로메탄 부가 물, 49 mg, 0.06 mmol) 및 Et₃N (1.4 mL, 10 mmol)을 첨가하였다. 질소를 제공하고 80 °C로 가열하고 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 L-1 (472 mg, 1.51 mmol)을 수득하였다.

[0937] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.46 (br t, J=5.6Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.75 (dd, J=12.0, 17.6Hz, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.32 (d, J=17.6Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 5.98 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)

[0938] MS (ESI+) m/z 314 (M+H)⁺

[0939] 단계 2.



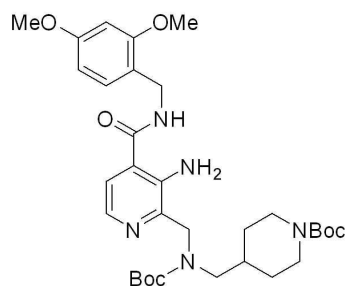
[0940]

[0941] 3-아미노-N-(2,4-디메톡시벤질)-2-formylisonicotinamide

[0942] THF (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 중간체 L-1 (251 mg, 0.8 mmol)의 용액에 OsO₄ (물 중 4 %, 0.62 mL, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 5 분 동안 잠깐 교반 한 후, NaIO₄ (513 mg, 2.25 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃의 포화 수용액 (30 mL)으로 킨칭시키고 EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 L-2를 중간체로서 조 생성물의 오일로서 수득하였다. 조 오일을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용 하였다.

[0943] MS (ESI+) m/z 316 (M+H)⁺

[0944] 단계 3~4.



[0945]

[0946] tert-부틸-4-(((3-아미노-4-((2,4-디메톡시벤질)카바모일)피리딘-2-일)메틸)(tert-부톡시카르보닐)아미노)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0947] MeOH (10 mL) 중 중간체 L-2 (조질로서 250 mg, 0.8 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실산 (214 mg, 1.0 mmol) 및 NaBH₃CN (100 mg, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 물 (30 mL)로 킨칭시킨 다음 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다.

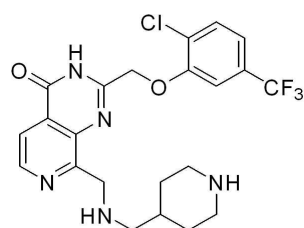
[0948] MS (ESI⁺)*m/z* 514 (M+H)⁺

[0949] 생성된 잔류물을 DCM (10 mL)으로 추출한 후, Boc₂O (230 μl, 1.0 mmol) 및 Et₃N (223 μl, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 L-4 (138 mg, 0.225 mmol)를 수득하였다.

[0950] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.73 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.43 (m, 18H), 0.94 (m, 2H)

[0951] MS (ESI⁺)*m/z* 614 (M+H)⁺

[0952] 단계 5~6.



[0953]

[0954] 2-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0955] THF (1 mL) 중 중간체 L-4 (13.8 mg, 0.023 mmol)의 용액에 클로로 아세틸 클로라이드 (5.5 μl, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MEK (1.5 mL)로 희석하였다. 2-클로로-5-트리플루오로메틸페놀 (디옥산 중 0.2 M, 0.3 mL) 및 K₂CO₃ (9.5 mg, 0.069 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출한 후, 추출물을 농축시키고 분취용 HPLC로 정제하였다. 정제된 잔류물을 TFA (1 mL)에 용해시키고 50 °C로 가열하고 2 시간 동안 교반하였다. 이를 진공 농축시키고 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (2.1mg)을 수득하였다.

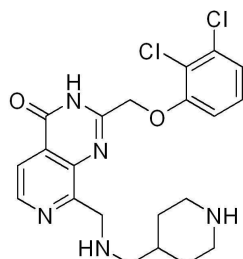
[0956]

[0957] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.69 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.09 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10

(m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[0958] MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺

[0959] 실시예 113



[0960]

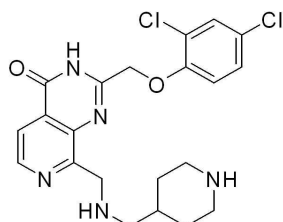
[0961] 2-((2,3-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0962] 2,3-디클로로페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.7 mg).

[0963] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.68 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.78 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[0964] MS (ESI+) m/z 448 (M+H)⁺

[0965] 실시예 114



[0966]

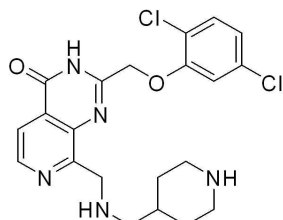
[0967] 2-((2,4-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0968] 2,4-디클로로페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.4 mg).

[0969] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.6Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.49 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J =2.4, 8.8Hz, 1H), 7.20 (d, J =8.8Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.77 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)

[0970] MS (ESI+) m/z 448 (M+H)⁺

[0971] 실시예 115



[0972]

[0973] 2-((2,5-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

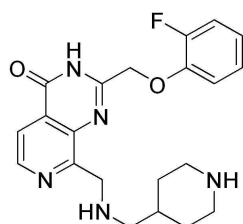
[0974] 2,5-디클로로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.6 mg).

[0975] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.69 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.09 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.41 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.33 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.05 (dd, J =2.4, 8.8Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (m, 2H),

3.03 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[0976] MS (ESI+) m/z 448 (M+H)⁺

[0977] 실시예 116



[0978]

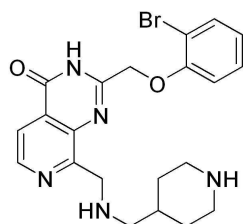
[0979] 2-((2-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0980] 2-플루오로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.7 mg).

[0981] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.6Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.13 (m, 4H) 5.14 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[0982] MS (ESI+) m/z 398 (M+H)⁺

[0983] 실시예 117



[0984]

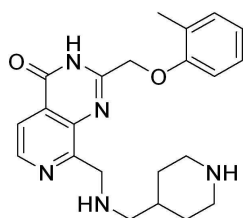
[0985] 2-((2-브로모페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0986] 2-브로모페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.2 mg).

[0987] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.68 (d, J =4.8Hz, 1H), 8.09 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.59 (dd, J =1.2, 8.0Hz, 1H), 7.33 (t, J =8.6Hz, 1H), 7.17 (d, J =8.0Hz, 1H), 6.95 (t, J =8.4Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.81 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[0988] MS (ESI+) m/z 458 (M+H)⁺

[0989] 실시예 118



[0990]

[0991] 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((o-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

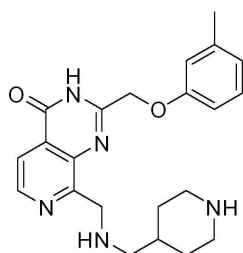
[0992] o-크레졸을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.3 mg). Using o-cresol, the title compound was obtained (2.3 mg) as described in 반응식 12 (Method L).

[0993] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (d, J =7.6Hz, 1H), 6.90 (t, J =7.6Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.28

(m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)

[0994] MS (ESI+) m/z 394 (M+H)⁺

[0995] 실시예 119



[0996]

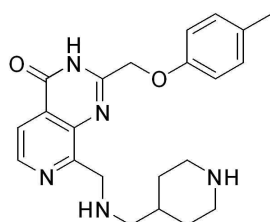
[0997] 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((m-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[0998] m-크레졸을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (2.2mg)을 수득하였다.

[0999] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1000] MS (ESI+) m/z 394 (M+H)⁺

[1001] 실시예 120



[1002]

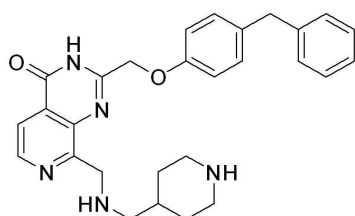
[1003] 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((p-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1004] p-크레졸을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.5 mg).

[1005] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1006] MS (ESI+) m/z 394 (M+H)⁺

[1007] 실시예 121



[1008]

[1009] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

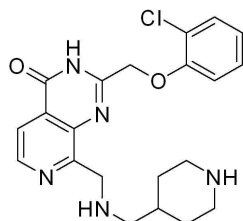
[1010] 4-벤질 페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물 (3.5mg)을 수득하였다.

[1011] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10

(m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1012] MS (ESI+) m/z 470 (M+H)⁺

[1013] 실시예 122



[1014]

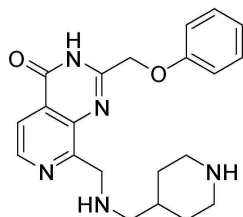
[1015] 2-((2-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1016] 2-클로로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (3.9mg).

[1017] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.08 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1018] MS (ESI+) m/z 414 (M+H)⁺

[1019] 실시예 123



[1020]

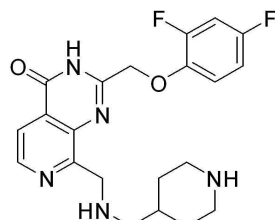
[1021] 2-(페녹시메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1022] 페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (3.7 mg).

[1023] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.00 (t, J =7.6Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1024] MS (ESI+) m/z 380 (M+H)⁺

[1025] 실시예 124



[1026]

[1027] 2-((2,4-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

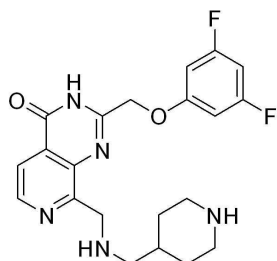
[1028] 2,4-디플루오로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.4 mg).

[1029] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.6Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.11

(m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1030] MS (ESI+) m/z 416 (M+H)⁺

[1031] 실시예 125



[1032]

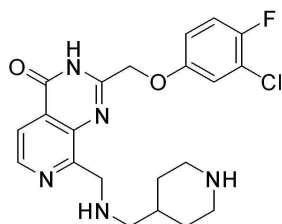
[1033] 2-((3,5-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1034] 3,5-디플루오로페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.5 mg).

[1035] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.6Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1036] MS (ESI+) m/z 416 (M+H)⁺

[1037] 실시예 126



[1038]

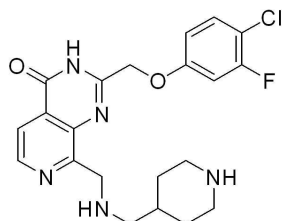
[1039] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1040] 3-클로로-4-플루오로 페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.9mg).

[1041] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.67 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.07 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (t, J =9.2Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1042] MS (ESI+) m/z 432 (M+H)⁺

[1043] 실시예 127



[1044]

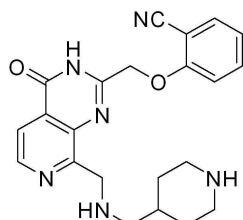
[1045] 2-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1046] 4-클로로-3-플루오로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.0 mg).

[1047] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.67 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1048] MS (ESI+) m/z 432 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1049] 실시예 128



[1050]

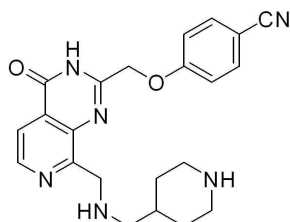
[1051] 2-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴

[1052] 2-시아노페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물 (0.3mg)을 수득하였다.

[1053] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.68 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1054] MS (ESI+) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1055] 실시예 129



[1056]

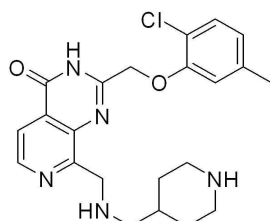
[1057] 4-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴

[1058] 2-시아노페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (2.1 mg).

[1059] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.67 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

[1060] MS (ESI+) m/z 405 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1061] 실시예 130



[1062]

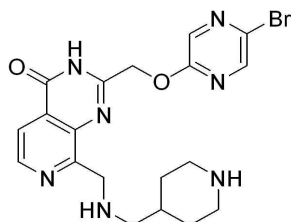
[1063] 2-((2-클로로-5-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1064] 2-클로로-5-메틸페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.5 mg).

[1065] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.68 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1066] MS (ESI+) m/z 428 (M+H) $^+$

[1067] 실시예 131



[1068]

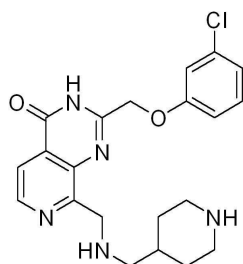
[1069] 2-(((5-브로모피라진-2-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1070] 5-브로모-2히드로록시피라진을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.4 mg).

[1071] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1072] MS (ESI+) m/z 460 (M+H) $^+$

[1073] 실시예 132



[1074]

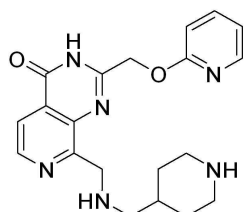
[1075] 2-((3-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1076] 3-클로로페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.6 mg).

[1077] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.67 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.83 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1078] MS (ESI+) m/z 414 (M+H) $^+$

[1079] 실시예 133



[1080]

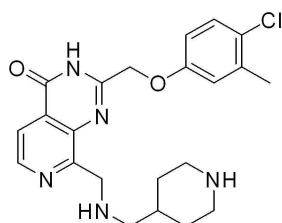
[1081] 8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1082] 2-하이드록시피리딘을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.6 mg).

[1083] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.62 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 6.60 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.51 (m, 2H)

[1084] MS (ESI+) m/z 381 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1085] 실시예 134



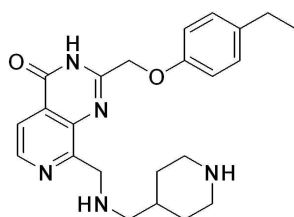
[1086]

[1087] 2-((4-클로로-3-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1088] 4-에틸페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.9 mg).

[1089] MS (ESI+) m/z 428 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1090] 실시예 135



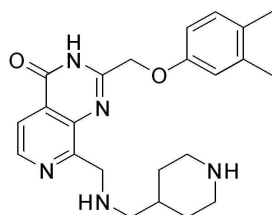
[1091]

[1092] 2-((4-에틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1093] 4-에틸페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.6 mg).

[1094] MS (ESI+) m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1095] 실시예 136



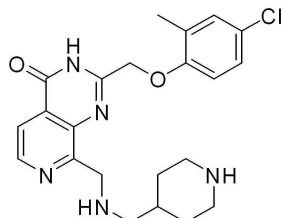
[1096]

[1097] 2-((3,4-디메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1098] 3,4-디메틸페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.9 mg).

[1099] MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺

[1100] 실시예 137



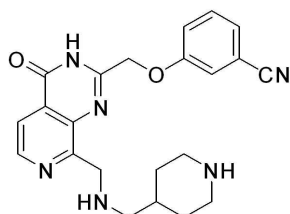
[1101]

[1102] 2-((4-클로로-2-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1103] 4-클로로-2-메틸페놀을 사용하여, 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.5 mg).

[1104] MS (ESI+) m/z 428 (M+H)⁺

[1105] 실시예 138



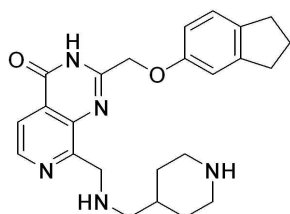
[1106]

[1107] 3-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴

[1108] 3-시아노페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.9mg).

[1109] MS (ESI+) m/z 405 (M+H)⁺

[1110] 실시예 139



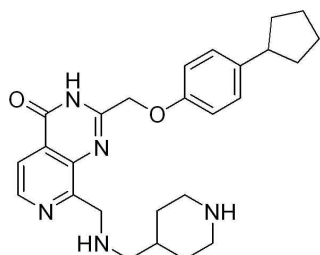
[1111]

[1112] 2-(((2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1113] 2,3-디히드로-1H-인덴-5-올을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (0.9 mg).

[1114] MS (ESI+) m/z 420 (M+H)⁺

[1115] 실시예 140



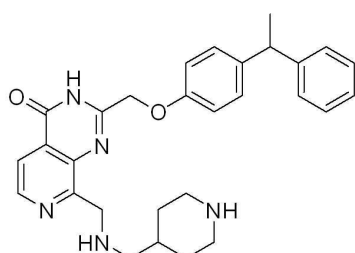
[1116]

[1117] 2-((4-(4-사이클로펜틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1118] 4-사이클로펜틸페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.2 mg).

[1119] MS (ESI+) m/z 448 (M+H)⁺

[1120] 실시예 141



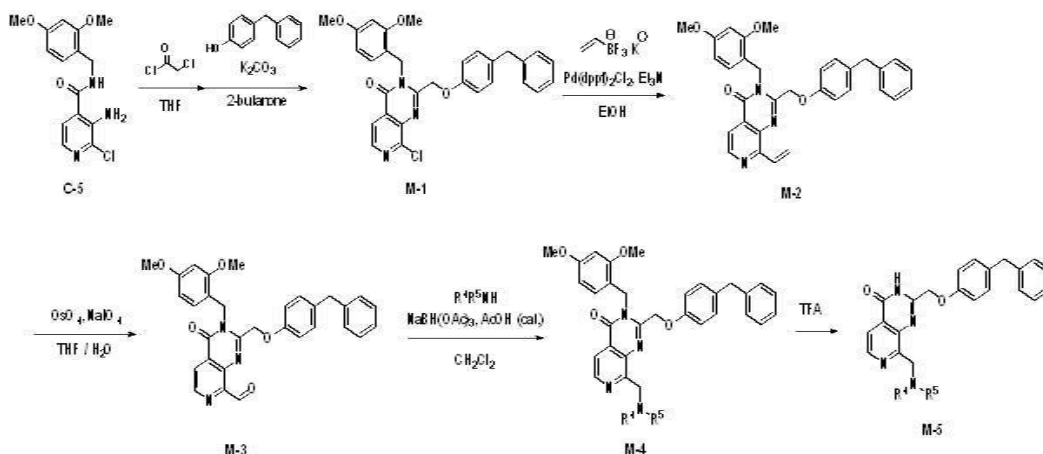
[1121]

[1122] 2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1123] 4-(1-페닐에틸)페놀을 사용하여 반응식 12 (방법 L)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (1.3 mg).

[1124] MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

[1125] 반응식 13 (방법 M)

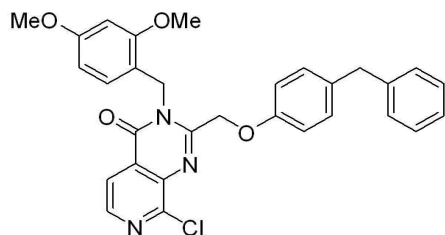


[1126]

[1127] 화합물 M-5의 일반적인 합성은 반응식 13에 예시되어있다. 중간체인 M-2는 클로로 아세틸 클로라이드 및 K₂CO₃의 2 단계 반응에 의해 합성된다. 이후 칼륨비닐트리플루오로보레이트와 스즈키 (Suzuki) 커플링 반응을 수행하고 OsO₄ / NaIO₄로 산화적 개열을 수행하여 알데히드 그룹을 도입한다. 환원성 아미노화 반응 및 TFA에 의한 2,4-디메톡시벤질 그룹의 탈보호에 따라 최종 생성물을 얻었다.

[1128] 실시예 142

[1129] 단계 1.



[1130]

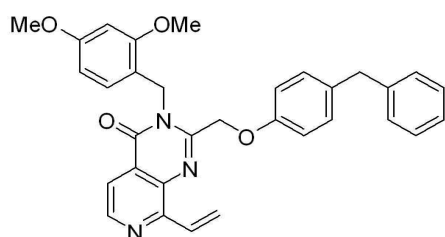
[1131] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-클로로-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1132] THF (20mL) 중 중간체 화합물 C-5 (644mg, 2.0mmol)의 용액에 질소 분위기하에 클로로아세틸클로라이드 (477 μ l, 6.0mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MEK (40 mL)로 희석하였다. 4-벤질 페놀 (442mg, 2.4mmol) 및 K₂CO₃ (828mg, 6.0mmol)을 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 밤새 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하였다. 유기층을 물 (50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 M-1 (517mg, 0.98mmol)를 수득하였다.

[1133] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.42 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 6.98 (d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 6.37 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

[1134] MS (ESI+) *m/z* 528 (M+H)⁺

[1135] 단계 2.



[1136]

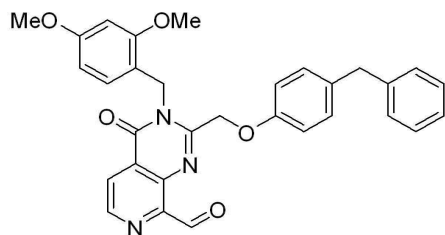
[1137] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-8-비닐피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1138] 무수 EtOH (20mL) 중 중간체 M-1 (600mg, 1.14 mmol)의 용액에 비닐트리플루오로보레이트 칼륨 (229mg, 1.71mmol), Pd (dppf) C₁₂ (디클로로메탄 부가 물, 28mg, 0.034 mmol) 및 Et₃N (794 μ l, 5.70mmol)을 첨가하였다. 니트로 젠장. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (40 mL)로 추출한 후, 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 M-2 중간체 (440mg, 0.847mmol)를 수득하였다.

[1139] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.64 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.81 (dd, *J*=10.8, 17.6Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.09 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.86 (d, *J*=8.8Hz, 2H), 6.59 (dd, *J*=2.0, 17.2Hz, 1H), 6.36 (m, 2H), 5.64 (dd, *J*=2.0, 10.8Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)

[1140] MS (ESI+) *m/z* 520 (M+H)⁺

[1141] 단계 3.



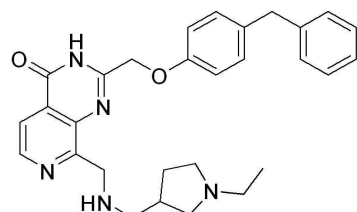
[1142]

[1143] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-카보알데히드

[1144] THF (10mL) 및 물 (10mL) 중의 중간체 (M-2) (390mg, 0.75mmol)의 용액에 OsO₄ (물 중 4 %, 0.59mL, 0.075mmol)를 적가 하였다. 혼합물을 5 분 동안 교반한 후, NaIO₄ (481mg, 2.25mmol)를 첨가하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaHCO₃의 포화 수용액 (30 mL)으로 켄칭시키고 EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 중간체 M-3 (정량적)를 오일로서 수득하였다. 조 오일을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1145] MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺

[1146] 단계 4~5.



[1147]

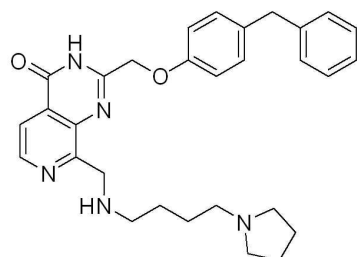
[1148] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1149] DCM (1.5 mL) 중의 중간체M-3 (조유 39 mg, 0.075 mmol)의 용액에 (1-에틸피롤리딘-3-일)메탄아민 (디옥산 중 0.2 M, 0.5 mL) 및 AcOH (촉매량)을 첨가하였다. NaBH(OAc)₃ (32 mg, 0.15 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반 한 후, UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다. 추출물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하였다. 정제된 잔류물을 TFA (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 50 °C로 가열하고 3 시간 동안 교반 한 후, 용액을 진공 농축시키고, 생성된 잔류물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (4.9mg)을 수득하였다.

[1150] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (m, 3H)

[1151] MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

[1152] 실시예 143



[1153]

[1154] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((4-(피롤리딘-1-일)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

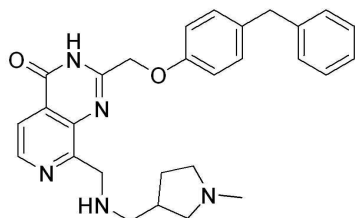
[1155] 4-(피롤리딘-1-일)부탄-1-아민을 사용하여 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다

(5.5mg).

[1156] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.67 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 1.77 (m, 1H)

[1157] MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺

[1158] **실시예 144**



[1159]

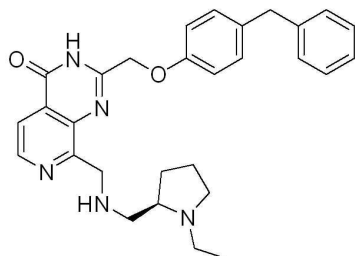
[1160] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1161] 반응식 13의 (M 방법)에 기재된 바와 같이 (1-메틸피롤리딘-3-일) 메탄아민을 사용하여, 표제 화합물 (3.7mg)을 수득하였다.

[1162] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 1H)

[1163] MS (ESI+) m/z 470 (M+H)⁺

[1164] **실시예 145**



[1165]

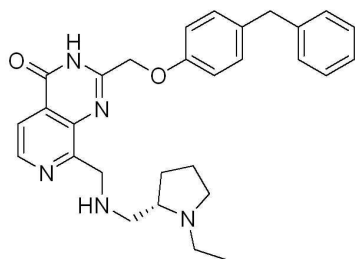
[1166] (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1167] (R)-(1-에틸피롤리딘-2-일)메탄아민을 사용하여 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (3.2 mg).

[1168] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.36 (m, 3H)

[1169] MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

[1170] 실시예 146



[1171]

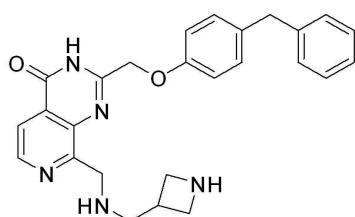
[1172] (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1173] (S)-(1-에틸피롤리딘-2-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (4.3mg).

[1174] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 1H)

[1175] MS (ESI+) m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1176] 실시예 147



[1177]

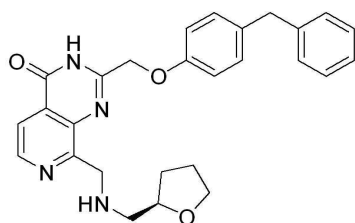
[1178] 8-(((아제티딘-3-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1179] 반응식 13 (방법 M)에 기술된 바와 같이 tert 부틸 3-(아미노메틸)아제티딘-1-카르복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 수득하였다 (5.6 mg).

[1180] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.83 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 1H)

[1181] MS (ESI+) m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1182] 실시예 148



[1183]

[1184] (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

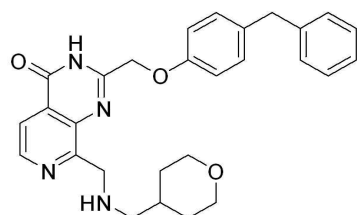
[1185] (R)-(테트라하이드로퓨란-2-일)메탄아민을 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.2mg)을 수득하였다.

[1186] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.33

(m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.62 (m, 1H)

[1187] MS (ESI+) m/z 457 (M+H)⁺

[1188] 실시예 149



[1189]

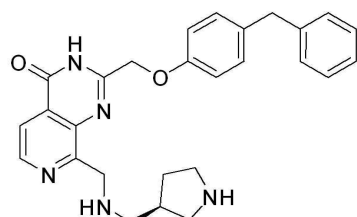
[1190] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1191] (테트라하이드로-2H-피란-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (4.0mg).

[1192] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=4.8Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.80 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[1193] MS (ESI+) m/z 471 (M+H)⁺

[1194] 실시예 150



[1195]

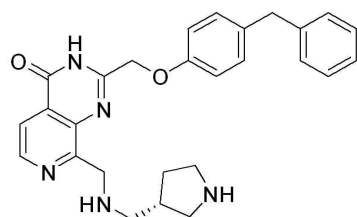
[1196] (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1197] tert-부틸 (R)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (9.4mg).

[1198] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.66 (d, *J*=5.6Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.86 (m, 2H)

[1199] MS (ESI+) m/z 456 (M+H)⁺

[1200] 실시예 151



[1201]

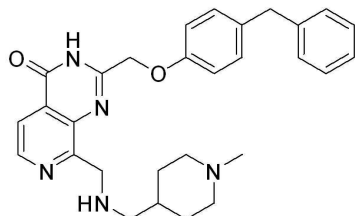
[1202] (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1203] tert-부틸 (S)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트를 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (8.2 mg).

[1204] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.86 (m, 2H)

[1205] MS (ESI+) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1206] 실시예 152



[1207]

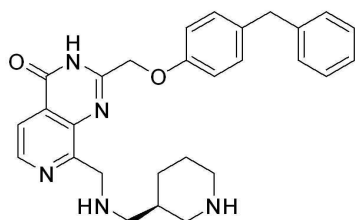
[1208] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1209] (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.2mg)을 수득하였다.

[1210] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.66 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.59 (m, 2H)

[1211] MS (ESI+) m/z 484 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1212] 실시예 153



[1213]

[1214] (S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

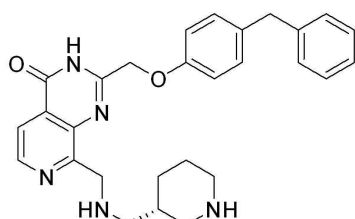
[1215] tert-부틸 (R)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여,

[1216] 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (10.6 mg).

[1217] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)

[1218] MS (ESI+) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1219] 실시예 154



[1220]

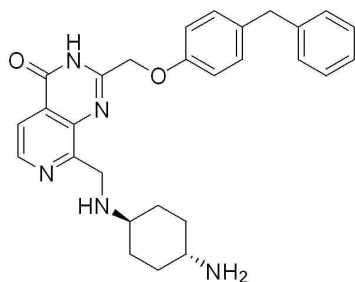
[1221] (R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1222] tert-부틸 (S)-3-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (9.0mg).

[1223] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)

[1224] MS (ESI+) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1225] 실시예 155



[1226]

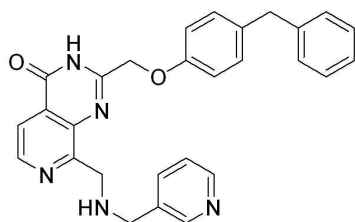
[1227] 8-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1228] N-Boc-트랜스-1,4-사이클로헥산디아민을 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (9.2 mg).

[1229] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.65 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.98 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)

[1230] MS (ESI+) m/z 470 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1231] 실시예 156



[1232]

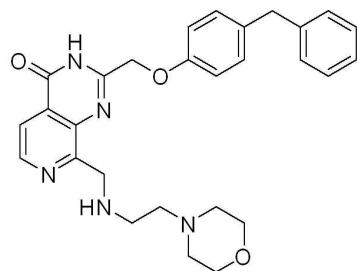
[1233] 2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1234] 피리딘-3-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다 (7.3 mg).

[1235] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.76 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (s, 2H)

[1236] MS (ESI+) m/z 464 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

실시예 157



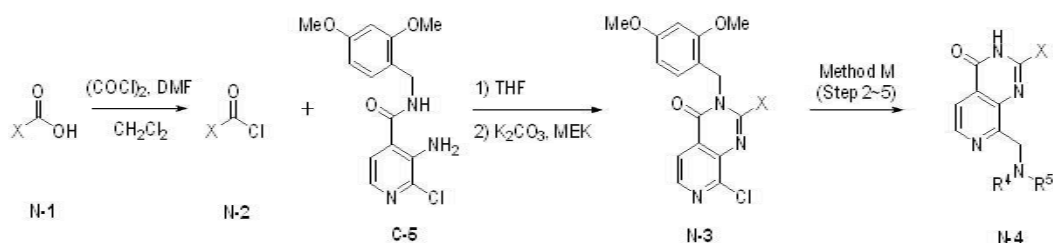
2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용하여 반응식 13 (방법 M)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (12.9mg)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.07 (m, 4H)

MS (ESI+) m/z 486 (M+H) $^+$

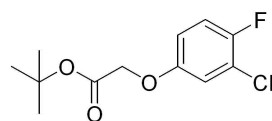
반응식 14 (방법 N)



화합물 N-4의 일반적인 합성은 반응식 14에 예시되어있다. 카르복시산은 $(\text{COCl})_2$ 에 의해 산염화물 중간체N-2로 전환된다. 2 단계 반응이 일어나 N-3 중간체가 얻어지고, M 방법 (단계 2 ~ 5)과 동일한 방법으로 반응하여 최종 화합물을 얻는다.

실시예 158

단계 1.

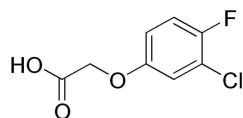


tert-부틸 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세테이트

DMF (300mL) 중 tert-부틸브로모아세테이트 (30.9mL, 209.5mmol, 1.0 당량) 및 3-클로로-4-플루오로페놀 (30.7g, 209.5mmol, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (63.6g, 461 mmol, 2.2 당량)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이를 EA로 희석하고, 유기층을 염수로 3 회 세척하였다. 유기층 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸2-(3-클로로-4-플루오로페녹시) 아세테이트 (정량적)를 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

MS (ESI+) m/z 261 (M+H) $^+$

[1252] 단계 2.



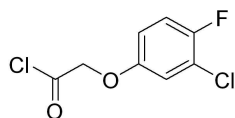
[1253]

[1254] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세트산

[1255] DCM (300 mL) 중의 tert-부틸 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세테이트의 용액에 TFA (150 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 진공 농축시켰다. 잔류물을 n-헥산으로 결정화시켜 중간체 N-1 (41.3 g, 96 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1256] MS (ESI+) m/z 205 (M+H)⁺

[1257] 단계 3.



[1258]

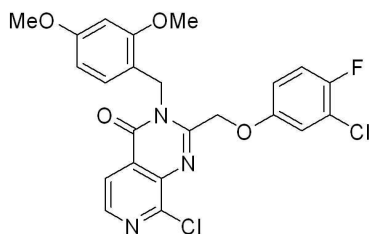
[1259] 2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)아세틸클로라이드

[1260] DCM 중 중간체 N-1 (43.5 g, 213 mmol)의 현탁액에 0 °C에서 (COCl)₂ (27.4 mL, 319 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켜 중간체 N-2 (정량적)를 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1261] MS (ESI+) m/z 219 (M+H)⁺

[1262] (샘플 용매로서 MeOH로 인해, 아실클로라이드는 LC-MS 샘플에서 메틸에스테르로 전환된다)

[1263] 단계 4.

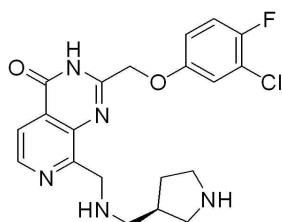


[1264]

[1265] 8-클로로-2-((3-(2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)피리도 [3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1266] THF (500 mL) 중의 중간체 N-2 (213 mmol, 조 생성물)에 3-아미노-2-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)이소니코틴아미드 (42.9 g, 133 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 THF로 세척하였다. 침전물을 여과하고 THF로 세척하였다. 수집된 고체를 MEK (500 mL)에 현탁시키고, K₂CO₃ (18.4 g, 399 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 가열하고 밤새 교반하였다. 반응이 실온으로 과냉된 후, 물 (400 mL)을 부었다. 혼합물을 빙욕하에 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 수집하고 감압하에 건조시켜 중간체 N-3 (54.5 g, 수율 82 %)를 수득하였다.

[1267] 단계 5~8. (방법M과 동일한 과정임)



[1268]

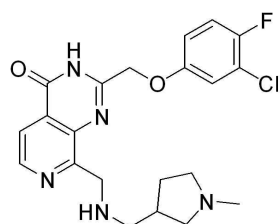
[1269] (S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1270] tert-부틸(R)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.4mg)을 수득하였다.

[1271] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)

[1272] MS (ESI⁺): m/z 418 (M+H)⁺

[1273] 실시예 159



[1274]

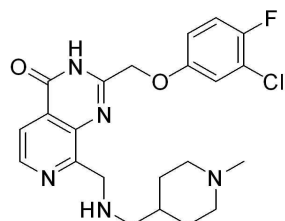
[1275] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1276] 반응식 14의 (N 법)에 기재된 바와 같이 (1-메틸피롤리딘-3-일)-메탄아민을 사용하여, 표제 화합물 (5.1 mg)을 얻었다.

[1277] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)

[1278] MS (ESI⁺) m/z 432 (M+H)⁺

[1279] 실시예 160



[1280]

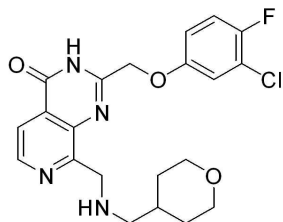
[1281] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1282] (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (6.2mg)을 수득하였다.

[1283] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)

[1284] MS (ESI⁺) m/z 446 (M+H)⁺

[1285] 실시예 161



[1286]

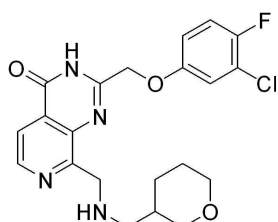
[1287] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1288] (테트라하이드로피란-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (4.4mg)을 수득하였다.

[1289] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

[1290] MS (ESI+) m/z 433 (M+H) $^+$

[1291] 실시예 162



[1292]

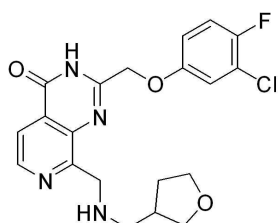
[1293] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1294] (테트라하이드로피란-3-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.7mg)을 수득하였다.

[1295] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (m, 1H)

[1296] MS (ESI+) m/z 433 (M+H) $^+$

[1297] 실시예 163



[1298]

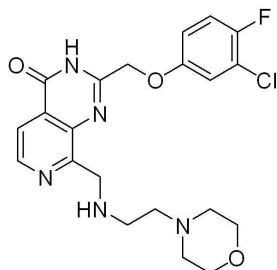
[1299] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1300] (테트라하이드로피란-3-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (4.7mg)을 수득하였다.

[1301] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)

[1302] MS (ESI+) m/z 419 (M+H) $^+$

[1303] 실시예 164



[1304]

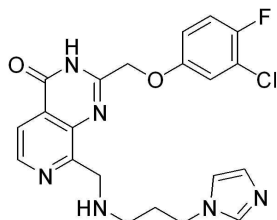
[1305] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1306] 2-모르폴리노에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.3mg)을 수득하였다.

[1307] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.08 (m, 4H)

[1308] MS (ESI+) m/z 448 (M+H) $^+$

[1309] 실시예 165



[1310]

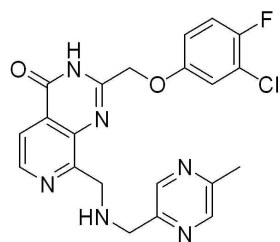
[1311] 8-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1312] 3-(1H-이미다졸-1-일)프로판-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (14.3mg)을 수득하였다.

[1313] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.43 (m, 2H)

[1314] MS (ESI+) m/z 443 (M+H) $^+$

[1315] 실시예 166



[1316]

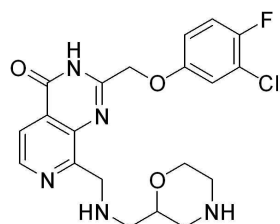
[1317] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((5-메틸pyrazin-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1318] (5-메틸피라진-2일)메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (8.4mg)을 수득하였다.

[1319] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)

[1320] MS (ESI+) m/z 441 (M+H) $^+$

[1321] 실시예 167



[1322]

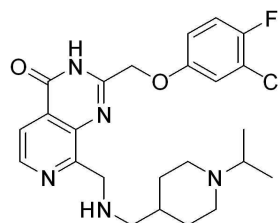
[1323] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((모르폴린-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1324] 모르폴린-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (10.7mg)을 수득하였다.

[1325] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)

[1326] MS (ESI+) m/z 434 (M+H) $^+$

[1327] 실시예 168



[1328]

[1329] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-iso프로필피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

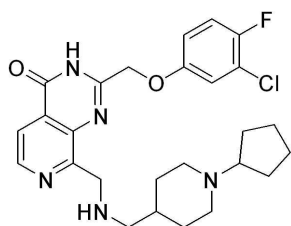
[1330] (1-이소프로필피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (20.0mg)을 수득하였다.

[1331] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m,

1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)

[1332] MS (ESI+) m/z 474 (M+H)⁺

[1333] 실시예 169



[1334]

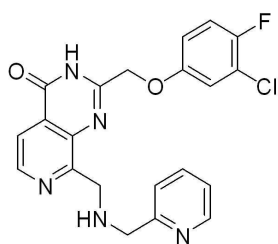
[1335] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-사이클로헥틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1336] (1-사이클로헥틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (30.0mg)을 수득하였다.

[1337] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.17 (m, 5H), 1.69 (m, 8H)

[1338] MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

[1339] 실시예 170



[1340]

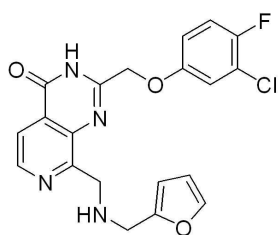
[1341] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피리딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1342] 피리딘-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.7mg)을 수득하였다.

[1343] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.55 (s, 2H)

[1344] MS (ESI+) m/z 426 (M+H)⁺

[1345] 실시예 171



[1346]

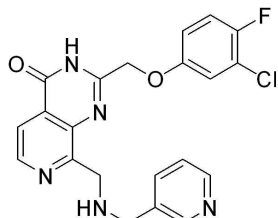
[1347] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((퓨란-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1348] 퓨란-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.5mg)을 수득하였다.

[1349] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.45 (s, 2H)

[1350] MS (ESI+) m/z 415 (M+H) $^+$

[1351] 실시예 172



[1352]

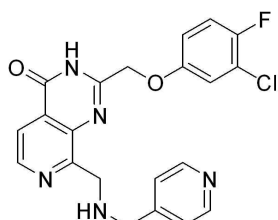
[1353] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1354] 피리딘-3-일 메탄아민 (0.4 mg)을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[1355] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 3.2, 5.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)

[1356] MS (ESI+) m/z 426 (M+H) $^+$

[1357] 실시예 173



[1358]

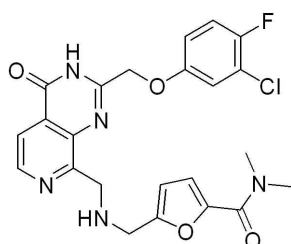
[1359] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1360] 피리딘-4-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.6mg)을 수득하였다.

[1361] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (m, 3H), 8.08 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)

[1362] MS (ESI+) m/z 426 (M+H) $^+$

[1363] 실시예 174



[1364]

[1365] 5-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미

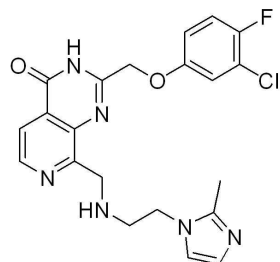
노)메틸)-N,N-디메틸퓨란-2-카르복사미드

[1366] 5-(아미노메틸)-N,N-디메틸퓨란-2-카르복사미드를 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.0mg)을 수득하였다.

[1367] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.29 (s, 6H)

[1368] MS (ESI+) m/z 486 (M+H) $^+$

[1369] 실시예 175



[1370]

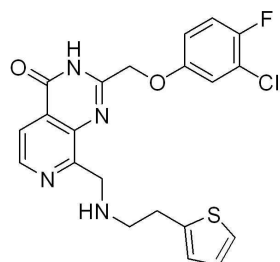
[1371] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1372] 2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.2mg)을 수득하였다.

[1373] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)

[1374] MS (ESI+) m/z 443 (M+H) $^+$

[1375] 실시예 176



[1376]

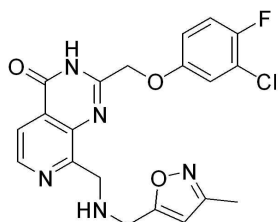
[1377] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(티오펜-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1378] 2-(티오펜-2-일) 에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (2.9mg)을 수득하였다.

[1379] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.33 (m, 2H)

[1380] MS (ESI+) m/z 445 (M+H) $^+$

[1381] 실시예 177



[1382]

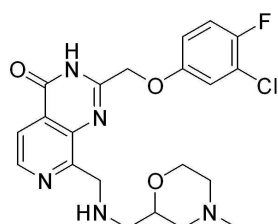
[1383] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((3-메틸이소옥사졸-5-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1384] 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 (3-메틸이소옥사졸-5-일) 메탄아민을 사용하여, 표제 화합물 (2.2mg)을 수득하였다.

[1385] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 3.2, 6.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

[1386] MS (ESI+) m/z 430 (M+H) $^+$

[1387] 실시예 178



[1388]

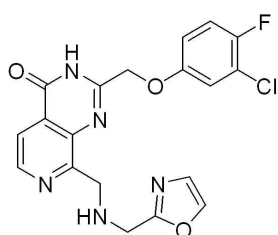
[1389] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1390] (4-메틸모르폴린-2-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (9.8mg)을 수득하였다.

[1391] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.97 (s, 3H)

[1392] MS (ESI+) m/z 448 (M+H) $^+$

[1393] 실시예 179



[1394]

[1395] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((옥사졸-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

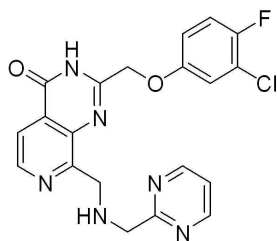
[1396] 옥사졸-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.2mg)을 수득하였다.

[1397] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.21 (m,

3H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.64 (s, 2H)

[1398] MS (ESI+) m/z 416 (M+H)⁺

[1399] 실시예 180



[1400]

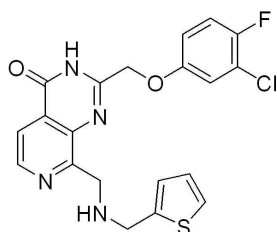
[1401] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리미딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1402] 피리미딘-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (14.3mg)을 수득하였다.

[1403] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H) 5.09 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.69 (s, 2H)

[1404] MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

[1405] 실시예 181



[1406]

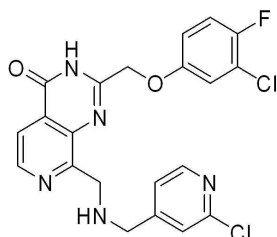
[1407] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((티오펜-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1408] 티오펜-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (9.3mg)을 수득하였다.

[1409] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.63 (s, 2H)

[1410] MS (ESI+) m/z 431 (M+H)⁺

[1411] 실시예 182



[1412]

[1413] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

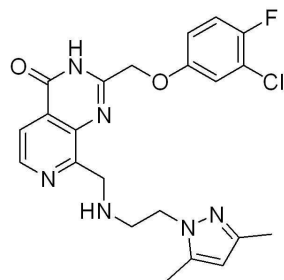
[1414] (2-클로로피리딘-4-일)메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (8.8mg)을 수득

하였다.

[1415] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.46 (s, 2H)

[1416] MS (ESI+) m/z 460 (M+H) $^+$

[1417] 실시예 183



[1418]

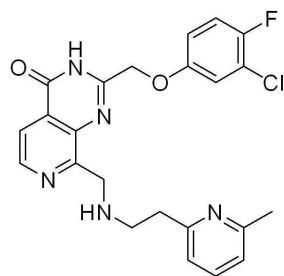
[1419] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1420] 2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (11.5mg)을 수득하였다.

[1421] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.8, 5.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

[1422] MS (ESI+) m/z 457 (M+H) $^+$

[1423] 실시예 184



[1424]

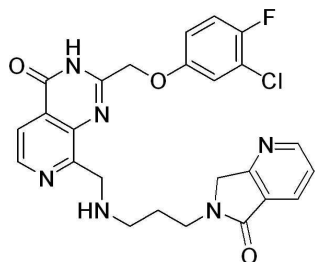
[1425] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1426] 2-(6-메틸피리딘-2-일) 에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (19.0mg)을 수득하였다.

[1427] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 2.8, 6.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H)

[1428] MS (ESI+) m/z 454 (M+H) $^+$

[1429] 실시예 185



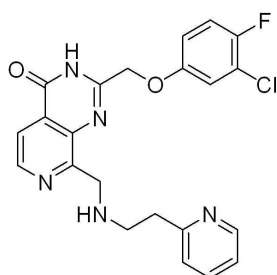
[1430]

[1431] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-(5-옥소-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1432] 6-(3-아미노 프로필)-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-5-온을 사용하여, 반응식 14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (4.6mg)을 수득하였다.

[1433] MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

[1434] 실시예 186



[1435]

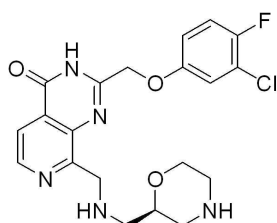
[1436] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1437] 2-(피리딘-2-일)에탄-1-아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (9.9mg)을 수득하였다.

[1438] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H)

[1439] MS (ESI+) m/z 440 (M+H)⁺

[1440] 실시예 187



[1441]

[1442] (R)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

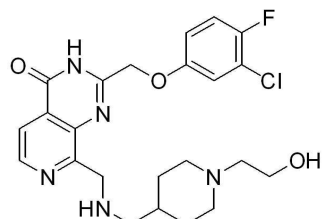
[1443] (R)-모르폴린-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (11.1mg)을 수득하였다.

[1444] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.43 (m, 1H),

3.37 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)

[1445] MS (ESI+) m/z 434 (M+H)⁺

[1446] 실시예 188



[1447]

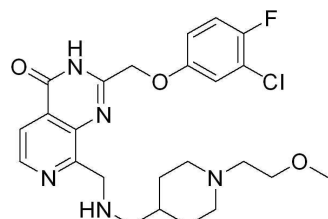
[1448] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1449] 2-(4-(아미노메틸)피페리딘-1-일) 에탄-1-올을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.8mg)을 수득하였다.

[1450] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.67 (m, 2H)

[1451] MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[1452] 실시예 189



[1453]

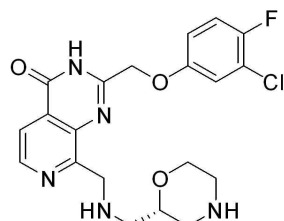
[1454] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1455] (1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (11.6mg)을 수득하였다.

[1456] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.66 (m, 2H)

[1457] MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

[1458] 실시예 190



[1459]

[1460] (S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-

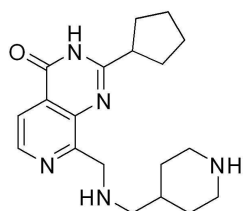
4(3H)-온

[1461] (S)-모르폴린-2-일 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (22.8mg)을 수득하였다.

[1462] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)

[1463] MS (ESI+) m/z 434 (M+H)⁺

[1464] **실시예 191**



[1465]

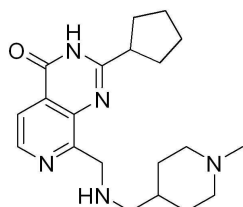
[1466] 2-사이클로헥틸-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1467] 시클로헥탄카르보닐클로라이드 및 tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.2mg)을 수득하였다.

[1468] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)

[1469] MS (ESI+) m/z 342 (M+H)⁺

[1470] **실시예 192**



[1471]

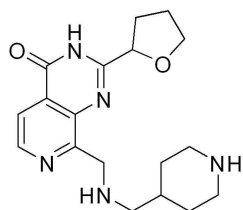
[1472] 2-사이클로헥틸-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1473] 시클로헥탄카르보닐클로라이드 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (2.6mg)을 수득하였다.

[1474] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.16 (m, 3H), 2.03 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)

[1475] MS (ESI+) m/z 356 (M+H)⁺

[1476] 실시예 193



[1477]

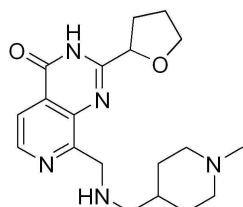
[1478] 8-(((4-(4-ethylpiperidin-1-yl)butyl)amino)methyl)-2-(2-oxo-2-(tetrahydrofuran-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

[1479] 테트라하이드로퓨란-2-카복실산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.0mg)을 수득하였다.

[1480] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)

[1481] MS (ESI+) m/z 344 (M+H) $^+$

[1482] 실시예 194



[1483]

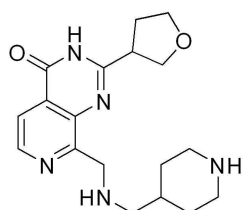
[1484] 8-(((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)methyl)-2-(2-oxo-2-(tetrahydrofuran-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

[1485] 테트라하이드로퓨란-2-카복실산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (9.4mg)을 수득하였다.

[1486] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)

[1487] MS (ESI+) m/z 358 (M+H) $^+$

[1488] 실시예 195



[1489]

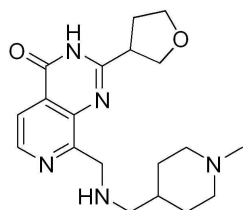
[1490] 8-(((4-(4-ethylpiperidin-1-yl)butyl)amino)methyl)-2-(2-oxo-2-(tetrahydrofuran-2-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-yl)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one

[1491] 테트라하이드로퓨란-3-카복실산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실산을 사용하여, 표제 화합물 (8.4mg)을 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 수득하였다. 표제 화합물 (8.4mg)을 수득하였다.

[1492] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)

[1493] MS (ESI+) m/z 344 (M+H)⁺

[1494] 실시예 196



[1495]

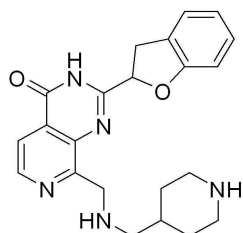
[1496] 8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1497] 테트라하이드로퓨란-3-카르복실산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다.

[1498] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)

[1499] MS (ESI+) m/z 358 (M+H)⁺

[1500] 실시예 197



[1501]

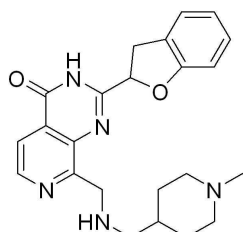
[1502] 2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1503] 2,3-디하이드로벤조퓨란-2-카르복실산 및 tert-부틸-4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여, 반응식 14에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (11.8mg)을 수득하였다 (방법 N).

[1504] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

[1505] MS (ESI+) m/z 392 (M+H)⁺

[1506] 실시예 198



[1507]

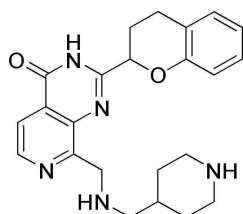
[1508] 2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1509] 2,3-디하이드로벤조퓨란-2-카르복시산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (8.9mg)을 수득하였다.

[1510] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)

[1511] MS (ESI+) m/z 406 (M+H) $^+$

[1512] 실시예 199



[1513]

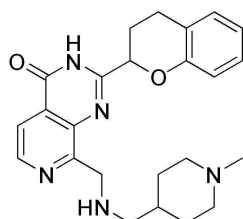
[1514] 2-(크로만-2-일)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1515] 크로만-2-카복실산 및 tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (18.0mg)을 수득하였다.

[1516] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.82 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

[1517] MS (ESI+) m/z 406 (M+H) $^+$

[1518] 실시예 200



[1519]

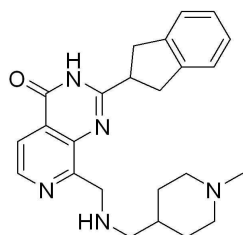
[1520] 2-(크로만-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1521] 크로만-2-카복실산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.0mg)을 수득하였다.

[1522] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.82 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 1.58 (m, 2H)

[1523] MS (ESI+) m/z 420 (M+H) $^+$

[1524] 실시예 201



[1525]

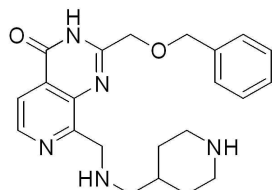
[1526] 2-(2,3-디하이드로-1H-inden-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-

4(3H)-온

[1527] 2,3-디히드로-1H-인덴-2-카복실산 및 (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민을 사용하여 반응식 14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (5.2 mg)을 수득하였다.

[1528] MS (ESI+) m/z 404 (M+H)⁺

[1529] 실시예 202



[1530]

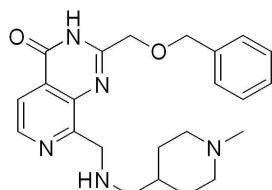
[1531] 2-((벤질옥시)메틸)-8-((((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1532] 2-(벤질옥시)아세트산 및 tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.5mg)을 수득하였다.

[1533] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1534] MS (ESI+) m/z 394 (M+H)⁺

[1535] 실시예 203



[1536]

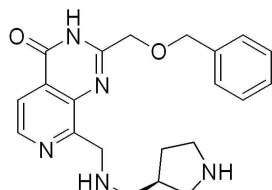
[1537] 2-((벤질옥시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1538] 2-(벤질옥시)아세트산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.8mg)을 수득하였다.

[1539] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[1540] MS (ESI+) m/z 408 (M+H)⁺

[1541] 실시예 204



[1542]

[1543] (S)-2-((벤질옥시)메틸)-8-((((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

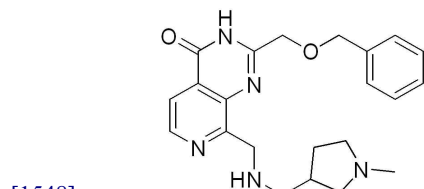
[1544] 2-(벤질옥시)아세트산 및 tert-부틸(R)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 반응식 14 (방법

N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (3.9mg)을 수득하였다.

[1545] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)

[1546] MS (ESI+) m/z 380 (M+H) $^+$

[1547] 실시예 205



[1549] 2-((벤질옥시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

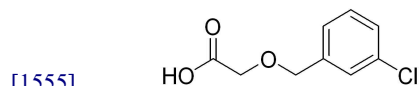
[1550] 2-((벤질옥시)아세트산 및 (1-메틸피롤리딘-3-일)메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.8mg)을 수득하였다.

[1551] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)

[1552] MS (ESI+) m/z 394 (M+H) $^+$

[1553] 실시예 206

[1554] 단계 1

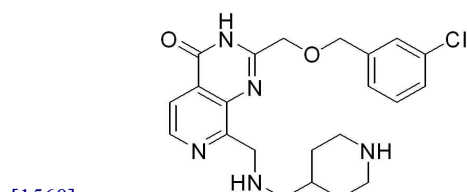


[1556] 2-((3-클로로벤질)옥시)아세트산

[1557] 무수 THF (10 mL) 중 3-클로로벤질알코올 (713 mg, 5.0 mmol)의 용액에 무수 THF (10 mL) 중 NaH (광유 중 60 % 분산액, 200 mg, 5.0 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 THF (2 mL) 중의 브로모아세트산 (144 μl , 2.0 mmol)을 혼합물에 적가하고 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고 2N NaOH 수용액, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 끓여내어 수성층을 2N HCl 수용액으로 산화시켰다. 산화된 수성층을 EA로 추출하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 추출물을 진공에서 농축시켜 2-((3-클로로벤질)옥시)아세트산을 조 생성물로서 수득하고, 잔류물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[1558] MS (ESI+) m/z 201 (M+H) $^+$

[1559] 단계 2~7 (방법M의 과정과 동일함)



[1561] 2-((((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1562] 2-((3-클로로벤질)옥시) 아세트산 및 tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식

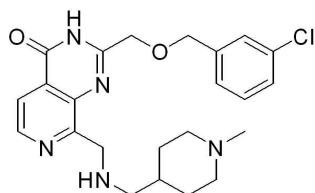
14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (6.4mg)을 수득하였다.

[1563] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

[1564] MS (ESI+) m/z 428 (M+H) $^+$

[1565] 실시예 207

[1566]



[1567] 2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

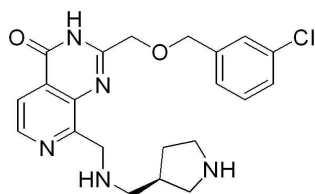
[1568] 2-((3-클로로벤질)옥시)아세트산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (5.3mg)을 수득하였다.

[1569] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.55 (m, 2H)

[1570] MS (ESI+) m/z 442 (M+H) $^+$

[1571] 실시예 208

[1572]



[1573] (S)-2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1574] 2-((3-클로로벤질)옥시) 아세트산 및 tert-부틸 (R)-3-(아미노메틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14에 기술된 바와 같이 표제 화합물 (5.7mg) (방법 N).

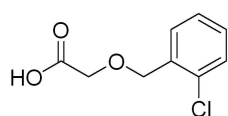
[1575] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)

[1576] MS (ESI+) m/z 414 (M+H) $^+$

[1577] 실시예 209

[1578] 단계 1

[1579]



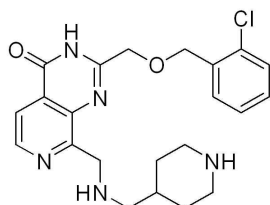
[1580] 2-((2-클로로벤질)옥시)아세트산

[1581] 2-클로로벤질알콜을 사용하여, 2-((2-클로로벤질)옥시)아세트산에 사용 된 것과 동일한 절차로 표제 화합물을

합성하였다.

[1582] MS (ESI+) m/z 201 (M+H)⁺

[1583] 단계 2~7 (방법M의 과정과 동일함)



[1584]

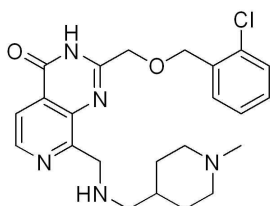
[1585] 2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1586] 2-((2-클로로벤질)옥시)아세트산 및 tert-부틸 4-(아미노 메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (7.8mg)을 수득하였다.

[1587] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1588] MS (ESI+) m/z 428 (M+H)⁺

[1589] 실시예 210



[1590]

[1591] 2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

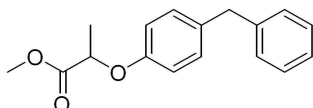
[1592] 2-((2-클로로벤질)옥시) 아세트산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (7.1mg)을 수득하였다.

[1593] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.61 (m, 2H)

[1594] MS (ESI+) m/z 442 (M+H)⁺

[1595] 실시예 211

[1596] 단계 1



[1597]

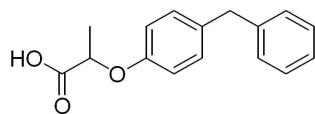
[1598] 메틸 2-(4-벤질페녹시)프로파노에이트

[1599] 무수 THF (10 mL) 중의 4-벤질 페놀 (774 mg, 4.2 mmol) 및 PPh₃ (866 mg, 3.3 mmol)의 메틸락테이트 (287 μL, 3 mmol)의 용액에 DIAD (650 μL, 3.3 mmol)를 떨어뜨렸다. 혼합물을 밤새 교반하고 진공에서 농축시켰다. 농축된 잔류물을 콤비-플래시 (combi-flash)로 정제하여 담황색 오일로서 메틸 2-(4-벤질페녹시)프로파노에이트 (정량적)을 얻었다.

[1600] MS (ESI+) m/z 271 (M+H)⁺

[1601] 단계 2

[1602]



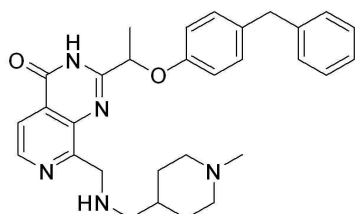
[1603] 2-(4-벤질페녹시)프로판산

[1604] MeOH (10 mL) 중의 메틸 2-(4-벤질페녹시)프로파노에이트 용액에 2N NaOH 수용액 (3.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 2N HCl 수용액 (6.0 mL)을 첨가하여 반응을 종료하였다. 혼합물을 농축시키고, EA로 추출하고, MgSO₄상에서 건조시켰다. 추출물을 진공에서 농축시켜 조 생성물의 2-(4-벤질페녹시)프로판산을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용 하였다.

[1605] MS (ESI+) m/z 257 (M+H)⁺

[1606] 단계 3~9 (방법M의 과정과 동일함)

[1607]



[1608] 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

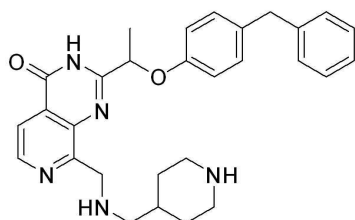
[1609] 2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 (1-메틸피페리딘-4-일)메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 표제 화합물 (0.6mg)을 수득하였다.

[1610] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)

[1611] MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺

[1612] 실시예 212

[1613]



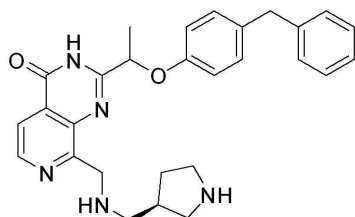
[1614] 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1615] 2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.9mg)

[1616] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.53 (m, 2H)

[1617] MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

[1618] 실시예 213



[1619]

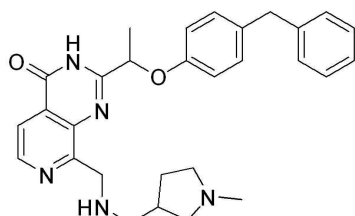
[1620] 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((S)-피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1621] 2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 tert-부틸 (R)-3-(아미노메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14에 기재된 바와 같이 (12.0 mg) 반응을 수행하여 표제의 화합물을 얻었다.

[1622] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.71 (m, 3H)

[1623] MS (ESI+) m/z 470 (M+H) $^+$

[1624] 실시예 214



[1625]

[1626] 2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

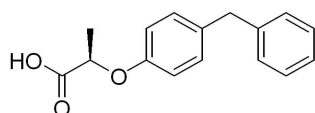
[1627] 2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 (1-메틸피롤리딘-3-일)메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (5.4mg)을 수득하였다.

[1628] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.64 (m, 1H)

[1629] MS (ESI+) m/z 484 (M+H) $^+$

[1630] 실시예 215

[1631] 단계 1~2.



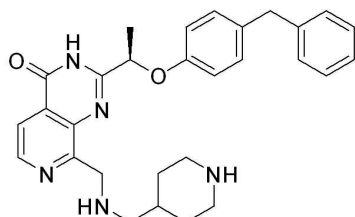
[1632]

[1633] (R)-2-(4-벤질페녹시)프로판산

[1634] 메틸 D-락테이트를 사용하여, 2-(4-벤질페녹시)프로판산에 대해 기재 한 것과 동일한 과정으로 표제 화합물을 합성하였다.

[1635] MS (ESI+) m/z 257 (M+H) $^+$

[1636] 단계 3~9. (방법M의 과정과 동일함)



[1637]

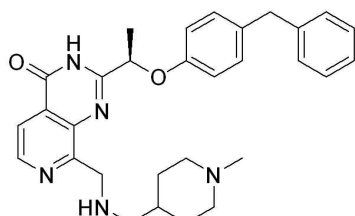
[1638] (R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1639] (R)-2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (2.0mg)을 수득하였다.

[1640] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.56 (m, 2H)

[1641] MS (ESI+) m/z 484 (M+H) $^+$

[1642] 실시예 216



[1643]

[1644] (R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

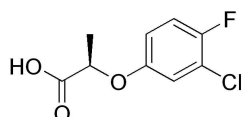
[1645] (R)-2-(4-벤질페녹시)프로판산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14 (방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.3mg)을 수득하였다.

[1646] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.08 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.71 (m, 3H), 1.61 (m, 2H)

[1647] MS (ESI+) m/z 498 (M+H) $^+$

[1648] 실시예 217

[1649] 단계 1~2.



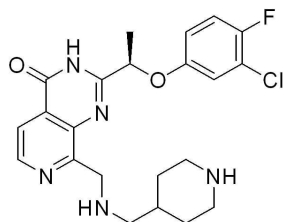
[1650]

[1651] (R)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)propanoic acid

[1652] 메틸 D-락테이트 및 3-클로로-4-플루오로페놀을 사용하여, 2-(4-벤질페녹시) 프로판산에 대해 기재된 절차와 동일한 절차로 표제 화합물을 합성하였다.

[1653] MS (ESI+) m/z 219 (M+H) $^+$

[1654] 단계 3~9.



[1655]

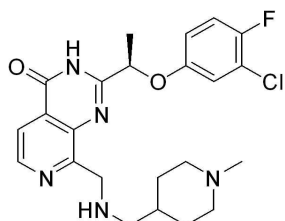
[1656] (R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1657] (R)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시) 프로판산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 14 (방법 N)에 기술된 바와 같이 표제 화합물 (13.0 mg)을 수득하였다.

[1658] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.32 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H)

[1659] MS (ESI+) m/z 446 (M+H) $^+$

[1660] 실시예 218



[1661]

[1662] (R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

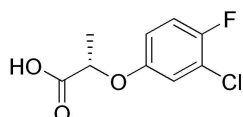
[1663] (R)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)프로판산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (10.3 mg)을 얻었다.

[1664] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.32 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.62 (m, 2H)

[1665] MS (ESI+) m/z 460 (M+H) $^+$

[1666] 실시예 219

[1667] 단계 1~2.



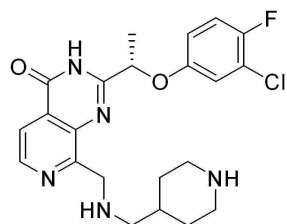
[1668]

[1669] (S)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)프로판산

[1670] 메틸 L-락테이트 및 3-클로로-4-플루오로페놀을 사용하여, 2-(4-벤질페녹시) 프로판산에 대해 기재된 절차와 동일한 절차로 표제 화합물을 합성하였다.

[1671] MS (ESI+) m/z 219 (M+H) $^+$

[1672] 단계 3~9. (방법 M과 과정이 동일함)



[1673]

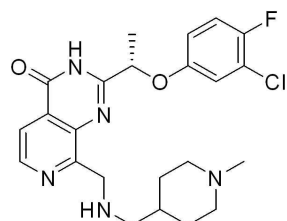
[1674] (S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1675] (S)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시) 프로판산 및 tert-부틸 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 표제 화합물 19.1 mg을 얻었다 반응식 14 (방법 N)에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[1676] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.56 (m, 2H)

[1677] MS (ESI+) m/z 446 (M+H) $^+$

[1678] 실시예 220



[1679]

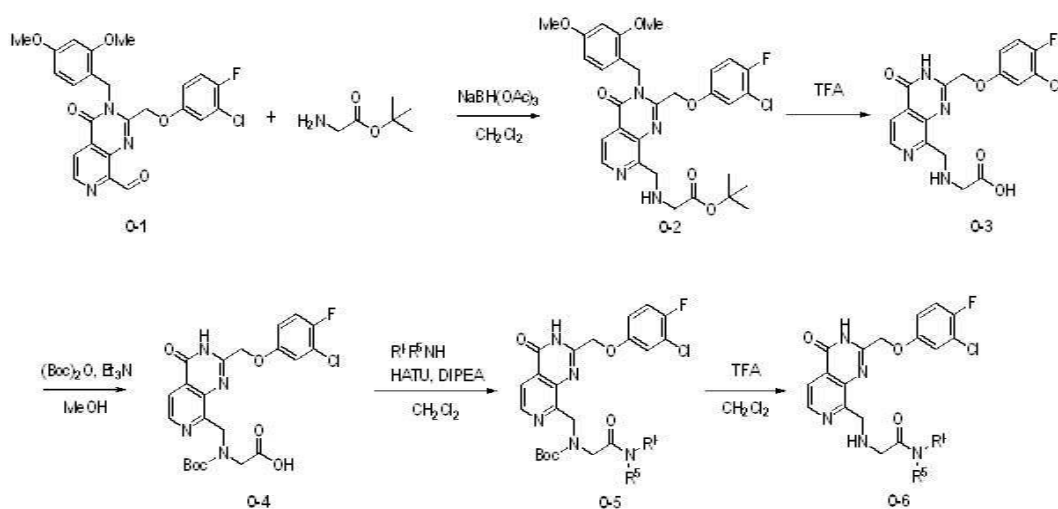
[1680] (S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1681] (S)-2-(3-클로로-4-플루오로페녹시) 프로판산 및 (1-메틸피페리딘-4-일) 메탄아민을 사용하여 반응식 14(방법 N)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (18.6 mg)을 얻었다.

[1682] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.17 (m, 3H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2H)

[1683] MS (ESI+) m/z 460 (M+H) $^+$

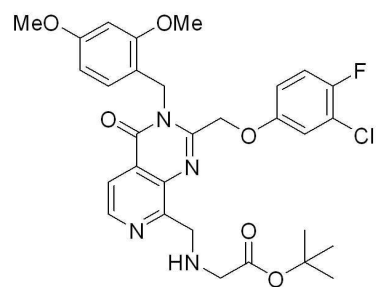
[1684] 반응식 15 (방법 O)



화합물 0-6의 일반적인 합성은 반응식 15에 예시되어있다. 알데하이드 중간체 0-1의 tert-부틸글리시네이트와의 환원성 아미노화는 중간체 0-2를 생성한다. TFA 및 Boc 보호기에 의한 탈보호가 수행되어, 카르복시산 중간체 0-4 를 제공한다. HATU 및 TFA에 의한 Boc 탈보호에 이어서 아미드 커플링 반응으로 최종 생성물을 제공한다. (참조: 0-1은 3-클로로-4-플루오로페놀을 사용하는 방법 M에서 기재된 바와 동일한 방법으로 제조됨)

실시예 221

단계 1.

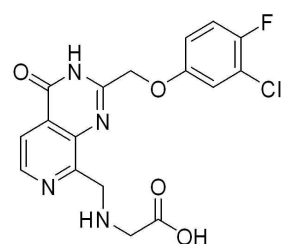


tert-부틸 ((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)글리시네이트

DCM 중 중간체 0-1 (2 mmol, 조 생성물) 및 tert-부틸글리시네이트 (410 μl , 0.3 mmol)의 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (850 mg, 0.4 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 물로 반응을 종료시켰다. 이를 EA로 추출하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 유기 추출물을 농축하여 조 생성물로서 중간체를 0-2 (정량적)로 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

MS (ESI+) m/z 599 (M+H)⁺

단계 2.



((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)글리신

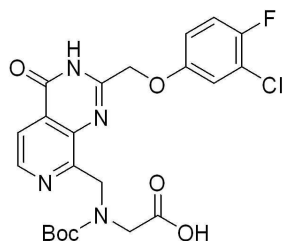
중간 물질 0-2를 TFA (10 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH로 희석하고 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켜 중간체 화합물 0-3 (정량적)를 갈색 고체로서

수득하고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1697] MS (ESI+) m/z 393 (M+H)⁺

[1698] 단계 3.

[1699]



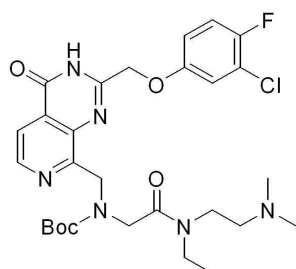
[1700] N-(tert-부톡시카르보닐)-N-((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)글리신

[1701] MeOH (10 mL) 중의 화합물 0-3 (785 mg, 2 mmol)의 용액에 Et₃N (1.4 mL, 10 mmol) 및 Boc₂O (1.4 mL, 6 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고, 2N NaOH 수용액 및 물로 희석하였다. 유기층을 모으고, 수성층을 2N HCl 수용액으로 중화시켰다. 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 수집된 고체를 50 °C에서 건조시켜 담갈색 고체로서 중간체 0-4 (790 mg, 1.6 mmol)를 수득하였다.

[1702] MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

[1703] 단계 4.

[1704]



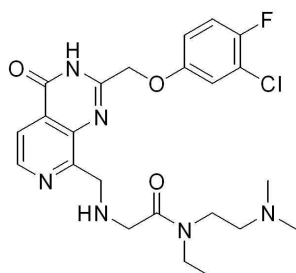
[1705] tert-부틸 ((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)(2-((2-(디메틸아미노)에틸)(에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트

[1706] DMF 중의 중간체 0-4 (2mg, 0.004mmol) 및 N¹-ethyl-N²의 용액에 N²-디메틸에탄-1,2-디아민 (디옥산 중 0.2M, 30μl, 0.006mmol) PEA (DMF 중 0.2M, 40μl, 0.008mmol) 및 HATU (DMF 중 0.2M, 30μl, 0.006mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 상기 결과물을 UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하였다. 추출물을 진공하에 농축시키고, 예비적 HPLC로 정제하여 중간체를 0-5 (1mg)로 수득하였다.

[1707] MS (ESI+) m/z 591 (M+H)⁺

[1708] 단계 5.

[1709]



[1710] DCM (1 mL) 중 중간체0-5 용액에 TFA (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.0mg)을 수득하였다.

[1711]

.

[1712]

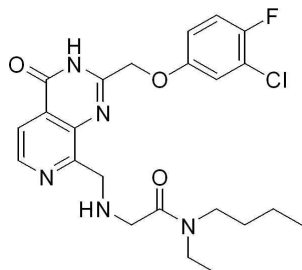
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.97 (s, 6H), 1.24 (m, 3H)

[1713]

MS (ESI+) m/z 491 (M+H) $^+$

[1714]

실시예 222



[1715]

[1716]

N-부틸-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-에틸아세트아미드

[1717]

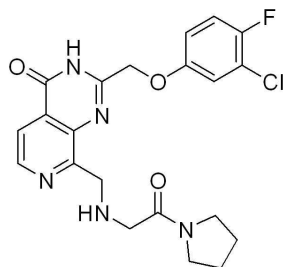
N-에틸 부탄-1-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.2mg)을 수득하였다.

[1718]

MS (ESI+) m/z 476 (M+H) $^+$

[1719]

실시예 223



[1720]

[1721]

2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1722]

피롤리딘을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (1.5mg)을 수득하였다.

[1723]

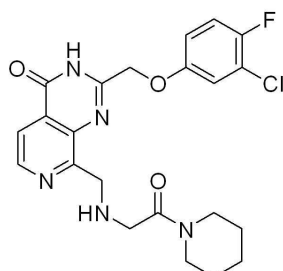
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)

[1724]

MS (ESI+) m/z 446 (M+H) $^+$

[1725]

실시예 224



[1726]

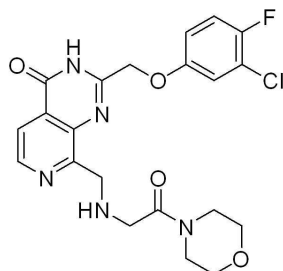
[1727] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1728] 피페리딘을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.6mg)을 수득하였다.

[1729] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)

[1730] MS (ESI+) m/z 460 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1731] 실시예 225



[1732]

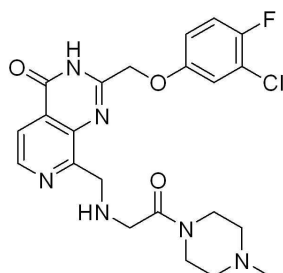
[1733] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1734] 모르폴린을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (0.5mg)을 수득하였다

[1735] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.43 (m, 2H)

[1736] MS (ESI+) m/z 462 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1737] 실시예 226



[1738]

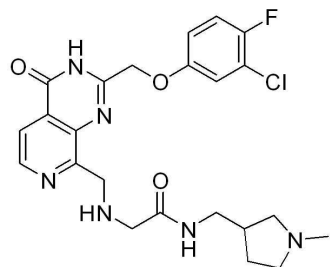
[1739] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1740] 1-메틸피페라진을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (10.7mg)을 수득하였다.

[1741] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.93 (s, 3H)

[1742] MS (ESI+) m/z 475 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[1743] 실시예 227



[1744]

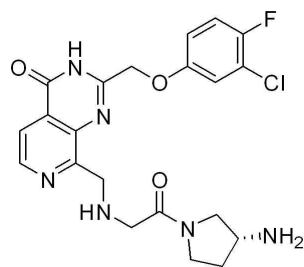
[1745] 2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드

[1746] (1-메틸피롤리딘-3-일) 메탄아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (8.7mg)을 수득하였다.

[1747] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

[1748] MS (ESI+) m/z 489 (M+H) $^+$

[1749] 실시예 228



[1750]

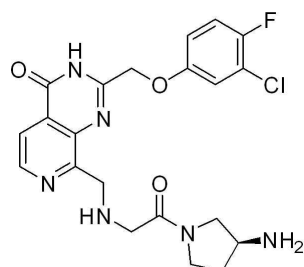
[1751] (R)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1752] (R)-피롤리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.9mg)을 수득하였다.

[1753] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.02 및 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.45 및 2.35 (m, 1H), 2.19 및 2.07 (m, 1H)

[1754] MS (ESI+) m/z 461 (M+H) $^+$

[1755] 실시예 229



[1756]

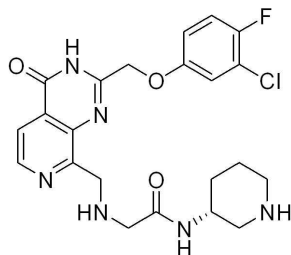
[1757] (S)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1758] (S)-피페리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.4mg)을 수득하였다.

[1759] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.02 및 3.95 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.6 (m, 3H), 2.45 및 2.35 (m, 1H), 2.19 및 2.07 (m, 1H)

[1760] MS (ESI+) m/z 461 (M+H) $^+$

[1761] 실시예 230



[1762]

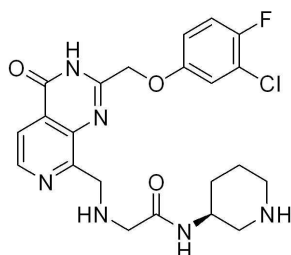
[1763] (R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드

[1764] (R)-피페리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (13.0mg)을 수득하였다.

[1765] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)

[1766] MS (ESI+) m/z 475 (M+H) $^+$

[1767] 실시예 231



[1768]

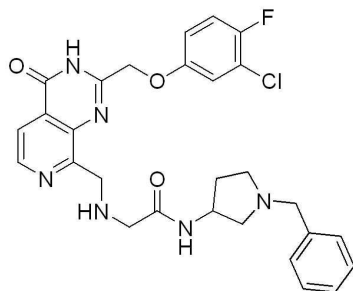
[1769] (S)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드

[1770] (S)-피페리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (17.6mg)을 수득하였다.

[1771] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)

[1772] MS (ESI+) m/z 475 (M+H) $^+$

[1773] 실시예 232



[1774]

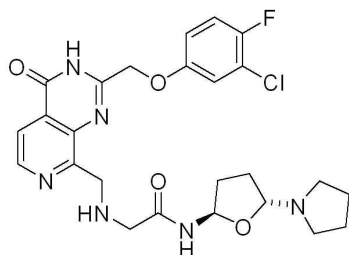
[1775] N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)아세트아미드

[1776] 1-벤질피롤리딘-3-아민을 사용하여 반응식 15 (방법 0)에 기재 한 바와 같이 표제 화합물 (23.4mg)을 수득하였다.

[1777] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 3.0, 9.0 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)

[1778] MS (ESI+) m/z 551 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1779] 실시예 233



[1780]

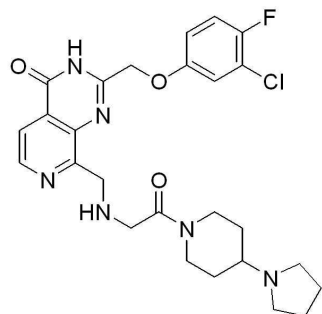
[1781] 2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(트랜스-5-(피롤리딘-1-일)테트라하이드퓨란-2-일)아세트아미드

[1782] 트랜스-4-(1-피롤리딘일)테트라하이드로-3-퓨란아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (18.0mg)을 수득하였다.

[1783] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 3.0, 9.0 Hz), 5.11 (s, 2H), 4.70 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.09 (m, 4H)

[1784] MS (ESI+) m/z 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1785] 실시예 234



[1786]

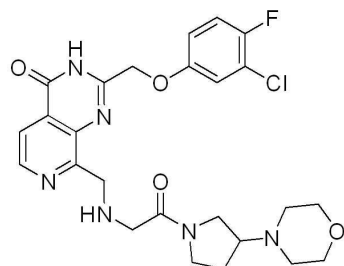
[1787] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1788] 4-(피롤리딘-1-일)피페리딘을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (22.0mg)을 수득하였다.

[1789] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.17 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)

[1790] MS (ESI+) m/z 530 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1791] 실시예 235



[1792]

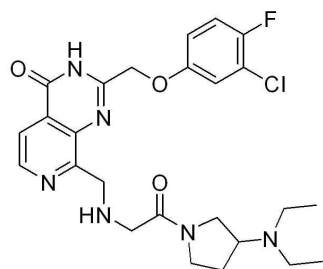
[1793] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-모르폴리노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1794] 4-(피롤리딘-3-일)모르폴린을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (20.4mg)을 수득하였다.

[1795] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 3.0, 9.0 Hz), 5.10 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.93-4.12 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.69 - 3.85 (m, 2H), 3.58 및 3.51 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.58 및 2.50 (m, 1H), 2.36 및 2.23 (m, 1H)

[1796] MS (ESI+) m/z 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1797] 실시예 236



[1798]

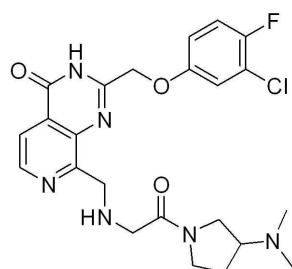
[1799] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도 [3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1800] N,N-디에틸피롤리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (19.2mg)을 수득 하였다.

[1801] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 3.0, 9.0 Hz), 5.11 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.02 - 4.28 (m, 4H), 3.77 - 3.90 (m, 2H), 3.47 - 3.72 (m, 3H), 2.56 및 2.49 (m, 1H), 2.30 및 2.16 (m, 1H), 1.35 (m, 6H)

[1802] MS (ESI+) m/z 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1803] 실시예 237



[1804]

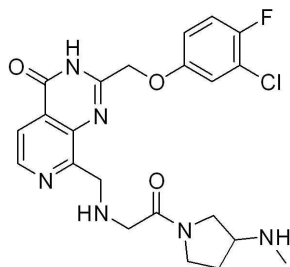
[1805] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도 [3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1806] N,N-디메틸피롤리딘-3-아민을 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (16.8mg)을 수득 하였다.

[1807] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 3.0, 9.0 Hz), 5.10 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.55 및 2.49 (m, 1H), 2.33 및 2.20 (m, 1H)

[1808] MS (ESI+) m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[1809] 실시예 238



[1810]

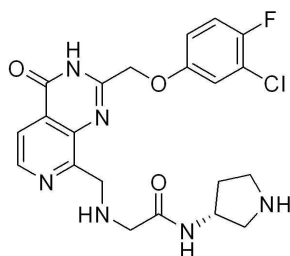
[1811] 2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도 [3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1812] tert-부틸메틸(피롤리딘-3-일)카바메이트를 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (25.6mg)을 수득하였다.

[1813] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 5.10 (s, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.95 및 3.89 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.50 및 2.40 (m, 1H), 2.30 및 2.18 (m, 1H)

[1814] MS (ESI+) m/z 475 (M+H) $^+$

[1815] 실시예 239



[1816]

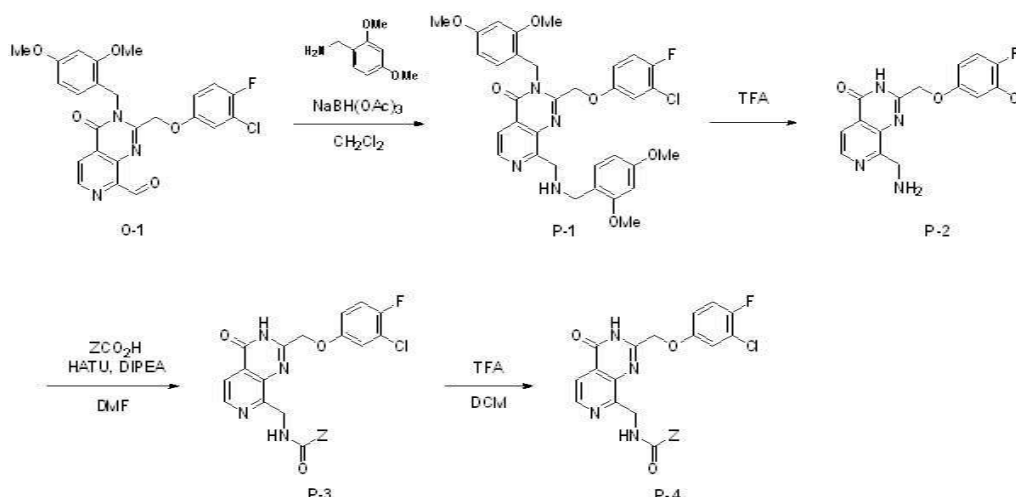
[1817] (R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-다하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드

[1818] tert-부틸(R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여, 반응식 15 (방법 0)에 기재된 바와 같이 표제 화합물 (17.5 mg)을 수득하였다.

[1819] ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 5.11 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.07 (m, 1H)

[1820] MS (ESI+) m/z 461 (M+H) $^+$

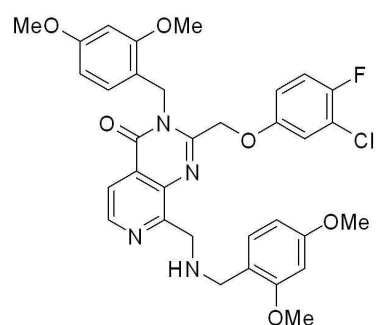
반응식 16 (Method P)



화합물 P-4의 일반적인 합성은 반응식 16에 예시되어있다. 알데히드 그룹은 2,4-디메톡시벤질아민과의 환원성 아민화 및 TFA에 의한 2,4-디메톡시벤질기의 탈보호의 2 단계 반응에 의해 1급 아민으로 전환된다. P-2 중간체의 1 차 아민은 P-3 중간체를 얻기 위해 HATU를 사용하여 아마이드 결합 반응으로 전환되고, Boc 기는 TFA에 의해 탈보호되어 (선택적으로) 최종 생성물을 생성한다.

실시예 240

단계 1.

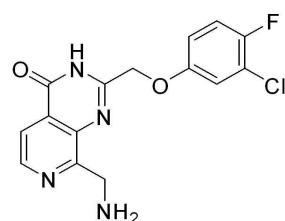


2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-3-(2,4-디메톡시벤질)-8-(((2,4-디메톡시벤질)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

DCM (5 mL) 중의 중간체 O-1 (75 mg, 0.15 mmol) 및 2,4-디메톡시 벤질 아민 (30 μl , 0.2 mmol)의 중간체 용액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64 mg, 0.3 mmol)을 분액으로 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 반응을 종료시켰다. 이를 DCM으로 추출하고, MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래시 (combi-flash)로 정제하여 P-1 중간체를 수득하였다 (64 mg, 0.10 mmol, 67 % 수율).

MS (ESI⁺) m/z 635 (M+H)⁺

단계 2.

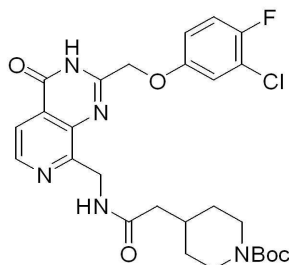


[1833] 8-(아미노메틸)-2-(((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온

[1834] 중간체 P-1 (64 mg, 0.10 mmol)을 TFA (2 mL) 및 DCM (2 mL)에 용해시켰다. 50 °C에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 진공하에 농축시켜 P-2 증가체(정량)의 조생성물로서 수득하였다.

[1835] MS (ESI⁺)*m/z* 335 (M+H)⁺

[1836] 단계 3.



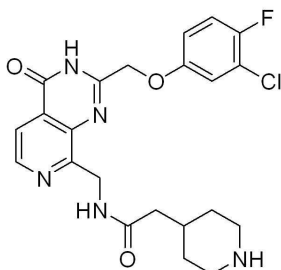
[1837]

[1838] tert-부틸 4-(2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[1839] DMF (1 mL) 중 중간체 P-2 (0.03 mmol, 10 mg, 조생성물) 및 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (0.03 mmol, 7 mg)에 Et₃N (DMF 중 0.2M, 300 μL, 0.06mmol) 및 HATU (DMF 중 0.2M, 200 μL, 0.04mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. UCT SPE CUBCX 카트리지로 추출하고 예비 HPLC로 정제하여 중간체 P-3 (2mg)을 수득하였다.

[1840] MS (ESI⁺)*m/z* 560 (M+H)⁺

[1841] 단계 4.



[1842]

[1843] N-((2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드

[1844] DCM (1 mL) 중 중간체 P-3 (2 mg)의 용액에 TFA (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (1.6mg)을 수득하였다.

[1845] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.47 (m, 2H)

[1846] MS (ESI⁺)*m/z* 460 (M+H)⁺

[1874] 본원에 사용된 용어 "THF"는 테트라하이드푸란을 의미한다.

[1875] 2. 생화학적 시험

[1876] FLAG-태그 JARID1B (KDM5B라고도 함) 단백질은 170 가지 이상의 화합물에 대해 스크리닝되었다. 이 화합물 스크리닝을 위해 모노- 또는 디메틸화 펩타이드(H3K4me2/1)를 특이적으로 인식할 수 있는 유러퓀(Eu) 표지 항체, ULight-스트렙타비딘(ULight-SA) 및 작은 분자 형광 염료를 사용하여 LANCE Ultra-time-resolved fluorescence resonance energy transfer (TR-FRET) 분석을 수행하였다. 340 nm 빛을 조사할 때, Eu donor로부터 발생한 에너지는 ULight acceptor 염료로 옮겨져 665 nm 빛을 방출한다. 665 nm에서 1 차 방출 강도와 590 nm에서 2 차 방출 강도의 비율을 사용하여 라이신 메틸화 수준을 정량화하였다. JARID1B가 트리메틸화 기질 펩타이드(H3K4me3)로부터 더 많은 메틸 부분을 제거함에 따라, 상기 비율은 효소 반응이 종결 될 때까지 증가한다. 따라서, 화합물이 효소 활성을 완전히 파괴할 경우, 상기 비율은 배경 값과 동일해진다.

[1877] 분자량 179.9 KDa의 재조합 인간 JARID1B / KDM5B (accession number NP_006609)는 Sf9 곤충 세포에서 발현되었으며 N-말단 FLAG 태그를 포함한다. 상기 효소는 활성 모티프 (카탈로그 번호: 31432)에서 얻었다. 95 % 이상의 순도를 갖는 트리메틸화 히스톤 기질 펩타이드는 C-말단에 연결된 바이오틴 모티프(GGK-biotin)과 3개 추가 아미노산을 갖는 합성 펩타이드로서, 앞쪽 21 개 아미노산은 인간 히스톤 H3 서열에 상응한다[서열:ART-K(Me3)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK-BIOTIN-OH]](AnaSpec, Fremont, CA Catalog No. ANA-1413). 기준 저해 화합물인 tranlylcypromine (또는 trans-2-phenylcyclopropylamine hydrochloride, 또는 2-PCPA로도 알려짐)는 Sigma (St. Louis, MO, Cat. no. P8511)에서 구입했다. ULight-표지 스트렙타비딘 (ULight-SA, Catalog no. TRF0102), Eu-W1024 표지 항-메틸-히스톤 H3 라이신 4 (H3K4me1-2) 항체 (Catalog no. TRF0402) 및 LANCE 검출 버퍼 10x (Catalog no. CR97-100)은 PerkinElmer (Montreal, Quebec, Canada)로부터 구입하였다. TR-FRET 실험은 PerkinElmer (ProxiPlate-384 Plus, Catalog no.6008280)에서 구입한 흰색 저용량 384-웰 플레이트에서 수행하였다.

[1878] 분석 시스템에서 생성된 H3K4me2/1 펩티드를 검출함으로써, bio-H3K4me3 펩타이드와 FLAG-JARID1B의 존재 하에서 TR-FRET 신호를 측정하였다. bio-H3K4me2 펩티드만을 사용하는 분석을 양성 대조군으로 사용하였다. JARID1B를 10 내지 30 nM 범위의 농도로 사용함으로써 견고한 효소 반응이 관찰되었다. 전형적인 TR-FRET 실험에서 JARID1B는 5분 동안 20 uM, 1 uM 또는 0.1uM의 시험 화합물 (최종 농도로 1 % DMSO를 포함)이 있거나 없는 상태로 사전 배양되었다. 효소 반응은 바이오틴화 H3K4me3 펩티드 기질 500 nM와 500 uM의 2-OG, 25uM의 Fe (II) 및 2 mM 아스코르 베이트의 첨가에 의해 개시되었다. 반응 완충액은 또한 50 mM Hepes (pH 7.5), 0.01 % (v / v) Tween 20 및 50 mM NaCl을 함유하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 배양한 후에, EnVision 플레이트 판독기 (PerkinElmer, Waltham, MA)를 사용하여 판독하였다. 결과는 표 2에 나와있다.

[1879] [표 2]

No.	Chemical Name	%Inhibition at 100nM
1	2-((p-톨릴 옥시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
2	2-((4-부틸페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
3	2-((4-(tert-부틸)페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
4	2-((4-(sec-부틸)페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
5	2-((4-사이클로펜틸페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
6	2-((4-사이클로헥실페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
7	2-((4-(2-메톡시에틸)페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
8	2-((4-acetyl 페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
9	2-((4-(3-옥소부틸)페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
10	N-(4-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2-일)메톡시)페닐)아세트아미드	N/A
11	2-(((2,3-디하이드로-1H-inden-5-일)옥시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A

[1880]

12	2-(((5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
13	2-((4-(모르폴린-4-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
14	2-((3-(피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
15	2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
16	2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
17	2-((4-(2-페닐프로판-2-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
18	2-((4-페녹시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
19	2-((4-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
20	2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
21	2-((4-벤조일페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
22	2-((([1,1'-바이페닐]-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A

[1881]

34	2-((피리딘-4-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
35	2-((피리딘-3-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
36	2-(((6-플루오로피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
37	2-(((6-브로모피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
38	2-(((6-메틸피리딘-3-일)옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
39	2-((3,4,5-트리메톡시페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
40	N-(2-모르폴리노에틸)-3-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	+
41	2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
42	2-((3-((벤질아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
43	2-((3-((4-프로폭시피페리딘-1-일)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
44	2-((3-(((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+

[1882]

45	2-((3-((2- 모르폴리노에틸)아미노)메틸)페녹시)메틸)피리도[3, 4- d]피리미딘-4(3H)-온	+
46	2-클로로-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4- d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4- 일)에틸)벤즈아미드	++
47	2-클로로-N-((1-(2-하이드록시에틸)피페리딘-4- 일)메틸)-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4- d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
48	2-클로로-N-((1-(2-메톡시에틸)피페리딘-4-일)메틸)-5- ((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2- 일)메톡시)벤즈아미드	N/A
49	2-클로로-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소- 3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2- 일)메톡시)벤즈아미드	N/A
50	N-((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소- 3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2- 일)메톡시)벤즈아미드	N/A
51	2-클로로-N-(2-모르폴리노에틸)-5-((4-옥소-3, 4- 디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2- 일)메톡시)벤즈아미드	N/A
52	N-벤질-2-클로로-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4- d] 피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
53	2-((3-(4-벤질피페리딘-1-카르보닐)-4- 클로로페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
54	2-((4-클로로-3-(4-프로폭시피페리딘-1- 카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3, 4-d] 피리미딘-4(3H)-온	N/A
55	2-클로로-N-(사이클로헥실메틸)-5-((4-옥소-3, 4- 디하이드로피리도[3, 4-d] 피리미딘-2- 일)메톡시)벤즈아미드	N/A

[1883]

56	2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피리딘-4-일메틸)벤즈아미드	N/A
57	2-클로로-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
58	2-클로로-N-사이클로헥실-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
59	2-((4-클로로-3-(피롤리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
60	2-((4-클로로-3-(피페리딘-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
61	N-((1-acetyl 피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
62	2-((4-클로로-3-(피페라진-1-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
63	N-(트랜스-1,4-아미노사이클로헥실)-2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	N/A
64	2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(피페리딘-4-일메틸)벤즈아미드	N/A
65	2-((4-클로로-3-(모르폴린 e-4-카르보닐)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
66	2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)벤즈아미드	N/A

[1884]

67	2-메틸-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드	N/A
68	2-브로모-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드	N/A
69	메틸 2-클로로-5-((4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트	N/A
70	2-((2-(피리딘-4-일)페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
71	2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤조퓨란-7-카르복사미드	N/A
72	메틸 2-(4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)벤조퓨란-7-카르복실레이트	N/A
73	2-(((4-(sec-부틸)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
74	2-(((4-(사이클로헥실페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
75	2-(((4-(페녹시페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
76	2-(((4-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
77	2-(((4-((4-메톡시벤질)옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A

[1885]

78	2-(((3-(벤질옥시)페닐)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
79	2-([1, 1'-바이페닐]-3-일아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
80	2-(((3, 4-디플루오로페닐)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
81	2-(((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
82	2-(((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
83	8-((벤질아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
84	8-(((2, 6-디클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
85	8-(((사이클로헥실메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
86	8-(((4-(디에틸아미노)부틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
87	8-(((5-(디에틸아미노)pentan-2-일)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
88	8-(((3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+

[1886]

89	8-(((아제티딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
90	8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
91	(S)-8-(((피롤리딘-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
92	8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
93	8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
94	8-(((1-(피페리딘-4-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
95	8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
96	8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
97	8-(((1'-메틸-[1,4'-bi 피페리딘]-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
98	(R)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
99	(S)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1887]

100	8-((((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
101	8-((((1-벤질피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
102	8-((((1-벤질피페리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
103	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
104	8-((((1s,4s)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	N/A
105	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
106	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
107	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
108	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-브로모페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
109	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-3-일 옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
110	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-4-일 옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1888]

111	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
112	2-((2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
113	2-((2,3-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
114	2-((2,4-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
115	2-((2,5-디클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
116	2-((2-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
117	2-((2-브로모페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
118	8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(o-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
119	8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(m-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
120	8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(p-톨릴옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
121	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1889]

122	2-((2-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
123	2-(페녹시메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
124	2-((2,4-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
125	2-((3,5-디플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
126	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
127	2-((4-클로로-3-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
128	2-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴	++
129	4-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조니트릴	++
130	2-((2-클로로-5-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
131	2-(((5-브로모피라진-2-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
132	2-((3-클로로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1890]

133	8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-2-일옥시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
134	2-((4-클로로-3-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
135	2-((4-에틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
136	2-((3,4-디메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
137	2-((4-클로로-2-메틸페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
138	3-((4-옥소-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)페톡시)벤조니트릴	++
139	2-(((2,3-디하이드로-1H-inden-5-일)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
140	2-((4-사이클로헥실페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
141	2-((4-(1-페닐에틸)페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
142	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-에틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
143	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((4-(피롤리딘-1-일)부틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1891]

144	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
145	(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
146	(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
147	8-(((아제티딘-3-일메틸)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
148	(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
149	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
150	(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
151	(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
152	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
153	(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
154	(R)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1892]

155	8-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
156	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
157	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
158	(S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
159	2-(((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
160	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
161	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
162	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로-2H-피란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
163	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((테트라하이드로퓨란-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
164	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
165	8-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1893]

166	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((5-메틸pyrazin-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
167	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
168	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-iso 프로필피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
169	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-사이클로펜틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
170	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
171	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((퓨란-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
172	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
173	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
174	5-((((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)메틸)-N,N-디메틸퓨란-2-카르복사미드	++
175	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
176	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(티오펜-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1894]

177	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-메틸 is 옥사졸-5-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
178	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
179	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((옥사졸-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
180	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피리미딘-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
181	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((티오펜-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
182	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-클로로피리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
183	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
184	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(6-메틸피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
185	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((3-(5-옥소-5,7-디하이드로-6H-피롤로[3, 4-b]피리딘-6-일)프로필)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
186	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(피리딘-2-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
187	(R)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1895]

188	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-(2-하이드록시메틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
189	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((1-(2-메톡시메틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
190	(S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((((모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
191	2-사이클로헥실-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
192	2-사이클로헥실-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
193	8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
194	8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-2-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
195	8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
196	8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-(테트라하이드퓨란-3-일)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
197	2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
198	2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1896]

199	2-(크로만-2-일)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
200	2-(크로만-2-일)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
201	2-(2,3-디하이드로-1H-inden-2-일)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
202	2-((벤질 옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
203	2-((벤질 옥시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
204	(S)-2-((벤질 옥시)메틸)-8-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
205	2-((벤질 옥시)메틸)-8-((((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
206	2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
207	2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
208	(S)-2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-((피롤리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
209	2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1897]

210	2-(((2-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
211	2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
212	2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
213	2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-((((S)-피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
214	2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
215	(R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
216	(R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
217	(R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
218	(R)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
219	(S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
220	(S)-2-(1-(3-클로로-4-플루오로페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1898]

221	2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드	+++
222	N-부틸-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-에틸아세트아미드	++
223	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피롤리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
224	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
225	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
226	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
227	2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-((1-메틸피롤리딘-3-일)메틸)아세트아미드	++
228	(R)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
229	(S)-8-(((2-(3-아미노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
230	(R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드	+++
231	(S)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피페리딘-3-일)아세트아미드	+++

[1899]

232	N-(1-벤질피롤리딘-3-일)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)아세트아미드	+++
233	2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(트랜스-5-(피롤리딘-1-일)테트라하이드퓨란-2-일)아세트아미드	+++
234	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(4-(피롤리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
235	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-모르폴리노피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
236	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디에틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
237	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(디메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
238	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
239	(R)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(피롤리딘-3-일)아세트아미드	+++
240	N-((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)-2-(피페리딘-4-일)아세트아미드	+
241	N-((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)피페리딘-3-카르복사미드	+

[1900]

[1901]

참조E:+++ : %저해>50, ++ : 50>% 저해>20,

[1902]

+ : 20>%저해, N/A: Not Available

[1903]

본원에서 사용된 용어 "2,4-PDCA"는 2,4-피리딘디카르복시산 일수화물을 의미한다.

[1904]

본원에 사용된 용어 "DMSO"는 디메틸설폭시드를 의미한다.

[1905]

본원에 사용된 용어 "바이오"는 바이오틴 또는 바이오티닐화된 것을 의미한다.

[1906]

본원에 사용된 용어 "H3K4me2"는 히스톤 H3에서 디메틸화된 라이신 4 를 의미한다.

[1907]

본원에 사용된 용어 "H3K4me3"은 히스톤 H3의 트리메틸화 라이신 4를 지칭한다.

[1908]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "KDM5"는 라이신 탈메틸?1 효소 5를 의미한다.

[1909]

본원에서 사용된 용어 "α-KG"는 알파-케토글루타레이트 또는 이의 염 또는 용매화물을 의미한다.

[1910]

본원에 사용된 용어 "IC₅₀"은 최대 억제 농도의 절반을 의미한다.

[1911]

3. 세포시험

[1912]

화합물의 세포 저해 효능을 시험하기 위해, KDM5B를 안정적으로 과발현시키는 인간 골육종 U2-OS 세포주에서의 면역블롯분석에 의해 히스톤 H3상의 라이신 4에서의 글로벌 트리메틸화 수준을 평가하였다.

- [1913] U2-OS 세포를 10 % 열-불활성화된 우태아 혈청 및 100 U/ml 페니실린/스트렙토 마이신 (Invitrogen Gibco, USA)을 함유하는 3mL McCoy 's 5A 배지에 2.5×10^5 세포/웰의 농도로 6-웰 플레이트에 접종하고 하룻밤 배양하였다. Myc-DDK (Origene, USA)로 표지된 KDM5B 발현 플라스미드를 제조사의 지시에 따라 Lipofectamine 2000 (Invitrogen, USA)을 사용하여 세포에 옮겼다. 형질감염 후 48 시간 후에 세포를 1 : 100으로 희석하여 네오마이신(neomycin) 내성 클론을 600 μ g/ ml G418 (Gibco BRL, USA)의 존재하에 2 주 동안 선택하였다. 양성 클론을 선택하여 2주 동안 개별적으로 확대시켰다. 각 클론에서 KDM5B의 발현은 면역 블롯 분석에 의해 확인되었고, KDM5B를 과발현하는 클론은 5 % CO₂의 분위기에서 300 μ g/ml G418이 보충된 McCoy's 5A 배지에서 37 °C로 계속 유지하였다.
- [1914] 화합물의 분석을 위해, KDM5B를 안정적으로 과발현하는 U2-OS 세포를 G418 불포함 McCoy's 5A 배지 1mL에 1.0×10^5 세포/웰의 농도로 12-웰 플레이트에 시딩 하였다. 화합물을 첨가하기 전에 세포를 24 시간 동안 배양했다. 화합물은 McCoy's 5A 배지에서 채취하였고 최종 농도가 DMSO 0.3 %인 각 웰의 총 부피는 2ml이었다.
- [1915] 화합물을 처리한 후 24 시간째에 세포를 Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline으로 2 회 세척하고, 단백질 분해효소 억제제 (Complete Protease Inhibitor Cocktail Tablets, Roche Applied Science, Switzerland)를 함유한 RIPA 완충액 (Sigma, USA))을 이용하여 전체 세포 단백질을 추출하였다. 상기 추출물은 14,000 x g에서 10 분 동안 원심분리하여 상등액을 회수하였다. 단백질 농도는 BCA Protein Assay (Pierce, USA) 및 SoftMax pro 소프트웨어 버전 5.2 (Molecular Device, USA)를 사용하여 정량하였다. 95 °C에서 10 분간 변성시킨 후 총 단백질 (20 μ g protein / lane)을 SDS-PAGE 4 ~ 12 % 농도 구배 겔 (Invitrogen, USA)으로 분리하였다. 분리된 단백질을 0.45 μ m 니트로셀룰로오스 멤브레인 위에 습식 전기 블로팅 (wet electroblotting)으로 1 시간 동안 옮긴 다음, 5 % 탈지분유와 0.05%의 Tween-20 (TBS-T)를 함유하는 TRIS-완충 식염수에 실온에서 1 시간 동안 담그었다. 멤브레인을 4 °C에서 하룻밤 동안 1 : 2000 H3K4me3 항체(ab8580; Abcam) 및 1 : 10000 H3 항체(ab1791; Abcam)와 함께 배양하였다. 멤브레인을 TBS-T로 30 분간 3 회 세척한 후, 실온에서 1 시간 동안 1 : 5000 또는 1 : 20000 항-토끼 제 2 항체와 함께 배양하였다. 목적 단백질 밴드를 화학 발광법(Amersham ECL 프라임 웨스턴 블로팅 검출 시약, GE Healthcare Lifesciences, USA)으로 시각화했다. 목적 단백질의 밴드 이미지는 Molecular Imager ChemiDoc XRS 시스템 (Bio-Rad, USA)에 의해 수집되었고 Quantity One 소프트웨어 (ver4.6.7)를 사용하여 정량화하였다. 정규화된 트리메틸화 수준은 H3 밴드 강도에 상응하는 H3K4me3 밴드 강도와 Sigma Plot을 사용하여 계산된 저해농도의 절반값 (IC)₅₀를 결정하였다. 결과는 표 3에서 나타낸다.

[1916] [표 3]

No.	Chemical Name	IC ₅₀
15	2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
46	2-클로로-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-2-일)메톡시)-N-(2-(피페리딘-4-일)에틸)벤즈아미드	+
49	2-클로로-N-((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	+
50	N-((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)-2-클로로-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤즈아미드	+
69	메틸 2-클로로-5-((4-옥소-3, 4-디하이드로피리도[3, 4-d]피리미딘-2-일)메톡시)벤조에이트	+
92	8-((((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
95	8-((((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
96	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
98	(R)-8-((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
99	(S)-8-((피페리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1917]

100	8-((((1-메틸피페리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
105	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((2-클로로페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
106	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
107	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-클로로페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
108	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((4-브로모페녹시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
109	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-3-일 옥시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
110	8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)-2-((피리딘-4-일 옥시)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
111	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-벤질피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
121	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
126	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
142	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((((1-에틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
143	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((4-(피리딘-1-일)부틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1918]

144	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
150	(S)-2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
152	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
155	8-(((1r,4r)-4-아미노사이클로헥실)아미노)메틸)-2-((4-벤질페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
157	2-((4-벤질페녹시)메틸)-8-(((2-모르폴리노에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
158	(S)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-((피리딘-3-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
159	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++++
160	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++++
165	8-(((3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
167	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((모르폴린-2-일메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1919]

168	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-iso 프로필피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
169	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-사이클로헥실피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++++
178	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((4-메틸모르폴린-2-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
188	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((1-(2-하이드록시메틸)피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
198	2-(2,3-디하이드로벤조퓨란-2-일)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
202	2-((벤질옥시)메틸)-8-(((피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
203	2-((벤질옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	++++
204	(S)-2-((벤질옥시)메틸)-8-(((피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
205	2-((벤질옥시)메틸)-8-(((1-메틸피리딘-3-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
207	2-(((3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3, 4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++

[1920]

210	2-(((2-(3-클로로벤질)옥시)메틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
216	(R)-2-(1-(4-벤질페녹시)에틸)-8-(((1-메틸피페리딘-4-일)메틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
221	2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-N-에틸아세트아미드	++
223	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(피리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
228	(R)-8-(((2-(3-아미노피리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)메틸)-2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
232	N-(1-벤질피리딘-3-일)-2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)아세트아미드	+++
233	2-(((2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소-3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8-일)메틸)아미노)-N-(트랜스-5-(피리딘-1-일)테트라하이드퓨란-2-일)아세트아미드	+
234	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-옥소-2-(4-(피리딘-1-일)피페리딘-1-일)에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++

[1921]

235	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3- 모르폴리 노피리딘-1-일)-2- 옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
236	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3- (디메틸아미노)피리딘-1-일)-2- 옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	++
237	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3- (디메틸아미노)피리딘-1-일)-2- 옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+++
238	2-((3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-8-(((2-(3- (메틸아미노)피리딘-1-일)-2- 옥소에틸)아미노)메틸)피리도[3,4-d]피리미딘-4(3H)-온	+
239	(R)-2-(((2-(3-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)-4-옥소- 3,4-디하이드로피리도[3,4-d]피리미딘-8- 일)메틸)아미노)-N-(피리딘-3-일)아세트아미드	+

[1922]

[1923] +++++: $IC_{50} < 1$, +++: $1 \leq IC_{50} < 10$, ++: $10 \leq IC_{50} < 30$, +: $IC_{50} \geq 30$

[1924] 4. 세포 성장 억제 분석(Cell Growth Inhibition Assay)

[1925] 96 웰 플레이트에서 $100\mu\text{l}$ 완전 완충액 중 2000 세포/웰 농도로 MCF-7 세포를 접종하였다. 화합물을 첨가하기 전에 세포를 24 시간 동안 배양하였다. 화합물을 완전 배지로 희석하고($100\mu\text{l}$ / 웰), 플레이트에 2회 첨가하였다. 웰에 포함된 배지 총 부피는 $200\mu\text{l}$ 이고 DMSO의 최종 농도는 1 %였다. 완전 배지는 10% 열-불활성화 우태아 혈청 및 100 U/ml 페니실린/스트렙토마이신 (Invitrogen Gibco, USA)을 함유하고 4mM L-글루타민을 함유하는 DMEM이었고, 세포를 5 % CO_2 의 분위기에서 37 °C에서 배양하였다. 120 시간 후, $100\mu\text{l}$ 의 용액을 버리고, 10 μl Cell Counting Kit-8 시약 (Dojindo, Japan)를 각 웰에 첨가하고 37 °C에서 4 시간 동안 배양하였다. 생존 세포의 수는 SpectraMax Plus384 (Molecular Devices, USA)를 사용하여 450 nm 흡광도를 측정하여 평가하였다. Sigma Plot 또는 Prism6 소프트웨어를 사용하여 최대 성장 억제 농도의 절반(GI_{50})을 계산하였다.

[1926] 5. 상처 치유 분석(Wound Healing Assay)

[1927] 배양 인서트에 장착된 12-웰 플레이트에 유방암 세포 (MDA-MD-231)를 2500세포 / 웰 농도로 접종하였다. 0.5 % FBS와 100 $\mu\text{g/ml}$ 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI1640 배지에서 세포를 가득차게(subconfluence) 배양한 다음, 무혈청 배지에서 37 °C와 5 % CO_2 에서 하루 동안 굼겼다. 배양 인서트를 제거하여 0.9mm의 '상처 부위(wound fields)'로 서로 분리된 2 개의 세포 패치를 생성하였다.

[1928] 이어서, 배양물에 24 시간 동안 시험 화합물을 처리하였다. 특정한 시간에 상처 치유 분석의 결과는, 상처 부위를 생성한 후에 x40 배율 현미경으로 사진을 촬영하여 나타났다. 화합물 번호 144는, DMSO 및 불활성 화합물인 화합물 번호 87과 비교하여 MDA-MB-231 세포 이동을 억제하였다 (도 1 참조). 3 개의 독립적인 시료에서 유사한 결과가 얻어졌다. 암세포는 24 시간 시점에서 0.1 % 크리스탈 바이올렛으로 염색되었다.

[1929] 6. 세포 침윤 분석(Cell Invasion Assay)

[1930] MDA-MB-231 유방암 세포의 BME (기저막 추출물)층을 통과하여 기저막으로 침투하는 능력을 24-웰 플레이트에서 트랜스웰 인서트를 사용하여 분석하였다. 막의 기공 크기는 0.5 μm 이었다. 기저막은 트랜스웰 플레이트의 인서트의 폴리카보네이트 필터 상단에 차가운 BME를 위치하도록 구성되었다. 37 °C에서 Matrigel을 겔화시킨 후, MDA-MB-231 세포를 인서트 (1×10^5 세포/0.3 ml/웰)에 도말하고, 완전 배지를 아래 웰 (0.5 ml / 웰)에 첨가하였다. 화합물 번호 87 및 167의 효과를 분석하기 위해, 이소니코틴산 및 SAHA 10 μM 를 세포 현탁액에

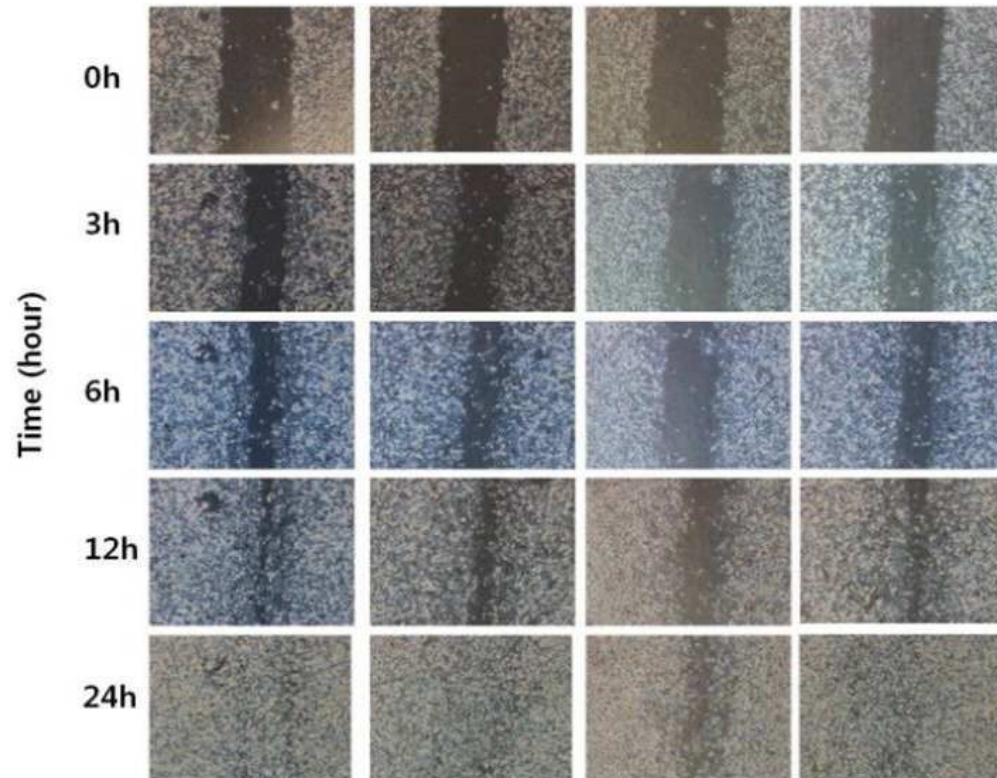
처리하였다.

[1931]

24 시간 배양 후, 비침습성 세포는 인서트 내에 남아 있었고, 반면에 BME 및 폴리카보네이트 필터를 통과한 세포는 필터의 하부 표면에 부착되었다. 침투된 세포를 0.1 % 크리스탈 바이올렛으로 염색하였다. 도 2에서 알 수 있듯이, 화합물 번호 167은 SAHA뿐만 아니라 MDA-MB-231 유방암 세포의 침윤 가능성을 감소시켰다.

도면

도면1



도면2

