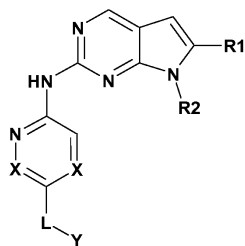
 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0140222 (43) 공개일자 2013년12월23일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7031722(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2009년08월20일 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7006436 원출원일자(국제) 2009년08월20일 심사청구일자 2011년03월21일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년11월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/060793</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/020675 국제공개일자 2010년02월25일</p> <p>(30) 우선권주장 61/091,037 2008년08월22일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드 영국, 캠브리지 씨비4 0큐에이, 밀턴 로드, 436 캠브리지 싸이언스 파크</p> <p>(72) 발명자 배송, 길버트 영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드 브레인, 크리스토퍼 토마스 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애 비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 위혜숙, 양영준</p>

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 CDK 억제제로서 피롤로피리미딘 화합물

(57) 요약

하기 개시된 화합물은 단백질 키나제-관련 장애를 위한 치료 및 요법에 관한 것이다. 또한, 암, 이식거부, 및 자가면역 질환 중 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방 또는 개선하는데 유용한 화합물이 요구된다. 게다가, 본원에 제공된 화합물을 이용하여 단백질 키나제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 및 CDK9의 활성을 조절하는 방법이 요구된다.



(72) 발명자

브룩스, 클린턴 에이.

미국 30080 조지아주 스미르나 리지크레스트 로드 3274

콩그리브, 마일즈 스튜어트

영국 에스지8 6에이치엘 로이스톤 델번 오차드 로드 11에이

다고스틴, 클라우디오

영국 씨비23 7디비 콤버튼 힐필드 로드 1

해, 구오

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

호우, 잉

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

하워드, 스티븐

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드

리, 웨

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 에어리어 장지양 하이-테크 파크 할레이 로드 레인 898 빌딩 넘버 8차이나 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치컴퍼니 리미티드

루, 위편

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 400 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

모텐슨, 폴

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드

스미스, 트로이

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

성, 무

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

우드헤드, 스티븐

영국 씨비4 0큐에이 캠브리지 밀턴 로드 캠브리지 싸이언스 파크 436 아스텍스 테라퓨틱스 리미티드

로나, 우시에치

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 250 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

라구, 바렛

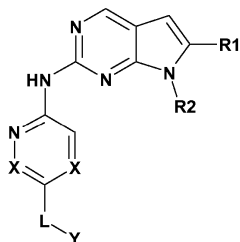
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 테크놀로지 스퀘어 100 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인코포레이티드

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



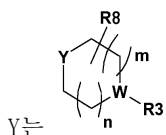
상기 식에서,

X는 CR⁹이고;

R¹은 CONR⁵R⁶이고, 여기서 R⁵ 및 R⁶은 둘 다 메틸이고;

R²는 시클로펜틸이고;

L은 결합, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, C(O) 또는 C(O)NH이고;



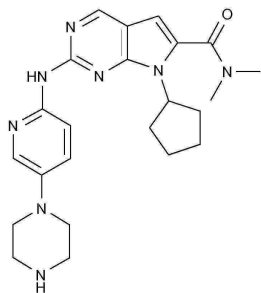
Y는 기의 일부이고, 여기서 m 및 n은 1 또는 2이고, Y 및 W는 N이고;

여기서, 0-3개의 R⁸이 존재할 수 있으며, R⁸은 C₁₋₈알킬, 옥소, 할로젠이거나, 또는 2개 이상의 R⁸은 가교된 알킬기를 형성할 수 있고;

R³은 H, C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬OH이고;

R⁹은 H 또는 할로젠이고;

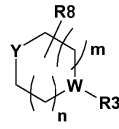
단, 하기 화학식을 갖는 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드인 화합물은 제외한다:

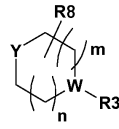


청구항 2

제1항에 있어서, R³이 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CH₂OH 또는 CH₂CH₂OH인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3



제1항 또는 제2항에 있어서, Y가 의 일부이고, 여기서 m 및 n이 1이고, Y 및 W가 N인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R⁸이 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 옥소이거나, 또는 2개의 R⁸이 가교된 기를 형성할 수 있는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, L이 결합인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

7-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(3-메틸피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(3-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-1-메틸에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(4-메틸-펜틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(3,3-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-(1'-이소프로필-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[(R)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[(S)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-에틸-부틸)피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-메틸-부틸)피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

7-시클로펜틸-2-[1'-(2-히드록시-에틸)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항, 제2항, 및 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 암이 유방암, 췌장암, 결장직장암, 폐암, 육종, 백혈병, 신경교종, 가족성 흑색종 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 암이 방광, 유방, 결장, 신장, 표피, 간, 폐, 식도, 담낭, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선, 코, 두경부, 전립선 또는 피부의 암종; 림프계의 조혈 종양; 골수계의 조혈 종양; 갑상선 여포성 암; 중간엽 기원의 종양; 중추 또는 말초 신경계의 종양; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피증; 각화극세포종; 갑상선 여포성 암; 또는 카포시(Kaposi) 육종인 제약 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 림프계의 조혈 종양이 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 다발성 골수종, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종 또는 버킷(Burkett) 림프종인 제약 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 신규 치료제에 대한 연구는 최근 수년간 질환과 관련된 효소 및 기타 생체분자의 구조를 더욱 잘 이해함으로써 큰 도움을 받았다. 광범위한 연구의 주제가 되어 온 효소의 한 중요한 부류는 단백질 키나제이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 세포 내부에서 다양한 신호 전달 과정의 제어를 담당하는, 구조적으로 관련된 효소의 큰 부류를 구성한다. (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif.: 1995]). 단백질 키나제는 그의 구조 및 촉매 기능의 보존으로 인해 공통의 조상 유전자로부터 진화한 것으로 생각된다. 대부분의 모든 키나제들은 유사한 250-300의 아미노산 촉매 도메인을 함유한다. 키나제는 이들이 인산화시키는 기질 (예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌, 지질 등)에 의해 여러 부류로 분류될 수 있다. 일반적으로 이들 각각의 키나제 부류에 해당하는 서열 모티프가 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596]; [Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414]; [Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429]; [Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596]; [Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994, 13, 2352-2361] 참조).

[0003] 일반적으로, 단백질 키나제는 뉴클레오타이드 트리포스페이트로부터 신호전달 경로에 관련된 단백질 수용자로서의 포스포릴 전달을 일으켜 세포내 신호전달을 매개한다. 이들 인산화 사건은 표적 단백질의 생물학적 기능을 조정하거나 또는 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로 작용한다. 이들 인산화 사건은 궁극적으로 다양한 세포 외 및 기타 자극에 반응하여 촉발된다. 이러한 자극의 예로는 환경 및 화학적 스트레스 신호 (예를 들어, 삼투성 쇼크, 열 쇼크, 자외선 조사, 박테리아 내독소 및 H_2O_2), 시토카인 (예를 들어, 인터류킨-1 (IL-1) 및 종양괴사인자- α (TNF- α)), 및 성장 인자 (예를 들어, 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CSF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF))가 포함된다. 세포외 자극은 세포 성장, 이동, 분화, 호르몬 분비, 전사 인자의 활성화, 근수축, 글루코스 대사, 단백질 합성 제어, 및 세포 주기의 조절에 관련된 하나 이상의 세포 반응에 영향을 줄 수 있다. 많은 질환들이 상기 기재된 바와 같은 단백질 키나제-매개 사건에 의해 촉발되는 비정상적 세포 반응과 관련이 있다. 이러한 질환들은 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경학상 및 신경변성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병 및 호르몬 관련 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 의학 화학에서는 치료제로서 효과적인 단백질 키나제 억제제를 발견하기 위해서 실질적으로 노력하고 있다.

[0004] 포유동물 세포 주기의 개시, 진행 및 완료는 세포 성장에 결정적인 다양한 시클린-의존성 키나제 (CDK) 복합체에 의해 조절된다. 이들 복합체는 적어도 촉매 (CDK 그 자체) 및 조절 (시클린) 서브유닛을 포함한다. 세포 주기 조절을 위해 보다 중요한 일부 복합체로는 시클린 A (CDK1 (cdc2로도 공지됨) 및 CDK2), 시클린 B1-B3 (CDK1) 및 시클린 D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6), 시클린 E (CDK2)를 들 수 있다. 이들 각각의 복합체는 세포 주기의 특정 단계에 관여한다. 그러나, CDK 패밀리의 모든 일원이 세포 주기 조절에 독점적으로 관여하는 것은 아니다. 따라서 CDK 7, 8 및 9는 전사의 조절과 관련있고, CDK5는 뉴런 및 분비 세포 기능에서 소정의 역할을 한다.

[0005] CDK의 활성화는 다른 단백질과의 일시적인 회합 및 이들의 세포내 위치 변경에 의해 번역후 조절된다. 종양 발생은 CDK 및 그의 조절제의 유전적 변경 및 탈조절과 밀접하게 관련있으며, 이는 CDK의 억제제가 유용한 항암 치료제일 수 있음을 시사한다. 사실상, 초기 결과는, 형질전환된 세포 및 정상 세포는, 예를 들어 시클린 A/CDK2에 대한 이들의 요구가 다르며, 이는 통상의 세포독성 및 세포증식억제 약물에서 관찰되는 일반적인 숙주 독성이 없는 신규한 항종양제를 개발하는 것이 가능할 수 있음을 제시한다. 세포 주기-관련 CDK의 억제가 예를 들어 종양학 분야에서 밀접한 관련이 있지만, 이는 RNA 폴리머라제-조절 CDK의 억제의 경우에는 그렇지 않을 수 있다. 다른 한편으로는, CDK9/시클린 T 기능의 억제가 최근 HIV의 복제 방지와 관련이 있었고, 따라서 신규한 CDK 생물학의 발견은 CDK 억제제에 대한 신규한 치료학적 지표를 지속적으로 제공하게 된다 (문헌 [Sausville, E. A. Trends Molec. Med. 2002, 8, S32-S37]).

[0006] CDK의 기능은 특정 단백질, 예를 들어 망막모세포종 단백질, 라민, 히스톤 H1 및 유사분열방추의 성분을 인산화 시킴으로써 이들을 활성화 또는 비활성화시키는 것이다. CDK에 의해 조절되는 촉매 단계는 ATP에서 거대 분자 효소 기질로의 포스포-전이 반응을 포함한다. 몇몇 군의 화합물 (예를 들어 문헌 [Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634]에서 고찰됨)이 CDK-특이적 ATP 길항작용에 의해서 항-증식성을 갖는다는 것을 발견했다.

[0007] 분자 수준에서 cdk/시클린 복합체 활성화의 조절은 일련의 자극성 및 억제성 인산화 또는 탈인산화 사건을 필요로

한다. Cdk 인산화는 cdk 활성화 키나제 (CAK) 및/또는 키나제, 예컨대 wee1, Myt1 및 Mik1의 군에 의해 수행된다. 탈인산화는 포스파타제, 예컨대 cdc25(a 및 c), pp2a 또는 KAP에 의해 수행된다. Cdk/시클린 복합체 활성화는 내인성 세포 단백질성 억제제의 두 패밀리: Kip/Cip 패밀리 또는 INK 패밀리에 의해 추가로 조절될 수 있다. INK 단백질은 cdk4 및 cdk6과 특이적으로 결합한다. p16^{ink4} (MTS1로도 공지됨)는 수많은 원발성 암에서 돌연변이되거나 결실된 잠재적 종양 억제자 유전자이다. Kip/Cip 패밀리는 단백질, 예컨대 p21^{Cip1,Waf1}, p27^{Kip1} 및 p57^{Kip2}를 함유한다. 이전에 논의된 바와 같이, p21은 p53에 의해 유도되고, cdk2/시클린(E/A) 및 cdk4/시클린(D1/D2/D3) 복합체를 비활성화시킬 수 있다. 이례적으로 낮은 수준의 p27 발현이 유방, 결장 및 전립선암에서 관찰되었다. 반대로 충실성 종양에서 시클린 E의 과다 발현은 불량한 환자 예후와 관련있는 것으로 나타났다. 시클린 D1의 과다 발현은 식도 암종, 유방 암종, 편평세포 암종, 및 비-소세포 폐 암종과 관련있었다.

[0008] 증식 세포에서 세포 주기를 조직화 및 유도하는데 있어서 cdk 및 그의 관련 단백질의 중추적 역할이 상기 설명되었다. cdk가 중요한 역할을 하는 생화학적 경로의 일부 또한 기재되었다. 따라서, 일반적으로 cdk 또는 특이적 cdk를 표적으로 하는 치료제를 사용하는 증식성 장애, 예컨대 암의 치료를 위한 단일 요법의 개발이 잠재적으로 매우 바람직하다. Cdk 억제제는 또한 가능하게는 다른 상태, 예컨대 무엇보다도 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. Cdk 표적화 치료제는 또한 기존의 또는 신규한 치료제와의 조합 요법에 이용되는 경우 상기 기재된 질환의 치료에 임상적 이익을 제공할 수 있다. Cdk 표적화 항암 요법은 직접적으로 DNA와 상호 작용하지 않을 것이고, 따라서 속발성 종양 진행의 위험을 감소시켜야 하기 때문에, 여러 현행 항종양제보다 잠재적으로 유리할 수 있다.

[0009] 따라서, 인간 질환을 치료하기 위한 신규한 치료제를 발견하는 것이 계속 요구되고 있다. 따라서, 단백질 키나제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 및 CDK9의 억제제의 개발이 크게 요구된다.

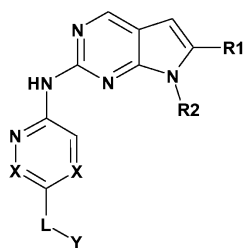
발명의 내용

[0010] **발명의 개요**

[0011] 단백질 키나제-관련 장애를 위한 신규 치료제 및 요법이 여전히 필요하다. 또한, 암, 이식 거부 및 자가면역 질환의 하나 이상의 증상의 치료 또는 예방 또는 개선에 유용한 화합물이 필요하다. 게다가, 본원에 제공된 화합물을 이용하여 단백질 키나제, 예컨대 CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 및 CDK9의 활성을 조절하는 방법이 필요하다. 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0012] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0013] <화학식 I>



[0014]

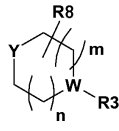
[0015] 상기 식에서,

[0016] X는 CR⁹ 또는 N¹⁰이고;

[0017] R¹은 C₁₋₈알킬, CN, C(O)OR⁴ 또는 CONR⁵R⁶, 5-14 원 헤테로아릴기 또는 3-14 원 시클로헤테로알킬기이고;

[0018] R²은 C₁₋₈알킬, C₃₋₁₄시클로알킬 또는 5-14 원 헤테로아릴기이고, 여기서 R²은 하나 이상의 C₁₋₈알킬 또는 OH로 치환될 수 있고;

[0019] L은 결합, C₁₋₈알킬렌, C(O) 또는 C(O)NR¹⁰이고, 여기서 L은 치환되거나 비치환될 수 있고;



[0020] Y는 H, R^{11} , $NR^{12}R^{13}$, OH이거나, 또는 Y는  기의 일부이고, 여기서 Y는 CR^9 또는 N이고;

[0021] 여기서, 0-3개의 R^8 이 존재할 수 있으며, R^8 은 C_{1-8} 알킬, 옥소, 할로젠이거나, 또는 2개 이상의 R^8 은 가교된 알킬기를 형성할 수 있고;

[0022] W는 CR^9 또는 N 또는 O이고 (여기서, W가 O인 경우, R^3 은 부재함);

[0023] R^3 은 H, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬 R^{14} , C_{3-14} 시클로알킬, $C(O)C_{1-8}$ 알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알킬OH, $C(O)NR^{14}R^{15}$, C_{1-8} 시아노알킬, $C(O)R^{14}$, C_{0-8} 알킬 $C(O)C_{0-8}$ 알킬 $NR^{14}R^{15}$, C_{0-8} 알킬 $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, SO_2C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알킬 C_{3-14} 시클로알킬, $C(O)C_{1-8}$ 알킬 C_{3-14} 시클로알킬, C_{1-8} 알콕시, 또는 OH이고, 여기서 R^3 이 H가 아닌 경우 이는 치환되거나 비치환될 수 있고;

[0024] R^9 는 H 또는 할로젠이고;

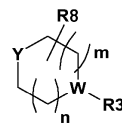
[0025] R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, 3-14 원 시클로헥테로알킬기, C_{6-14} 아릴기, 5-14 원 헥테로아릴기, 알콕시, $C(O)H$, $C(N)OH$, $C(N)OCH_3$, $C(O)C_{1-3}$ 알킬, C_{1-8} 알킬 NH_2 , C_{1-6} 알킬OH로부터 선택되고, 여기서 R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 H가 아닌 경우 이는 치환되거나 비치환될 수 있고;

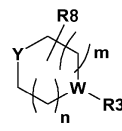
[0026] m 및 n은 독립적으로 0-2이고;

[0027] 여기서, L, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 및 R^{13} , R^{14} , 및 R^{15} 는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-14} 시클로알킬, 5-14 원 헥테로아릴기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 시클로헥테로알킬기, OH, (O), CN, 알콕시, 할로젠 또는 NH_2 중 하나 이상으로 치환될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 발명의 상세한 설명



[0029] 한 실시양태에서, 본 발명은 Y가 H, OH이거나, 또는 Y가  기의 일부이고, 여기서 Y가 N이고, W가 CR^9 또는 N이고, 0-2개의 R^8 이 존재할 수 있으며, R^8 은 C_{1-8} 알킬, 옥소이거나, 또는 2개 이상의 R^8 은 가교된 알킬기를 형성할 수 있는 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, Y는 N이고, W는 N이다. 한 실시양태에서, m은 1 또는 2이다. 또 다른 실시양태에서, n은 1 또는 2이다. 한 실시양태에서, m은 1이고, n은 2이다. 또 다른 실시양태에서, m은 2이고 n은 1이다. 추가 실시양태에서, m 및 n 모두는 1이다.

[0030] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 0-2개의 R^8 이 존재한다. 0개의 R^8 이 있는 경우에는, H가 시클릭 구조체의 탄소에 부착되는 것으로 이해한다.

[0031] 한 실시양태에서, R^8 은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 옥소이거나, 또는 2개의 R^8 은 가교된 (시클로알킬) 기, 예컨대 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성할 수 있다. 한 실시양태에서, R^8 은 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^8 은 존재하지 않는다.

[0032] 한 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 H, C_{1-8} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실; C_{3-14} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실; $C(O)C_{1-8}$ 알킬, 예컨대

$C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH_2CH_2CH_3$; C_{1-8} 알킬OH, 예컨대 CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CHOHCH_3$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CHOHCH_2CH_3$ 또는 $CH_2CHOHCH_3$; C_{1-8} 시아노알킬, 예컨대 CH_2CN 또는 CH_2CH_2CN ; C_{0-8} 알킬 $C(O)C_{0-8}$ 알킬 $NR^{14}R^{15}$, 예컨대 $CH_2C(O)CH_2NR^{14}R^{15}$; C_{0-8} 알킬 $C(O)OR^{14}$, $NR^{14}R^{15}$, C_{1-8} 알킬 C_{3-14} 시클로알킬, $C(O)C_{1-8}$ 알킬 C_{3-14} 시클로알킬, C_{0-8} 알콕시, C_{1-8} 알킬 R^{14} , C_{1-8} 할로알킬 또는 $C(O)R^{14}$ 이며, 이는 OH, CN, F 또는 NH_2 중 하나 이상으로 치환될 수 있고, R^{14} 및 R^{15} 가 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, C_{3-14} 시클로알킬, 알콕시, $C(O)C_{1-3}$ 알킬, C_{1-8} 알킬 NH_2 또는 C_{1-6} 알킬OH로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0033] 한 실시양태에서, R^{14} 및 R^{15} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-8} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실; C_{3-14} 시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실; 3-14 원 시클로헥테로알킬기, 예컨대 모르폴린, 피페리딘 또는 피페라진; C_{6-14} 아릴기, 예컨대 페닐; 5-14 원 헤테로아릴기, 예컨대 피리딘, 피리미딘 또는 피리다진; 알콕시, 예컨대 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시; $C(O)H$, $C(N)OH$, $C(N)OCH_3$, $C(O)C_{1-3}$ 알킬, 예컨대 $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_3$ 또는 $C(O)CH_2CH_2CH_3$; C_{1-8} 알킬 NH_2 , 예컨대 메틸렌 NH_2 , 에틸렌 NH_2 또는 프로필렌 NH_2 ; C_{1-6} 알킬OH, 예컨대 메틸렌OH, 에틸렌OH 또는 프로필렌OH로부터 선택되며, R^{14} 및 R^{15} 가 H가 아닌 경우 이는 비치환되거나 또는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{3-14} 시클로알킬, 5-14 원 헤테로아릴기, C_{6-14} 아릴기, 3-14 원 시클로헥테로알킬기, OH, (O), CN, 알콕시, 할로젠 또는 NH_2 중 하나 이상으로 치환될 수 있다.

[0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^3 이 H, C_{1-8} 알킬, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필; 또는 C_{1-8} 알킬OH, 예컨대 CH_2OH 또는 CH_2CH_2OH 인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 H, 이소프로필, CH_2OH 또는 CH_2CH_2OH 이다. 또 다른 실시양태에서, R^3 은 H이다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 L이 결합, C_{1-8} 알킬렌, 예컨대 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$; $C(O)NH$ 또는 $C(O)$ 인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 C_{3-14} 시클로알킬; 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

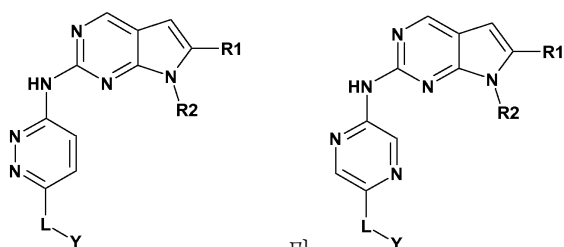
[0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^2 가 시클로펜틸인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 CN, $C(O)OR^4$, $CONR^5R^6$ 또는 5-14 원 헤테로아릴기인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R^1 이 $CONR^5R^6$ 이고, R^5 및 R^6 이 C_{1-8} 알킬인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 $CONR^5R^6$ 이고, 여기서 R^5 및 R^6 이 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^1 은 CN이다.

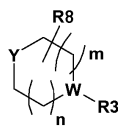
[0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 CR^9 이고, R^9 가 H 또는 할로젠, 예컨대 Cl, F, Br, 또는 I인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

[0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하나의 X가 N이고, 다른 X가 CR^9 인 화학식 I의 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 하기와 같은 화학식 I의 화합물을 포함한다:



[0042]

, 및

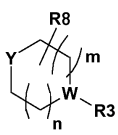


[0043]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 X가 CR⁹이고, Y가 화학식 I의 화합물을 포함한다

[0044]

한 실시양태에서, 상기 화합물은 L이 결합, C₁₋₈알킬렌 또는 C(O)NH 또는 C(O)이고, Y가 H, OH이거나, Y는



기의 일부이며, 여기서 Y가 N이고, W가 CR⁹ 또는 N이고, 0-2개의 R⁸이 존재할 수 있으며, R⁸이 C₁₋₈알킬, 옥소이거나, 또는 2개 이상의 R⁸이 연결되어 가교된 알킬기를 형성할 수 있고;

[0045]

R³이 H, C₁₋₈알킬, C₁₋₈알킬R¹⁴, C₁₋₈할로알킬, C(O)C₁₋₈알킬, C₀₋₈알킬OH, C(O)R¹⁴ 또는 C₀₋₈알킬C(O)C₀₋₈알킬NR^{14,15}, C₀₋₈알킬C(O)OR¹⁴ 또는 NR^{14,15}이고;

[0046]

R¹⁴ 및 R¹⁵가 각각 독립적으로 H, C₁₋₈알킬, C₃₋₁₄시클로알킬, 알콕시, C(O)C₁₋₃알킬, C₁₋₈알킬NH₂, C₁₋₆알킬OH로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0047]

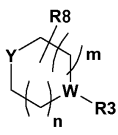
한 실시양태에서, 상기 화합물은 R³이 H, C₁₋₈알킬, C₃₋₁₄시클로알킬, C(O)C₁₋₈알킬, C₀₋₈알킬OH, C₁₋₈시아노알킬, C₀₋₈알킬C(O)C₀₋₈알킬NR^{14,15}, C₀₋₈알킬C(O)OR¹⁴, NR^{14,15}, C₁₋₈알킬C₃₋₁₄시클로알킬, C(O)C₁₋₈알킬C₃₋₁₄시클로알킬, C₀₋₈알콕시이며, 이는 OH, CN, F 또는 NH₂ 중 하나 이상으로 치환될 수 있는 것인 화학식 I의 화합물이다.

[0048]

한 실시양태에서, 상기 화합물은 R³이 H 또는 C₁₋₈알킬인 화학식 I의 화합물이다.

[0049]

한 실시양태에서, 상기 화합물은 R¹이 C(O)OR⁴, CONR^{5,6} 또는 5-14 원 헤테로아릴기인 화학식 I의 화합물이다.



[0050]

한 실시양태에서, 본 발명은 Y가 화학식 I의 화합물을 포함한다

[0051]

한 실시양태에서, 상기 화합물은 L이 결합인 화학식 I의 화합물이다.

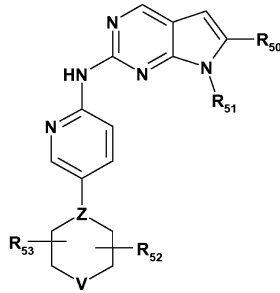
[0052]

한 실시양태에서, 상기 화합물은 L이 결합이고, Y가 H가 아닌 화학식 I의 화합물이다.

[0053]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I(a)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0054] <화학식 I(a)>



[0055]

[0056] 상기 식에서,

[0057] R⁵⁰은 CONR⁵⁴R⁵⁵, 또는 CN이고;

[0058] R⁵¹은 비치환되거나 또는 C₁₋₃알킬 또는 OH에 의해 치환될 수 있는 C₃₋₁₄시클로알킬이고;

[0059] Z는 CH 또는 N이고;

[0060] V는 NR⁵⁶ 또는 CHR⁵⁷이고;

[0061] R⁵⁴ 및 R⁵⁵는 독립적으로 H, C₁₋₃알킬이고,

[0062] R⁵², R⁵³, R⁵⁶ 및 R⁵⁷은 독립적으로 H, C₁₋₈알킬, C₃₋₁₄시클로알킬, C₁₋₈할로알킬, NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)OR⁶⁰, C(O)C₁₋₈알킬, C₀₋₈알킬C(O)C₀₋₈알킬-NR⁶¹R⁶², C₁₋₈알콕시, C₁₋₈알킬OR⁶³, C(O)-5-14 원 시클로헥테로알킬기, C₃₋₁₄시클로알킬기이고, 이들 각각은 H가 아닌 경우 C₁₋₈알킬, OH, 또는 CN 중 하나 이상에 의해 치환될 수 있고;

[0063] R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² 및 R⁶³은 H 또는 C₁₋₈알킬이다.

[0064] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I(a)는 R⁵⁰이 CONR⁵³R⁵⁵이고, R⁵⁴ 및 R⁵⁵가 H, 메틸 또는 에틸인 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, R⁵⁴ 및 R⁵⁵는 둘다 메틸이다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I(a)는 R⁵¹이 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 및 시클로헥실인 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 R⁵¹이 시클로펜틸인 화합물을 포함한다.

[0066] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I(a)는 Z가 N인 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 V가 NR⁵⁶인 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 V가 NR⁵⁶이고, R⁵⁶이 H, 메틸, 에틸, 프로필이며, 이는 OH에 의해 치환될 수 있는 것인 화합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, R⁵⁶은 이소프로필이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵⁶은 H이다. 또 다른 실시양태에서, R⁵⁶은 -CH₂CH₂OH이다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 I(a)에 따른 화합물 또는 그의 전구약물, 또는 화학식 I 또는 I(a)의 화합물 또는 그의 전구약물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 CDK 4 억제와 관련된 질환, 장애 또는 증후군의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, CDK 4 억제와 관련된 질환, 장애 또는 증후군을 치료하는 방법을 포함한다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CDK 4 억제와 관련된 질환의 치료 방법을 포함하며, 여기서 상기 질환, 장애 또는 증후군은 암 및 염증을 포함하는 군으로부터 선택된, 인간을 비롯한 동물인 대상체에서의 과다증식성 질환, 장애 또는 증후군이다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 시클린 의존성 키나제 (예를 들어 cdk-4)를 화학식 I 또는 I(a)에 따른 키나제-억제 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 키나제를 억제하는 방법을 포함한다.

- [0070] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 I(a)에 따른 화합물을 이용하여 시클린 의존성 키나제의 활성을 억제함으로써 세포 과정 (예를 들어, 세포 분열을) 조절하는 방법을 포함한다.
- [0071] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 질환 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화학식 I 또는 I(a)의 화합물을 포함한다.
- [0072] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 정의된 하나 이상의 용도를 위한 의약의 제조에서의 화학식 I 또는 I(a)의 화합물의 용도를 포함한다.
- [0073] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 I(a)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0074] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 I(a)의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 경구 투여에 적합한 형태의 제약 조성물을 포함한다.
- [0075] 어구 "제약상 허용되는"은 인간에게 투여시 생리적으로 견딜 수 있으며, 알레르기 또는 유사한 부작용, 예컨대 위장 전도, 어지러움증 등을 통상적으로 생성하지 않는 분자 단위 및 조성물을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 감독 기관에 의하여 승인되거나, 또는 미국 약전, 또는 동물 및 보다 특히 인간에게 사용하기 위해 일반적으로 인정된 다른 약전에 기재된 것을 의미한다.
- [0076] 용어 "담체"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약적 담체는 무균액, 예컨대 물, 및 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등을 비롯한 오일이 될 수 있다. 바람직하게는, 물 또는 수용액 염수 용액, 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액이 담체, 특히 주사용 용액으로서 사용된다. 적합한 제약적 담체는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin]에 기재되어 있다.
- [0077] 어구 "치료 유효량"은 본원에서 숙주의 활성, 기능 및 반응에서의 임상적으로 유의한 결함을 약 15% 이상, 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상만큼 감소시키고, 가장 바람직하게는 방지하기에 충분한 양을 의미하는데 사용된다. 대안적으로, 치료 유효량은 숙주에서 임상적으로 유의한 상태/증상의 개선을 야기하기에 충분하다.
- [0078] "작용제"는 제약 및 진단 조성물을 제조하는데 사용될 수 있거나, 또는 화합물, 핵산, 폴리펩티드, 단편, 이소형, 변이체, 또는 상기 목적을 위해 독립적으로 사용될 수 있는 다른 물질이 될 수 있는, 본 발명에 따른 모든 물질을 지칭한다.
- [0079] 본원에서 사용되는 "유사체"는 상기 화합물, 뉴클레오타이드, 단백질 또는 폴리펩티드, 또는 본 발명의 원하는 활성 및 치료 효과 (예를 들어, 종양 성장의 억제)를 갖는 화합물과 유사하거나 또는 동일한 활성 또는 기능(들)을 갖지만, 바람직한 실시양태의 서열 또는 구조와 유사하거나 또는 동일한 서열 또는 구조를 반드시 포함할 필요는 없는, 작은 유기 화합물, 뉴클레오타이드, 단백질 또는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0080] "유도체"는 뉴클레오타이드 치환 또는 결실, 첨가 또는 돌연변이의 도입에 의해 변형된 핵산 또는 뉴클레오타이드, 또는 아미노산 잔기 치환, 결실 또는 첨가의 도입에 의해 변형된 모 단백질 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열을 포함하는 화합물, 단백질 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 유도체 핵산, 뉴클레오타이드, 단백질 또는 폴리펩티드는 모 폴리펩티드와 유사하거나 동일한 기능을 갖는다.
- [0081] 본원에 사용된 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.
- [0082] 본원에 사용된 "알킬"은 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 8개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알킬기의 예에는 메틸 (Me), 에틸 (et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸), 펜틸기 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), 헥실 (예를 들어, n-헥실 및 그의 이성질체) 등이 포함된다. 저급 알킬기는 전형적으로 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다. 저급 알킬기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필) 및 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸) 기가 포함된다. 한 실시양태에서, 1개의 알킬기 또는 2개 이상의 알킬기는 가교된 알킬기를 형성할 수 있다. 이는 알킬 기가 (특히, 시클릭 기로 도식된) 다른 기를 가로질러 연결되는 경우, 알킬 쇠에 의해 가교된 고리를 형성하고, 즉 가교된 융합 고리를 형성한다. 이는 Y 고리 기를 가로질러 가교된 알킬기의 경우 2개 이상의 R⁸이 알킬 쇠에 의해 가교된 고리를 형성하는 것으로 도시되지만, 이로 제한되지 않는다.

- [0083] 본원에 사용된 "알케닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알케닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 8개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알케닐기의 예에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐 기 등이 포함된다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부에 있거나 (예컨대, 2-부텐), 말단에 있을 수 있다 (예컨대, 1-부텐).
- [0084] 본원에 사용된 "알킬닐"은 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 알킬닐기는 2 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 8개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 알킬닐기의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등이 포함된다. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에 있거나 (예컨대, 2-부틴) 또는 말단에 있을 수 있다 (예컨대, 1-부틴).
- [0085] 본원에 사용된 "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭한다. 알콕시기의 예에는 메톡시, 에톡시, 프로콕시 (예를 들어, n-프로콕시 및 이소프로콕시), t-부톡시 기 등이 포함된다.
- [0086] 본원에 사용된 "알킬티오"는 -S-알킬기를 지칭한다. 알킬티오기의 예에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 (예를 들어, n-프로필티오 및 이소프로필티오), t-부틸티오 기 등이 포함된다.
- [0087] 용어 "카르보알콕시"는 카르보닐기 (C(O))를 통해 주쇄에 부착된 알콕시카르보닐기를 지칭한다. 그 예에는 메톡시 카르보닐, 에톡시 카르보닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0088] 본원에 사용된 "옥소"는 이중-결합된 산소 (즉, =O)를 지칭한다. 또한, 용어 C(O)가 케톤, 알데히드, 또는 산 또는 산 유도체인 경우에는 -C=O 기를 지칭하는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, S(O)는 -S=O 기를 지칭한다.
- [0089] 본원에 사용된 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐 치환기를 갖는 알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 할로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 (예를 들어, 1 내지 8개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 할로알킬기의 예에는 CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, CH₂Cl, C₂Cl₅ 등이 포함된다. 퍼할로알킬기, 즉 모든 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알킬기 (예를 들어, CF₃ 및 C₂F₅)는 "할로알킬"의 정의 내에 포함된다. 예를 들어, C₁₋₁₀할로알킬기는 화학식 -C_iH_{2i+1-j}X_j (여기서, X는 F, Cl, Br 또는 I이고, i는 1 내지 10 범위의 정수이고, j는 0 내지 21 범위의 정수이며, 단 j는 2i+1 이하임)을 가질 수 있다.
- [0090] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 환형 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 비롯한 비-방향족 카르보시클릭기를 지칭한다. 시클로알킬기는 모노시클릭 (예를 들어, 시클로헥실) 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 융합된, 가교된, 및/또는 스피로 고리계를 함유함)일 수 있으며, 여기서 탄소 원자는 고리계의 내부에 또는 외부에 위치한다. 시클로알킬기는 전체적으로 3 내지 14개의 고리 원자 (예를 들어, 모노시클릭 시클로알킬기의 경우 3 내지 8개의 탄소 원자, 및 폴리시클릭 시클로알킬기의 경우 7 내지 14개의 탄소 원자)를 가질 수 있다. 시클로알킬기의 임의의 적합한 고리 위치는 정의된 화학 구조체에 공유 연결될 수 있다. 시클로알킬기의 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헥테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카틸, 아다만틸 및 스피로[4.5]데카닐 기 뿐만 아니라, 그의 동족체, 이성질체 등이 포함된다.
- [0091] 본원에 사용된 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소가 아닌 임의의 원소의 원자를 지칭하며, 예를 들어 질소, 산소, 황, 인 및 셀레늄을 포함한다.
- [0092] 본원에 사용된 "시클로헤테로알킬"은 O, N 및 S로부터 선택된 적어도 1개의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의) 고리 헤테로원자를 함유하고, 임의로 하나 이상의 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의) 이중 또는 삼중 결합을 함유하는, 비-방향족 시클로알킬기를 지칭한다. 시클로헤테로알킬기는 전체적으로 3 내지 14개의 고리 원자를 가질 수 있고, 1 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유한다 (예를 들어, 모노시클릭 시클로헤테로알킬기의 경우 3 내지 6개의 고리 원자, 및 폴리시클릭 시클로헤테로알킬기의 경우 7 내지 14개의 고리 원자). 시클로헤테로알킬기는 안정한 구조체를 생성하는 임의의 헤테로원자(들) 또는 탄소 원자(들)에서 정의된 화학 구조체에 공유 부착될 수 있다. 시클로헤테로알킬 고리에서 하나 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다 (예를 들어, 모르폴린 N-옥시드, 티오모르폴린 S-옥시드, 티오모르폴린 S,S-디옥시드). 시클로헤테로알킬기는 또한 하나 이상의 옥소기를 함유할 수 있으며, 예컨대 프탈리미딜, 피페리도닐, 옥사졸리디노닐, 2,4(1H,3H)-디옥소-피리미디닐, 피리딘-2(1H)-오닐 등이 있다. 시클로헤테로알킬기의 예에는 특히 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피라닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 아제티딘 등이 포함된다.

- [0093] 본원에 사용된 "아릴"은 방향족 모노시클릭 탄화수소 고리계 또는 폴리시클릭 고리계를 지칭하며, 상기 고리계에서 적어도 하나의 고리는 방향족 탄화수소 고리이고, 상기 고리계에서 다른 방향족 고리는 탄화수소만을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모노시클릭 아릴기는 6 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있고, 폴리시클릭 아릴기는 8 내지 14개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 아릴기는 안정한 구조체를 생성하는 임의의 탄소 원자(들)에서 정의된 화학 구조체에 공유 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아릴기는 방향족 카르보시클릭 고리, 예를 들어 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 기 등만을 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 아릴기는 적어도 하나의 방향족 카르보시클릭 고리가 하나 이상의 시클로알킬 또는 시클로헥테로알킬 고리에 융합된 (즉, 그 및 공통된 결합을 갖는) 폴리시클릭 고리계일 수 있다. 이러한 아릴기의 예에는 특히 시클로펜탄의 벤조 유도체 (즉, 5,6-비시클릭 시클로알킬/방향족 고리계인 인다닐기), 시클로헥산의 벤조 유도체 (즉, 6,6-비시클릭 시클로알킬/방향족 고리계인 테트라히드로나프틸기), 이미다졸린의 벤조 유도체 (즉, 5,6-비시클릭 시클로헥테로알킬/방향족 고리계인 벤즈이미다졸리닐기), 및 피란의 벤조 유도체 (즉, 6,6-비시클릭 시클로헥테로알킬/방향족 고리계인 크로메닐기)가 포함된다. 아릴기의 다른 예에는 벤조디옥사닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐, 인돌리닐 기 등이 포함된다.
- [0094] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은 O, N 및 S로부터 선택된 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 고리계, 또는 고리계에서 적어도 하나의 고리가 방향족이고 적어도 하나의 고리 헤테로원자를 함유하는 폴리시클릭 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴기는 전체적으로 5 내지 14개의 고리 원자를 가질 수 있고, 1 내지 5개의 고리 헤테로원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기에는 하나 이상의 방향족 카르보시클릭 고리, 비-방향족 카르보시클릭 고리 또는 비-방향족 시클로헥테로알킬 고리에 융합된 모노시클릭 헤테로아릴 고리가 포함될 수 있다. 헤테로아릴기는 안정한 구조체를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 정의된 화학 구조체에 공유 부착될 수 있다. 일반적으로, 헤테로아릴 고리는 O-O, S-S 또는 S-O 결합을 함유하지 않는다. 그러나, 헤테로아릴기 중의 하나 이상의 N 또는 S 원자는 산화될 수 있다 (예를 들어, 피리딘 N-옥사이드, 티오펜 S-옥사이드, 티오펜 S,S-디옥사이드). 이러한 헤테로아릴 고리의 예에는 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 2-메틸퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀살릴, 퀴나졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 신놀리닐, 1H-인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌리지닐, 이소벤조푸릴, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피리디닐, 푸로피리디닐, 티에노피리디닐, 피리도피리미디닐, 피리도피라지닐, 피리도피리다지닐, 티에노티아졸릴, 티에녹사졸릴, 티에노이미다졸릴기 등이 포함된다. 헤테로아릴기의 추가의 예에는 4,5,6,7-테트라히드로인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 벤조티에노피리디닐, 벤조푸로피리디닐 기 등이 포함된다.
- [0095] 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 지칭한다. 알케닐기는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 히드로카르빌기이다. 본원에 정의된 바와 같이, 이는 본원에 기재된 치환기로 치환 또는 비치환될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합은 알케닐기의 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있다. 알케닐기가 1 또는 2개의 탄소-탄소 이중 결합, 보다 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 것이 바람직하다. 알케닐기는 직쇄 또는 분지형일 수 있다. 그 예에는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1,3-부타디에닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "저급 알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬닐기를 지칭한다. 알킬닐기는 1 개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 히드로카르빌기이다. 탄소-탄소 삼중 결합은 알킬닐기의 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있다. 실시양태에서, 알킬닐기는 1 또는 2개의 탄소-탄소 삼중 결합, 보다 바람직하게는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한다. 알킬닐기는 직쇄 또는 분지형일 수 있다. 그 예에는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0097] 본 발명은 1개 이상의 원자가 동일한 원자번호를 갖지만 원자량 또는 질량수가 자연계에서 통상적으로 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자로 대체된, 모든 제약상 허용되는 동위원소-표지된 본 발명의 화합물, 즉, 화학식 I 또는 I(a)의 화합물을 포함한다.
- [0098] 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예에는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소의 동위원소, 예컨대 ^{18}F , 요오드의 동위원소, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인의

동위원소, 예컨대 ^{32}P , 및 황의 동위원소, 예컨대 ^{35}S 가 포함된다.

- [0099] 화학식 I 또는 I(a)의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 도입한 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가 도입의 용이성 및 바로 이용가능한 검출 수단의 면에서 이러한 목적에 특히 유용하다.
- [0100] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 로의 치환은 더욱 양호한 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량으로 인해 특정한 치료학적 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 몇몇 상황에서는 바람직할 수 있다.
- [0101] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유의 검사를 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에서 유용할 수 있다.
- [0102] 일반적으로, 동위원소-표지된 화학식 I 또는 I(a)의 화합물은 기존에 사용되었던 표지되지 않은 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 당업자에게 공지되어 있는 통상의 기술 또는 첨부하는 실시예 및 제조에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- [0103] 생물학적 활성
- [0104] 화학식 I 또는 I(a)의 화합물 및 그의 하위 군은 시클린 의존성 키나제의 억제제이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 시클린 의존성 키나제의 억제제, 특히 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된, 보다 상세하게는 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK9로부터 선택된 시클린 의존성 키나제이다.
- [0105] 본 발명의 화합물은 또한 글리코겐 신타제 키나제-3 (GSK-3)에 대한 활성을 갖는다. CDK 및 글리코겐 신타제 키나제를 조절 또는 억제하는데 있어서 그들의 활성의 결과로서, 그들은 비정상적으로 분열하는 세포에서 세포 주기를 정지시키거나 그의 제어를 복구시키는 수단을 제공하는데 유용할 것으로 예상된다. 따라서, 상기 화합물이 증식성 장애, 예컨대 암을 치료 또는 예방하는데 유용함이 증명될 것으로 예상된다. 또한, 본 발명의 화합물이 증상, 예컨대 바이러스 감염, 제II형 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병, 자가면역 질환, 두부 외상, 졸중, 간질, 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 운동 뉴런 질환, 진행성 핵상 마비, 피질기저핵 변성 및 픽(Pick) 병, 예를 들어 자가면역 질환 및 신경변성 질환을 치료하는데 유용할 것으로 예상된다.
- [0106] 본 발명의 화합물이 유용할 것으로 예상되는 질환 상태 및 병태의 한 가지 하위 군은 바이러스 감염, 자가면역 질환 및 신경변성 질환으로 이루어진다.
- [0107] CDK는 세포 주기, 아포토시스, 전사, 분화 및 CNS 기능을 조절하는 역할을 한다. 따라서, CDK 억제제는 증식, 아포토시스 또는 분화의 장애, 예컨대 암이 있는 질환의 치료에 유용할 수 있다. 특히, RB+ve 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. 이들은 ras, Raf, 성장 인자 수용체 또는 성장 인자 수용체의 과다 발현에서 돌연변이를 가진 종양을 포함한다. 게다가, CDK 억제제의 과메틸화 프로모터 영역을 가진 종양 뿐만 아니라, 시클린 의존성 키나제의 종양 과다 발현 시클린 파트너 또한 감수성을 나타낼 수 있다. RB-ve 종양 또한 CDK 억제제에 감수성일 수 있다.
- [0108] 억제될 수 있는 암의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만, 암종, 예를 들어 방광, 유방, 결장의 암종 (예를 들어 결장직장 암종, 예컨대 결장 선암종 및 결장 선종), 신장, 표피, 간, 폐의 암종, 예를 들어 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐 암종, 식도, 담낭, 난소, 췌장의 암종, 예를 들어 외분비물 췌장 암종, 위, 자궁경부, 갑상선, 코, 두경부, 전립선 또는 피부의 암종, 예를 들어 편평 세포 암종; 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종), T-세포 림프종, 다발성 골수종, 호지킨(Hodgkin) 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 또는 버킷(Burkett) 림프종; 골수계의 조혈 종양, 예를 들어 급성 및 만성 골수성 백혈병, 골수이형성 증후군 또는 전골수구성 백혈병; 갑상선 여포성 암; 중간엽 기원의 종양, 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 또는 슈반세포종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피종; 각화극세포종; 갑상선 여포성 암; 또는 카포시(Kaposi) 육종이 포함된다.
- [0109] 암은 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5 및 CDK6으로부터 선택된 임의의 하나 이상의 시클린 의존성 키나제, 예를 들어 CDK1, CDK2, CDK4 및 CDK5로부터 선택된 하나 이상의 CDK 키나제, 예를 들어 CDK1 및/또는 CDK2의 억제에 감수성인 암일 수 있다. 특정 암이 시클린 의존성 키나제 억제제에 의한 억제에 대해 감수성인 것인지의 여부는 하기 실시예에 설명된 세포 성장 검정에 의해 또는 "진단 방법" 섹션에서 설명된 방법에 의해 결정될 수 있

다.

- [0110] CDK는 또한 아픔토시스, 증식, 분화 및 전사에서 소정의 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 따라서 CDK 억제제는 또한 암 이외의 하기 질환의 치료에 유용할 수 있다: 바이러스 감염, 예를 들어 헤르페스 바이러스, 천포창 바이러스, 엡스테인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 신드비스 바이러스, 아데노바이러스, HIV, HPV, HCV 및 HCMV; HIV-감염된 개체에서 AIDS 진행의 예방; 만성 염증성 질환, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 자가면역 매개된 사구체신염, 류마티스관 관절염, 건선, 염증성 장 질환 및 자가면역 당뇨병; 심혈관 질환, 예를 들어 심장 비대증, 재협착, 아테롬성동맥경화증; 신경변성 장애, 예를 들어 알츠하이머병, AIDS-관련 치매, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 색소성 망막염, 척추 근육 위축 및 소뇌 변성; 사구체신염; 골수이형성 증후군, 심근경색, 졸중 및 재관류 손상과 관련된 허혈성 손상, 부정맥, 아테롬성동맥경화증, 독소 유도된 또는 알콜 관련된 간 질환, 혈액 질환, 예를 들어 만성 빈혈 및 재생불량성 빈혈; 근골격계의 퇴행성 질환, 예를 들어 골다공증 및 관절염, 아스피린-감수성 비부비동염, 낭성 섬유증, 다발성 경화증, 신장 질환, 눈 질환, 예컨대 연령 관련 황반 변성, 포도막염, 및 암 통증.
- [0111] 또한, 일부 시클린-의존성 키나제 억제제는 다른 항암제와 조합하여 사용될 수 있는 것으로 발견되었다. 예를 들어, 시클린-의존성 키나제 억제제인 플라보피리돌은 조합 요법에서 다른 항암제와 함께 사용되었다. 따라서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 상태의 치료를 위한 본 발명의 제약 조성물, 용도 또는 방법에서, 비정상적 세포 성장을 포함하는 질환 또는 상태는 한 실시양태에서 암이다.
- [0112] 암의 한 군에는 인간 유방암 (예를 들어 원발성 유방 종양, 림프절-음성 유방암, 유방의 침윤성 유관 선암종, 비-자궁내막양 유방암), 및 외투 세포 림프종이 포함된다. 게다가, 다른 암은 결장직장암 및 자궁내막암이다.
- [0113] 암의 또 다른 하위 집합에는 림프계의 조혈 종양, 예를 들어 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종 및 B-세포 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종)이 포함된다.
- [0114] 한 특정 암은 만성 림프구성 백혈병이다.
- [0115] 또 다른 특정 암은 외투 세포 림프종이다.
- [0116] 또 다른 특정 암은 미만성 거대 B 세포 림프종이다
- [0117] 암의 또 다른 하위 집합에는 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 식도암, 편평세포암 및 비-소세포 폐 암종이 포함된다.
- [0118] 암의 또 다른 집합에는 유방암, 췌장암, 결장직장암, 폐암 및 흑색종이 포함된다.
- [0119] 암의 추가의 하위 집합, 즉 CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가질 수 있는 암에는 망막 모세포종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 육종, 신경교종, 췌장암, 두경부암, 유방암 및 외투 세포 림프종이 포함된다.
- [0120] CDK4 억제 활성을 갖는 화합물이 특별한 치료학적 이점을 가지고 있을 수 있는 암의 또 다른 하위 집합에는 소 세포 폐암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종이 포함된다. 본 발명의 화합물이 치료에 유용할 수 있는 암의 추가의 하위 집합에는 육종, 백혈병, 신경교종, 가족성 흑색종 및 흑색종이 포함된다.
- [0121] **진단 방법**
- [0122] 화학식 I 또는 I(a)의 화합물의 투여 전에, 환자가 현재 걸렸거나 또는 걸릴 수 있는 질환 또는 상태가 시클린 의존성 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물을 이용한 치료에 감수성인지 여부를 결정하기 위해 환자를 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 환자로부터 취한 생물학적 샘플을, 환자가 걸렸거나 걸릴 수 있는 상태 또는 질환, 예컨대 암이 CDK의 과활성화를 초래하거나 정상 CDK 활성화에 대한 경로의 감수성화를 초래하는 유전적인 이상 또는 비정상적인 단백질 발현을 특징으로 하는 것인지 여부를 결정하기 위해 분석할 수 있다. CDK2 신호의 활성화 또는 감수성화를 일으키는 그와 같은 이상의 예에는 시클린 E의 상향조절 (문헌 [Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705]) 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이체의 존재 (문헌 [Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81])가 포함된다. CDC4의 돌연변이체, 또는 시클린 E의 상향조절, 특히 과다 발현, 또는 p21 또는 p27의 손실을 가진 종양은 특히 CDK 억제제에 감수성일 수 있다. 용어 상향조절은 상승된 발현 또는 과다 발현, 예컨대 유전자 증폭 (즉, 여러개의 유전자 카피), 및 전사 효과에 의

한 증가된 발현, 및 과활성화 및 활성화, 예컨대 돌연변이에 의한 활성화를 포함한다.

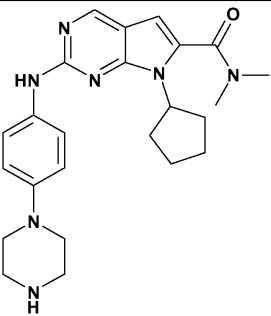
- [0123] 따라서, 환자는 시클린 E의 상향조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이체의 존재를 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다. 용어 진단은 스크리닝을 포함한다. 마커에는 CDC4의 돌연변이를 확인하기 위한 DNA 조성물의 측정을 비롯한 유전적 마커를 포함한다. 용어 마커는 또한 효소 활성, 효소 수준, 효소 상태 (예를 들어 인산화되거나 되지 않음) 및 상술한 단백질의 mRNA 수준을 비롯한, 시클린 E의 상향조절을 특징으로 하는 마커를 포함한다. 시클린 E의 상향조절 또는 p21 또는 p27의 손실을 갖는 종양은 특히 CDK 억제제에 감수성일 수 있다. 종양은 우선적으로 치료전에 시클린 E의 상향조절 또는 p21 또는 p27의 손실에 대해 스크리닝될 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 E의 상향조절 또는 p21 또는 p27의 손실을 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다.
- [0124] 진단 시험은 전형적으로 종양 생검 샘플, 혈액 샘플 (절제된 종양 세포의 단리 및 풍부화), 대변 생검, 객담, 염색체 분석, 흉수, 복수, 또는 소변으로부터 선택되는 생물학적 샘플에 대해 실시한다.
- [0125] 문헌 [Rajagopalan et al., Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81]에서, 인간 결장직장암 및 자궁내막암에서 CDC4에 존재하는 돌연변이 (또한 Fbw7 또는 군도로 공지됨)가 있음이 확인되었다 (문헌 [Spruck et al., Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4535-9]). CDC4의 돌연변이를 보유한 개체의 식별은, 환자가 CDK 억제제에 의한 치료에 특히 적합하다는 것을 의미할 수 있다. 종양은 우선적으로 치료전에 CDC4 변이체의 존재에 대해 스크리닝될 수 있다. 스크리닝 공정은 전형적으로 직접 서열분석, 올리고뉴클레오타이드 마이크로어레이 분석 또는 돌연변이체 특이적 항체를 포함할 것이다.
- [0126] 단백질의 돌연변이 및 상향조절에 대한 확인 및 분석 방법은 당업자에 널리 공지되어 있다. 스크리닝 방법으로는, 이들로 한정되지는 않지만, 역전사 효소 폴리머라제 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 제자리 혼성화와 같은 표준 방법을 들 수 있다.
- [0127] RT-PCR에 의한 스크리닝에서, 종양 내 mRNA의 수준은 mRNA의 cDNA 카피를 생성한 후 PCR로 cDNA를 증폭시켜 평가한다. PCR 증폭 방법, 프라이머의 선택, 및 증폭 조건은 당업자에 공지되어 있다. 핵산 조작 및 PCR은, 예를 들어 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc.] 또는 [Innis, M.A. et al., eds. PCR Protocols: a guide to methods and applications, 1990, Academic Press, San Diego]에 기재된 바와 같은 표준 방법에 의해 수행된다. 핵산 기술을 포함하는 반응 및 조작은 또한 문헌 [Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]에 기재되어 있다. 대안적으로 시중에서 입수가능한 RT-PCR용 키트 (예를 들어 로슈 몰레큘라 바이오케미컬스(Roche Molecular Biochemicals)를 사용할 수 있고, 또는 미국 특허 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, 및 6,218,529 (이들은 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 방법론을 이용할 수도 있다.
- [0128] mRNA 발현을 평가하는 제자리 혼성화 기술의 예는 형광 제자리 혼성화 (FISH)이다 (문헌 [Angerer, 1987 Meth. Enzymol., 152: 649] 참조). 일반적으로, 제자리 혼성화는, 하기 주요 단계를 포함한다: (1) 분석 대상 조직의 고정; (2) 표적 핵산에 대한 접근가능성을 증가시키고, 비특이적 결합을 감소시키기 위한 샘플에 대한 예비혼성화 처리; (3) 생물학적 구조 또는 조직 내의 핵산에 대한 상기 핵산 혼합물의 혼성화; (4) 혼성화에서 결합되지 않은 폴리뉴클레오타이드를 제거하기 위해 혼성화 후 세척; 및 (5) 혼성화된 핵산 단편의 검출. 상기와 같은 적용에 사용되는 프로브는 전형적으로는, 예를 들어 방사성 동위원소 또는 형광 리포터로 표지된다. 바람직한 프로브는 엄격한 조건 하에서 표적 핵산(들)에 대한 특이적 혼성화를 가능하게 하도록 충분히 긴, 예를 들어 약 50개, 100개, 또는 200개 뉴클레오타이드 내지 약 1000개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 길이의 것이다. FISH를 수행하는 표준 방법은 문헌 [Ausubel, F.M. et al., eds. Current Protocols in Molecular Biology, 2004, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine]에 기재되어 있다.
- [0129] 대안적으로, mRNA로부터 발현된 단백질 생성물은 종양 샘플에 대한 면역조직화학, 마이크로타이터 플레이트를 이용한 고체상 면역검정, 웨스턴 블롯팅, 2-차원 SDS-폴리아크릴아미드 겔 전기영동, ELISA, 유세포 분석법 및 당업계에 공지된 다른 특이적 단백질 검출 방법으로 분석될 수 있다. 검출 방법에는 부위 특이적 항체를 이용하는 것이 포함될 것이다. 당업자라면, 시클린 E의 상향조절, 또는 p21 또는 p27의 손실, 또는 CDC4 변이체의 결실을 검출하기 위한 그러한 모든 널리 공지된 기술이 본 발명의 경우에 적용될 수 있음을 인식할 것이다.

- [0130] 따라서 이러한 모든 기술은 또한 본 발명의 화합물을 이용한 치료에 특히 적합한 종양을 식별하는데 사용될 수 있다.
- [0131] CDC4의 돌연변이체, 또는 시클린 E의 상향조절, 특히 과다 발현, 또는 p21 또는 p27의 손실을 갖는 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. 종양은 치료전에 우선적으로 시클린 E의 상향조절, 특히 과다 발현 (문헌 [Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705]) 또는 p21 또는 p27의 손실 또는 CDC4 변이체 (문헌 [Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81])에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0132] 외투 세포 림프종 (MCL)을 가진 환자는 본원에 설명된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물에 의한 치료를 위해 선택될 수 있다. MCL은 CD5 및 CD20의 동시 발현에 의한 소형 내지 중간 크기의 림프구의 증식, 공격성 및 불치성 임상적 경과, 및 빈번한 t(11;14)(q13;q32) 전위를 특징으로 하는, 비-호지킨 림프종의 특징적 임상 병리학적 실체이다. 외투 세포 림프종 (MCL)에서 발견되는 시클린 D1 mRNA의 과다 발현이 결정적인 진단 마커이다. 문헌 [Yatabe et al., Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61]에서는, 시클린 D1-양성이 MCL에 대한 표준 기준 중 하나로서 포함되어야 하고, 상기 불치성 질환을 위한 혁신적인 요법이 상기 새로운 기준에 기초하여 연구되어야 한다고 제안하였다. 문헌 [Jones et al., J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9]에서는, 외투 세포 림프종 (MCL)의 진단에 도움이 되기 위해 시클린 D1 (CCND1) 발현에 대한 실시간 정량적 역전사 PCR 검정을 개발하였다. 문헌 [Howe et al., Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7]에서는, 시클린 D1 mRNA 발현을 평가하기 위해 실시간 정량적 RT-PCR을 이용하였고, CD19 mRNA로 정규화된 시클린 D1 mRNA를 위한 정량적 RT-PCR이 혈액, 골수 및 조직에서 MCL의 진단에 사용될 수 있음을 발견하였다. 대안적으로, 유방암을 가진 환자는 상기 설명된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제에 의한 치료를 위해 선택될 수 있었다. 종양 세포는 일반적으로 시클린 E를 과다 발현하고, 유방암에서 시클린 E가 과다 발현되는 것이 확인되었다 (문헌 [Harwell et al., Cancer Res., 2000, 60, 481-489]). 따라서, 유방암은 특히 본원에 제공된 CDK 억제제로 치료될 수 있다.
- [0133] 게다가, 암은 기능의 *INK4a* 및 *RB* 손실, 및 시클린 D1 또는 CDK4 과다 발현, 또는 CDK4 돌연변이에 대해 분석될 수 있다. *RB* 손실, 및 $p16^{INK4a}$ 기능을 비활성화시키거나 $p16^{INK4a}$ 를 과메틸화시키는 돌연변이는 여러 종양 유형에서 발생한다. *Rb*는 망막모세포종의 100%에서 및 소세포 폐 암종의 90%에서 비활성화된다. 시클린 D1은 두경부암의 40%에서 증폭되고, 유방암의 50%에서 및 외투 세포 림프종의 90%에서 과다 발현된다. *p16*은 비-소세포 폐 암종의 60%에서 및 췌장암의 40%에서 결실된다. CDK4는 육종의 20%에서 및 신경교종의 10%에서 증폭된다. 돌연변이, 결실 또는 후성 유전자 침묵을 통한 *RB* 또는 $p16^{INK4a}$ 비활성화, 또는 시클린 D1 또는 *Cdk4*의 과다 발현을 일으키는 사건은 본원에 설명된 기술에 의해 확인될 수 있다. 시클린 D 또는 CDK4의 상향조절, 특히 과다 발현, 또는 *INK4a* 또는 *RB*의 손실을 갖는 종양은 CDK 억제제에 특히 감수성일 수 있다. 따라서, 환자는 시클린 D 또는 CDK4의 과다 발현 또는 *INK4a* 또는 *RB*의 손실을 특징으로 하는 마커를 검출하기 위해 진단 시험을 받을 수 있다.
- [0134] 기능의 *INK4a* 및 *RB* 손실, 및 D1 또는 CDK4 과다 발현을 겪는 암에는 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 및 외투 세포 림프종이 포함된다. 따라서, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 췌장암, 유방암, 다형성 교모세포종, T 세포 ALL 또는 외투 세포 림프종을 가진 환자는 상기에 설명된 진단 시험을 이용하여 CDK 억제제에 의한 치료를 위해 선택될 수 있고, 특히 본원에 제공된 CDK 억제제로 치료될 수 있다.
- [0135] D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로에서의 이상에 의해 초래된 특정 암을 가진 환자는 본원에 기재된 기술을 이용하여 식별한 후, 제공된 CDK4 억제제로 치료할 수 있다. CDK4 신호에 대해 종양을 활성화 또는 감수성화시키는 이상의 예에는, 수용체 활성화, 예를 들어 유방암에서의 Her-2/Neu, 예를 들어 췌장암, 결장직장암 또는 폐암에서의 ras 돌연변이, 예를 들어 흑색종에서의 raf 돌연변이, 예를 들어 흑색종에서의 *p16* 돌연변이, 예를 들어 폐암에서의 *p16* 결실, 예를 들어 폐암에서의 *p16* 메틸화, 또는 예를 들어 유방암에서의 시클린 D 과다 발현이 포함된다. 따라서, 환자는 예를 들어 시클린 D의 과다 발현, CDK4의 돌연변이, *pRb*의 돌연변이 또는 결실, *p16*-INK4의 결실, *p16*의 돌연변이, 결실 또는 메틸화에 의한, 또는 CDK4/6 키나제의 상류 사건, 예를 들어 Ras 돌연변이 또는 Raf 돌연변이의 활성화, 또는 과활성화 또는 과다 발현된 수용체, 예컨대 HER-2/Neu에 의한 D-시클린-CDK4/6-INK4-Rb 경로의 상향 조절을 확인하기 위해 본원에 설명된 진단 시험을 이용하여 본 발명의 화합물로의 치료를 위해 선택될 수 있다.
- [0136] 본 발명의 화합물은 다른 시클린 의존성 키나제에 비해 CDK4의 선택적인 억제제라는 점에서 특히 유리하다.

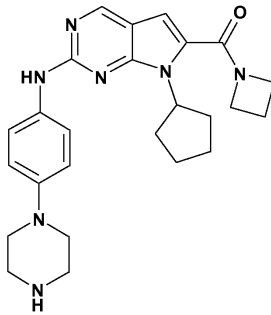
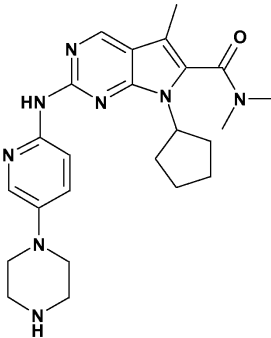
PCT/US2007/069595는 일반적으로 이 클래스의 화합물을 개시하지만, 본원에 청구된 화합물은 다른 시클린 의존성 키나제에 비해 증가된 CDK4의 효능 및 선택성을 갖는다. 이는 CDK4 억제제로 사용하기에 적합한 약물을 개발하는데 유리하다.

[0137] 보다 상세하게는, 그리고 일반적인 적용과 관련하여, 표 3의 하기 화합물 (PCT/US2007/069595로부터)은 본원에 청구된 발명의 화학형과 매우 밀접한 선행 기술을 나타낸다:

[0138] <표 3 (선행 기술)>

화합물	실시예 번호
	200

[0139]

	201
	202

[0140]

[0141] 하기 표 4는 본 발명의 화합물과 비교한 선행 기술의 화합물의 적절한 표적에 대한 억제력을 보여준다:

[0142] <표 4>

화합물 번호	IC50 (μM)	선택성
200 (선행 기술)	CDK4: 0.005 CDK1: >1.6 CDK2: >1.4	
201 (선행 기술)	CDK4: 0.11 CDK1: 7.5 CDK2: 10.3	
202(선행 기술)	CDK4: 2.5 CDK1: >15 CDK2: >15	
본 출원의 74	CDK4: 0.01 CDK1: 113 CDK2: 76	CDK4에 대해 11,000배 초과의 선택성
본 출원의 63	CDK4: 0.008 CDK1: >15 CDK2: >15	
본 출원의 26	CDK4: 0.026 CDK1: >15 CDK2: >15	

[0143]

[0144] 다른 CDK 패밀리 구성원 및 다른 키나제에 대한 본원에 청구된 화합물의 우수한 선택성은, 더 적은 선택성을 갖는 다른 화합물과 비교하여, 본원에 청구된 화합물이 표적 활성을 감소시키며, 따라서 세포에서 독성이 덜 예측되는 것을 의미한다. 본원에 청구된 화합물 및 선행 기술의 화합물 200으로 수행한 세포 주기 분석의 결과를 볼 때, 예를 들어 본원에 청구된 화합물은 심지어 10 μM 농도에서도 독점적인 G1 정지를 유지하는 반면에, 화합물 200은 1 및 10 μM 농도에서 G2/M 상 차단을 유도하기 시작하며, 이는 1 μM보다 높은 농도에서의 그의 잘못된 표적 활성을 반영하는 것이 명백하다. 더욱이, CDK4 억제제의 억제 효과는 절대적으로 망막모세포종 단백질 (pRb)의 존재에 의존한다. 후보 CDK4 억제제에 대한 pRb 음성 세포에서의 활성은 화합물이 표적 활성에서 벗어났으며 선택적이지 않음을 나타낸다. pRb 음성 세포에서 비활성인 본원에 청구된 시리즈와 비교하여, 화합물 200은 높은 농도에서 pRb 음성 세포의 세포 증식을 억제하며, 이는 그의 잘못된 표적 활성을 설명한다.

[0145] 더더욱, CDK4의 활성이 정상 섬유아세포 세포 증식에는 필요하지 않는 반면에, CDK1의 억제는 바람직하지 않은 효과인 것으로 생각되는 것으로 확인되었다. 선행 기술과 비교하여, 동물에게 투여시, 본원에 청구된 화합물은 더 적은 세포독성을 유도할 것으로 예상된다. 따라서, 본원에 청구된 화합물은 동일한 K4 효능을 갖는 동일한 골격의 화합물에 비해 우수한 CDK4 억제제이고, 다른 CDK/키나제에 대해서는 더 적은 선택성을 나타내며, 상기 화합물은 덜 선택적인 것보다 더 높은 치료 지수를 가져야 한다.

[0146] 다른 실시양태에서, 본 발명은 하기 화합물을 포함한다:

[0147] 7-시클로펜틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴;

[0148] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

[0149] 7-시클로펜틸-2-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

[0150] 2-[5-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

[0151] 2-{5-[4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

[0152] 2-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

- [0153] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0154] 7-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0155] 7-시클로펜틸-2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0156] 7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0157] 7-시클로펜틸-2-[5-(3-메틸피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0158] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(3-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0159] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(피롤리딘-1-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0160] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0161] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2,3-디히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0162] 7-시클로펜틸-2-(5-{4-[2-(2-히드록시에톡시)-에틸]-피페라진-1-일}-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0163] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-1-메틸에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0164] 7-시클로펜틸-2-{6-[4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일]-피리다진-3-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0165] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2,3-디히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0166] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2,3-디히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0167] 7-시클로펜틸-2-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보닐트릴;
- [0168] 7-시클로펜틸-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0169] 7-시클로펜틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0170] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-디메틸아미노피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0171] 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0172] 7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0173] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;

- [0174] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2-히드록시프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0175] 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드;
- [0176] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0177] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0178] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(4-메틸-펜틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0179] 7-시클로펜틸-2-[6-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0180] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0181] 7-시클로펜틸-2-[5-(3,3-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0182] 7-시클로펜틸-2-[5-(3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0183] 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0184] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0185] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-시클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0186] 7-시클로펜틸-2-(1'-이소프로필-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0187] 7-시클로펜틸-2-{5-[(R)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0188] 7-시클로펜틸-2-{5-[(S)-4-(2-히드록시에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0189] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0190] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-디메틸아미노아세틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0191] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-에틸-부틸)피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0192] 2-{5-[4-(2-시클로헥실-아세틸)피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0193] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(3-시클로펜틸-프로피오닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0194] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소부틸피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0195] {4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-아세트산 메틸 에스테르;

- [0196] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-이소프로폭시에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0197] {4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-아세트산 에틸 에스테르;
- [0198] 4-(6-{7-시클로펜틸-6-[(2-히드록시-에틸)메틸-카르바모일]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노}-피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르;
- [0199] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-메틸-부틸)피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0200] 7-시클로펜틸-2-[1'-(2-히드록시-에틸)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드;
- [0201] {4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]피페라진-1-일}-아세트산; 및
- [0202] 2-{4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산; 또는 그의 제약상 허용되는 염.
- [0203] 검정
- [0204] 본 발명의 화합물에 의한 단백질 키나제 활성의 억제제는 당업계에서 이용가능한 많은 분석을 이용하여 측정될 수 있다. 이러한 분석의 예는 하기 실시예 단락에 기재되어 있다.
- [0205] 제약 조성물
- [0206] 용어 화합물의 "유효량"은 단백질 키나제-관련 장애를 치료 또는 예방, 예를 들어 단백질 키나제-관련 장애 및/또는 본원에 기재된 질환 또는 상태의 다양한 형태적 및 신체적 증상을 예방하는 데 필요하거나 충분한 양이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 유효량은 대상체에서 단백질 키나제-관련 장애를 치료하는 데 충분한 양이다. 유효량은 대상체의 크기 및 체중, 질병의 유형, 또는 본 발명의 특정 화합물과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 선택은 "유효량"의 구성에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 본원에 기재된 요인들을 연구하여 과도한 실험없이 본 발명의 화합물의 유효량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0207] 투여 레지멘은 유효량의 구성에 영향을 미칠 수 있다. 본 발명의 화합물은 단백질 키나제-관련 장애의 발병 전 또는 후에 대상체에 투여될 수 있다. 또한, 수회의 분할 투여량 및 교차 투여량을 매일 또는 순차적으로 투여할 수 있거나, 또는 상기 투여량을 연속 주입으로 투여할 수 있거나, 볼루스 주사로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물(들)의 투여량은 치료 또는 예방적 상황의 요건에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 증가 또는 감소될 수 있다.
- [0208] 본 발명의 화합물은 본원에 기재한 바와 같은 상태, 장애 또는 질환의 치료에 사용될 수도 있고, 또는 이러한 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 사용될 수도 있다. 본 발명의 화합물을 이러한 질환의 치료에 사용하는 방법 또는 본 발명의 화합물을 함유하는 이러한 질환의 치료용 제약 제제.
- [0209] 용어 "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어 인간에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물을 포유동물, 예를 들어 인간에게 제약으로 투여하는 경우, 이들은 그 자체로 제공되거나, 또는 예를 들어 0.1 내지 99.5% (보다 바람직하게는, 0.5 내지 90%)의 활성 성분을 제약상 허용되는 담체와 조합하여 함유하는 제약 조성물로 제공될 수 있다.
- [0210] 어구 "제약상 허용되는 담체"는 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하기에 적합한 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 포함한다. 담체에는, 해당 제제를 하나의 기관 또는 신체의 일부분으로부터 또 다른 기관 또는 신체의 일부분으로 운반 또는 수송하는데 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질이 포함된다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 제약상 허용되는 담체로 기능할 수 있는 물질의 일부 예로는, 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트래거캔스; 맥아; 젤라틴;

활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원 무함유 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜; 인산염 완충 용액; 및 제약 제제에 이용되는 다른 비독성의 상용성 물질이 있다.

[0211] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘 및 또한 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제도 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0212] 제약상 허용되는 항산화제의 예에는 하기가 포함된다: 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, α -토코페롤 등; 및 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등이 포함된다.

[0213] 본 발명의 제제는 경구, 비측, 국소, 협측, 설하, 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 이 제제는 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있으며, 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 나타내는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 이 양은 100% 중 활성 성분 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30% 범위일 것이다.

[0214] 이러한 제제 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물을 담체, 및 임의로 하나 이상의 부성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 본 발명의 화합물이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘다 및 균일하고 긴밀하게 회합되도록 한 후에 필요에 따라 생성물을 성형하여 제조된다.

[0215] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는, 각각 소정량의 활성 성분으로서의 본 발명의 화합물을 함유하는 캡슐, 카세제, 환제, 정제, 로젠지제 (보통 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스인 향미 기제를 사용함), 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로, 또는 파스틸 (비활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)으로 및/또는 구강 세정제 등으로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로 투여될 수도 있다.

[0216] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 임의의 하기 성분과 혼합된다: 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; 보습제, 예컨대 글리세롤, 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; 용해 지연제, 예컨대 파라핀; 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; 습윤제, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트 및 이들의 혼합물; 및 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 제약 조성물은 완충제를 포함할 수도 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 및 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연결 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로도 이용될 수 있다.

[0217] 정제는 임의로 하나 이상의 부성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 회석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제 또는 분산제를 이용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 회석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시켜 제조될 수 있다.

[0218] 정제, 및 본 발명의 제약 조성물의 다른 고체 투여 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 환제 및 과립은 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 분야에 공지된 다른 코팅을 갖도록 임의로 스코어링되거나 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들어 목적하는 방출 프로파일을 제공하는 다양한 비율의 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 리소좀 및/또는 미소구체를 사용하여, 내부의 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출이 일어나도록 제제화될 수도 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과 또는 멸균화제의 혼입을 통해

사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 유백화제를 함유할 수도 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 바람직하게는, 위장관의 특정 부분에, 임의로 지연 방식으로 방출하는 조성물의 형태일 수 있다. 사용될 수 있는 함유 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 적절한 경우, 활성 성분은 또한 1종 이상의 상기한 부형제를 갖는 미세캡슐화 형태일 수 있다.

- [0219] 본 발명의 화합물의 경구 투여용 액체 투여 형태로는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르가 있다. 액체 투여 형태는 활성 성분 이외에 당업계에서 통상 사용되는 비활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0220] 경구 조성물은 비활성 희석제 이외에도 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수도 있다.
- [0221] 현탁액은 활성 화합물 이외에도 현탁화제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0222] 직장 또는 질 투여용의 본 발명의 제약 조성물의 제제는 좌제로서 제공될 수 있는데, 이는 하나 이상의 본 발명의 화합물을, 실온에서는 고체이나 체내 온도에서는 액체이고, 따라서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체 (예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌제 왁스 또는 살리실산염이 포함됨)와 혼합하여 제조할 수 있다.
- [0223] 질 투여에 적합한 본 발명의 제제는 또한 적절한 것으로 당업계에 공지된 상기 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이 제제를 포함한다.
- [0224] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태로는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제가 있다. 활성 화합물은 멸균 조건하에 제약상 허용되는 담체, 및 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0225] 연고제, 페이스트, 크림 및 젤은 본 발명의 활성 화합물 이외에도 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 진분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0226] 분말 및 스프레이는, 본 발명의 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 부가적으로 통상의 분사제, 예컨대 클로로플루오로히드로카본 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0227] 경피 패치는 본 발명의 화합물을 체내로 제어된 방식으로 전달하는 이점을 추가로 갖고 있다. 이러한 투여 형태는 상기 화합물을 적절한 배지 중에 용해 또는 분산시켜 제조할 수 있다. 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 흡수 증진제를 또한 사용할 수 있다. 상기 흐름의 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 상기 활성 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 중에 분산시켜 제어할 수 있다.
- [0228] 안과용 제제, 안 연고, 분말, 용액 등은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.
- [0229] 비경구 투여용으로 적합한 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 포함하며, 이는 항산화제, 완충제, 세균 발육억지제, 제제가 의도한 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있다.
- [0230] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예로는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브유, 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트가 포함된다. 적절한 유동성은 예를 들어 코팅 물질, 예를 들어 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

- [0231] 이들 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 또한 함유할 수 있다. 미생물의 작용은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함시켜 확고히 방지할 수 있다. 등장화제, 예를 들어 당, 염화나트륨 등을 조성물 내로 도입시키는 것이 요망될 수도 있다. 또한, 주사가 가능한 제약 형태를 장기간 흡수시키는 것은 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 봉입시킴으로써 수행할 수 있다.
- [0232] 일부의 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해서 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물 흡수를 저속화하는 것이 바람직하다. 이는 수 용해도가 불량한 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액을 사용하여 수행할 수 있다. 그렇게 되면, 약물의 흡수 속도는 용출 속도에 좌우되며, 용출 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 해당 약물을 오일 비히클 중에 용해하거나 현탁시켜 달성된다.
- [0233] 주사가능 데포(depot) 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 중에서 대상 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 형성시켜 제조한다. 약물 방출 속도는 약물 대 중합체의 비, 및 이용되는 특정 중합체의 성질에 따라 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는, 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 있다. 주사용 데포 제제는 또한 신체 조직에 적합한 리포솜 또는 미세에멀전 내에 약물을 포획시킴으로써 제조된다.
- [0234] 본 발명의 제제는 경구, 비경구, 국소 또는 직장에 제공될 수 있다. 이들은 물론 각각의 투여 경로에 적합한 형태로 제공된다. 예를 들어, 이들은 정제 또는 캡슐 형태로, 주사, 주입, 안로션, 연고, 좌제 등에 의해, 주사, 주입 또는 흡입에 의한 투여로; 로션 또는 연고에 의해 국소적으로; 좌제에 의해 직장투여된다. 경구 및/또는 IV 투여가 바람직하다.
- [0235] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 투여를 의미하며, 이들로 한정되지는 않지만, 정맥내, 근육내, 동맥내, 정맥내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 들 수 있다.
- [0236] 본원에 사용된 어구 "전신 투여", "전신 투여된", "말초 투여" 및 "말초 투여된"은 중추 신경계로 직접 투여하는 것 이외의 화합물, 약물 또는 다른 물질의 투여를 의미하며, 이로써 환자의 전신에 투입되어 대사 및 다른 유사 과정, 예를 들어 피하 투여에 영향을 받는다.
- [0237] 이들 화합물은 요법을 위해서 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어 경구, 비측 (예를 들어 스프레이로서), 직장, 질내, 비경구, 뇌조내(intracisternally) 및 국소 (분말, 연고 또는 점적제로서), 예를 들어 흡입 및 설하로 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다.
- [0238] 선택되는 투여 경로와는 무관하게, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 당업자에 공지된 통상적인 방법으로 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0239] 본 발명의 제약 조성물 중의 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에 유독하지 않으면서 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에서 목적하는 치료상의 반응을 이루어내기 위해 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다.
- [0240] 선택된 투여량 수준은 이용되는 특정 본 발명의 화합물, 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 이용되는 특정 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강 및 이전의 병력, 및 의학 업계에 익히 공지된 유사한 인자들을 비롯한 다양한 인자들에 좌우될 것이다.
- [0241] 당업계의 통상의 지식을 가진 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물 중에 이용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 시작하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0242] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 일일 투여량은 치료학적 효과를 나타내는 데 효과적인 최저 투여량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 정맥내 및 피하 투여량은 지시된 진통 효과에 대해 사용되는 경우 체중 1 kg 당 일일 약 0.0001 내지 약 100 mg, 보다 바람직하게는 체중 1 kg 당 일일 약 0.01 내지 약 50 mg, 보다 더 바람직하게는 체중 1 kg 당 일일 약 1.0 내지 약 100 mg의 범위일 것이다. 유효량은 단백질 키나제-관련 장애를

치료하는 양이다.

[0243] 원하는 경우, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 임의로는 단위 투여 형태로 하루에 걸쳐서 적절한 간격을 두고 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 하위용량으로 별도로 투여될 수 있다.

[0244] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것도 가능하지만, 상기 화합물을 제약 조성물로 투여하는 것이 바람직하다.

[0245] 합성 절차

[0246] 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 절차, 예컨대 하기로 제한되지 않는 임의의 하나 이상의 조건을 이용하여 일반적으로 입수가 가능한 화합물로부터 제조된다:

[0247] 문맥에서 달리 나타내지 않는 한 본원의 범위 내에서, 본 발명의 화합물의 특정한 목적하는 최종 생성물의 구성 성분이 아닌 단지 용이하게 제거가능한 기를 "보호기"로 명시한다. 이러한 보호기에 의한 관능기의 보호, 보호기 그 자체, 및 그의 도입 및 제거에 적절한 반응은, 예를 들어 표준 참고서, 예컨대 문헌 [Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2005, 41627 pp. (URL: <http://www.science-of-synthesis.com> (Electronic Version, 48 Volumes))]; [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben-Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982], 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다. 보호기의 특징은, 이들이 예를 들어 가용매분해, 환원, 광분해 또는 대안적으로는 생리적 조건 (예를 들어, 효소적 절단)하에 쉽게 제거될 수 있다 (즉, 원치않는 2차 반응의 발생 없이 제거될 수 있음)는 점에 있다.

[0248] 하나 이상의 염-형성 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 기를 갖는 본 발명의 화합물의 염은 예를 들어 상기 화합물을 적합한 유기 카르복실산의 알칼리 금속 염과 같은 금속 화합물, 예를 들어 2-에틸헥산산의 나트륨 염, 유기 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 화합물, 예컨대 상응하는 수산화물, 탄산염 또는 탄산수소염, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 상응하는 칼슘 화합물, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민을 화학량론적 양으로 사용하여 처리하거나, 또는 바람직하게 사용되는 염-형성제를 약간만 과량으로 사용하여 처리함으로써 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 산 부가염은 통상의 방식, 예를 들어 상기 화합물을 산 또는 적합한 염이온 교환 시약으로 처리하여 수득된다. 산성 및 염기성 염-형성 기, 예를 들어 유리 카르복시기 및 유리 아미노기를 함유하는 본 발명의 화합물의 내부 염은, 산 부가염과 같은 염을 예를 들어 약염기를 사용하여 등전점으로 중성화하거나 이온 교환제로 처리하여 형성될 수 있다.

[0249] 염은 통상의 방식으로 유리 화합물로 전환될 수 있고; 금속 및 암모늄 염은, 예를 들어 적합한 산으로 처리함으로써 전환될 수 있고, 산 부가염은, 예를 들어 적합한 염기성 작용제로 처리함으로써 전환될 수 있다.

[0250] 본 발명에 따라 수득가능한 이성질체의 혼합물은 그 자체로 공지된 방식으로 개별 이성질체로 분리될 수 있으며, 부분입체이성질체는, 예를 들어 다중상 용매 혼합물 사이로의 분할, 재결정화 및/또는 예컨대 실리카겔 상에서의 크로마토그래피 분리에 의해서, 또는 역상 컬럼 상에서의 중압 액체 크로마토그래피에 의해서 분리될 수 있고, 라세미체는, 예를 들어 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 이용한 염 형성에 의해서 분리될 수 있고, 이에 따라 수득될 수 있는 부분입체이성질체의 혼합물은, 예를 들어 분별 결정화 또는 광학 활성 컬럼 물질 상에서의 크로마토그래피에 의해서 분리될 수 있다. 중간체 및 최종 생성물은 표준 방법에 따라, 예를 들어 크로마토그래피 방법, 분류 방법, (재)결정화 등을 이용하여 후처리 및/또는 정제될 수 있다.

[0251] 일반적인 공정 조건

[0252] 일반적으로 하기 조건이 본 개시내용 전반에 걸쳐 언급된 모든 공정에 적용된다.

[0253] 상기 언급된 모든 공정 단계는 구체적으로 언급된 것을 비롯한 그 자체로 공지된 반응 조건 하에, 용매 또는 희

석제 (예를 들어, 사용되는 시약에 대해 비활성이고 이를 용해시키는 용매 또는 희석제 포함)의 부재하에 또는 통상적으로는 존재하에, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환체, 예컨대 반응 및/또는 반응물의 성질에 따른 양이온 교환체 (예를 들어, H^+ 형태)의 부재 또는 존재하에, 감소된 온도, 통상의 온도 또는 상승된 온도에서, 예를 들어 약 $-100^{\circ}C$ 내지 약 $190^{\circ}C$ (예를 들어, 대략 $-80^{\circ}C$ 내지 대략 $150^{\circ}C$)의 온도 범위에서, 예를 들어 $-80^{\circ}C$ 내지 $-60^{\circ}C$ 에서, 실온에서, $-20^{\circ}C$ 내지 $40^{\circ}C$ 에서, 또는 환류 온도에서, 대기압하에 또는 밀폐된 용기 내에서, 적절한 경우 압력하에 및/또는 비활성 분위기 하에, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기 하에 수행될 수 있다.

[0254] 반응의 모든 단계에서, 형성된 이성질체의 혼합물은, 예를 들어 문헌 [Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany. 2005]에 기재된 방법과 유사하게 개별 이성질체, 예를 들어 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체로, 또는 임의의 목적하는 이성질체의 혼합물, 예를 들어 라세미체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 분리될 수 있다.

[0255] 임의의 특정 반응에 적합한 용매로부터 선택될 수 있는 용매는, 공정의 설명에서 달리 나타내지 않는 한, 구체적으로 언급된 용매, 또는 예를 들어 물, 에스테르, 예컨대 저급 알킬-저급 알카노에이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 에테르, 예컨대 지방족 에테르, 예를 들어 디에틸 에테르, 또는 시클릭 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산, 액체 방향족 탄화수소, 예컨대 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 1- 또는 2-프로판올, 니트릴, 예컨대 아세트니트릴, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름, 산 아마이드, 예컨대 디메틸포름아미드 또는 디메틸 아세트아미드, 염기, 예컨대 헤테로시클릭 질소 염기, 예를 들어 피리딘 또는 N-메틸피롤리딘-2-온, 카르복실산 무수물, 예컨대 저급 알칸산 무수물, 예를 들어 아세트산 무수물, 시클릭, 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대 시클로헥산, 헥산 또는 이소헵탄, 또는 이들 용매의 혼합물, 예를 들어 수용액을 포함한다. 이러한 용매 혼합물은 또한, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분배에 의한 후처리에도 사용될 수 있다.

[0256] 본 발명의 화합물 (그의 염 포함)은 또한 수화물 형태, 또는 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있는 그의 결정 형태로 얻어질 수 있다. 다양한 결정질 형태가 존재할 수 있다.

[0257] 본 발명은 또한, 임의의 공정 단계에서 중간체로 수득될 수 있는 화합물을 출발 물질로 사용하여 나머지 공정 단계를 수행하는 공정의 형태, 또는 출발 물질이 반응 조건하에서 형성되거나 또는 유도체의 형태, 예를 들어 보호된 형태 또는 염의 형태로 사용되는 공정의 형태, 또는 본 발명에 따른 공정에 의해 수득될 수 있는 화합물이 공정 조건하에서 생성되고 계내 추가 가공되는 공정의 형태에 관한 것이다.

[0258] 전구약물

[0259] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 전구약물을 함유하는 제약 조성물 및 이를 투여하여 단백질 키나제-관련 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 예를 들어, 유리 아미노, 아미도, 히드록시 또는 카르복실기를 갖는 본 발명의 화합물은 전구약물로 전환될 수 있다. 전구약물은 아미노산 잔기, 또는 2개 이상 (예를 들어, 2개, 3개 또는 4개)의 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩티드 쇄가 아미드 또는 에스테르 결합을 통해 본 발명의 화합물의 유리 아미노, 히드록시 또는 카르복실산의 기에 공유 연결된 화합물을 포함한다. 아미노산 잔기는 통상 3-문자 부호로 표시되는 20종의 천연 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 또한 4-히드록시프롤린, 히드록시리신, 데모신, 이소데모신, 3-메틸히스티딘, 노르발린, 베타-알라닌, 감마-아미노부티르산, 시트룰린 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴 및 메티오닌 술폰을 포함한다. 추가 유형의 전구약물 또한 포함된다. 예를 들어, 유리 카르복실기는 아미드 또는 알킬 에스테르로 유도체화될 수 있다. 유리 히드록시기는 문헌 [Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115]에 약술된 바와 같이 헤미숙시네이트, 포스페이트 에스테르, 디메틸아미노아세테이트, 및 포스포릴옥시메틸옥시카르보닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 사용하여 유도체화될 수 있다. 히드록시기 및 아미노기의 카르바메이트 전구약물 또한 포함되며, 히드록시기의 카르보네이트 전구약물, 술포네이트 에스테르 및 술페이트 에스테르가 있다. (아실옥시)메틸 및 (아실옥시)에틸 에테르 [여기서의 아실기는 에테르, 아민 및 카르복실산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기로 임의로 치환된 알킬 에스테르일 수 있거나, 또는 아실기가 상기한 바와 같은 아미노산 에스테르임]로의 히드록시기의 유도체화 역시 포함된다. 이러한 유형의 전구약물은 문헌 [J. Med. Chem. 1996, 39, 10]에 기재되어 있다. 유리 아민 역시 아미드, 술포아미드 또는 포스포아미드로 유도체화될 수 있다. 이들 전구약물 잔기 모두가 에테르, 아민 및 카르복시산 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 기를 도입할 수 있다.

[0260] 따라서, 본 발명의 화합물에 대한 임의의 언급은 또한 적절하고 적합한 경우에 본 발명의 화합물의 상응하는 전

구약물도 언급하는 것으로 이해되어야 한다.

[0261] **조합물**

[0262] 본 발명의 화합물은 또한 대상체에서 단백질 키나제-관련 장애의 치료를 위해 다른 작용제, 예를 들어 본 발명의 화합물이거나 그렇지 않은 추가의 단백질 키나제 억제제와 조합되어 사용될 수 있다.

[0263] 용어 "조합물"은 하나의 투여 단위 형태인 고정 조합물, 또는 본 발명의 화합물과 조합 파트너를 동일한 시간에 독립적으로 투여하거나, 또는 특히 조합 파트너가 협동 효과, 예를 들어 상승 효과를 나타내게 하는 시간 간격 이내에 개별적으로 투여할 수 있는 조합 투여를 위한 부분의 키트, 또는 이들의 임의의 조합물을 의미한다.

[0264] 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염 이외에 항염증제, 항증식제, 화학요법제, 면역억제제, 항암제, 세포독성제 또는 키나제 억제제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 조합되어 투여될 수 있는 작용제의 추가의 예로는 PTK 억제제, 시클로스포린 A, CTLA4-Ig, 항-ICAM-3, 항-IL-2 수용체, 항-CD45RB, 항-CD2, 항-CD3, 항-CD4, 항-CD80, 항-CD86 및 모노클로날 항체 OKT3로부터 선택된 항체, CD40과 gp39 사이의 상호작용을 차단하는 작용제, CD40 및 gp39로 구성된 융합 단백질, NF- κ B 기능의 억제제, 비-스테로이드성 항염증 약물, 스테로이드, 금 화합물, 항증식성 작용제, FK506, 미코페놀레이트 모페틸, 세포독성 약물, TNF- α 억제제, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 라파마이신, 레플루니미드, 시클로옥시게나제-2 억제제, 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 독소루비신, 카르미노마이신, 다우노루비신, 아미노프테린, 메토프레세이트, 메토프테린, 미토마이신 C, 액테이나시딘 743, 포르피로마이신, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토피린, 겐시타빈, 시토신 아라비노사이드, 포도필로톡신, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 테니포시드, 멜팔란, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 류로시딘, 에포틸론, 빈데신, 류로신, 또는 그의 유도체가 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

[0265] 본 발명의 화합물 및 임의의 추가 작용제는 개별 투여 형태로 제제화될 수 있다. 대안적으로, 환자에게 투여되는 투여 형태의 수를 감소시키기 위해서, 본 발명의 화합물 및 임의의 추가 작용제를 임의의 조합으로 함께 제제화할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 억제제 화합물을 하나의 투여 형태로 제제화할 수 있고, 추가 작용제를 또 다른 투여 형태로 함께 제제화할 수 있다. 임의의 개별 투여 형태를 동일한 시간 또는 상이한 시간에 투여할 수 있다.

[0266] 대안적으로, 본 발명의 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 추가 작용제를 포함한다. 각각의 성분은 개별 조성물, 조합 조성물, 또는 단일 조성물로 존재할 수 있다.

[0267] <실시예>

[0268] **본 발명의 실험**

[0269] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 실시예는 추가적인 제한으로서 해석되어서는 안된다. 본 발명의 실시는 달리 언급하지 않는 한 당업자의 내에 있는 세포 생물학, 세포 배양, 분자 생물학, 트랜스제닉 생물학, 미생물학 및 면역학의 통상적인 기술을 이용할 것이다.

[0270] **실험 절차**

[0271] **분석 방법**

[0272] 하기 실시예에서, 제조된 화합물은 하기 설명된 시스템 및 조건을 이용하여 액체 크로마토그래피 및 질량 분광 분석법에 의해 특징분석하였다. 상이한 동위원소를 가진 원자가 존재하며 단일 질량이 인용된 경우, 화합물의 인용된 질량은 단일 동위원소 질량이다 (즉, ^{35}Cl ; ^{79}Br 등). 몇몇 시스템은 하기 기재된 바와 같이 사용되며, 이들은 매우 유사한 작업 조건하에 구비되고 작동하도록 설정된다. 이용된 작업 조건은 또한 하기 기재된 바와 같다.

[0273] LCMS 분석은 하기 방법을 이용하여 수행하였다:

[0274] **워터스 플랫폼(Waters Platform) LC-MS 시스템:**

[0275] HPLC 시스템: 워터스 2795

[0276] 질량 분광분석 검출기: 마이크로매스(Micromass) 플랫폼 LC

[0277] PDA 검출기: 워터스 2996 PDA

- [0278] 순도는 UV 다이오드 어레이 검출기 (210-340 nm)에 의해 측정하였다.
- [0279] **방법 A**
- [0280] 용리액 A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ 완충제, NH₄OH에 의해 pH=9.2로 조정됨)
- [0281] 용리액 B: CH₃CN
- [0282] 구배: 15 분에 걸쳐 05-95% 용리액 B
- [0283] 유량: 0.8 mL/분
- [0284] 칼럼: 워터스 엑스브릿지(XBridge) C18 5 μ 2.1 x 50 mm
- [0285] **방법 B**
- [0286] 용리액 A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ 완충제, NH₄OH에 의해 pH=9.2로 조정됨)
- [0287] 용리액 B: CH₃CN
- [0288] 구배: 3.5 분에 걸쳐 05-95% 용리액 B
- [0289] 유량: 0.8 mL/분
- [0290] 칼럼: 워터스 엑스브릿지 C18 5 μ 2.1 x 50 mm
- [0291] **방법 C**
- [0292] 용리액 A: H₂O (0.1% 포름산)
- [0293] 용리액 B: CH₃CN (0.1% 포름산)
- [0294] 구배: 3.5 분에 걸쳐 5-95% 용리액 B
- [0295] 유량: 0.8 mL/분
- [0296] 칼럼: 페노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 x 50 mm
- [0297] **방법 D**
- [0298] 용리액 A: H₂O (0.1% 포름산)
- [0299] 용리액 B: CH₃CN (0.1% 포름산)
- [0300] 구배: 7.75 분에 걸쳐 5-95% 아세토니트릴/물
- [0301] 유량: 1.0 mL/분
- [0302] 칼럼: 이너트실(Inertsil) ODS3 100x3 mm C18 칼럼
- [0303] **워터스 프랙션링크스(Waters Fractionlynx) LC-MS 시스템:**
- [0304] HPLC 시스템: 2767 오토샘플러 - 2525 이중 구배 펌프
- [0305] 질량 분광분석 검출기: 워터스 ZQ
- [0306] PDA 검출기: 워터스 2996 PDA
- [0307] 순도는 UV 다이오드 어레이 검출기 (200-340 nm)에 의해 측정하였다.
- [0308] **방법 E**
- [0309] 용리액 A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ 완충제, NH₄OH에 의해 pH=9.2로 조정됨)
- [0310] 용리액 B: CH₃CN

- [0311] 구매: 3.5 분에 걸쳐 05-95% 용리액 B
- [0312] 유량: 2.0 mL/분
- [0313] 정제용 질량 관련 액체 크로마토그래피 (LCMS)를 위한 방법
- [0314] 워터스 프랙션링크스 시스템:
- [0315] 2767 듀얼 루프(Dual Loop) 오토샘플러/분획 수집기
- [0316] 2525 정제용 펌프
- [0317] 칼럼 선별을 위한 CFO (칼럼 유체 조직화기)
- [0318] 구성 펌프로서 RMA (워터스 시약 매니저)
- [0319] 워터스 ZQ 질량 분광분석계
- [0320] 워터스 2996 포토 다이오드 어레이 검출기
- [0321] 워터스 ZQ 질량 분광분석계
- [0322] 소프트웨어
- [0323] 매스링크스(Masslynx) 4.1
- [0324] 워터스 MS 작동 조건
- [0325] 모세관 전압: 3.5 kV (ES 네가티브에 대해 3.2 kV)
- [0326] 콘 전압: 25 V
- [0327] 소스 온도: 120℃
- [0328] 배율기: 500 V
- [0329] 스캔 범위: 125-800 amu
- [0330] 이온화 방식: 전기 분무 포지티브 또는 전기 분무 네가티브
- [0331] 분석 추적이 양호한 크로마토그래피를 나타내는 경우, 동일한 유형의 적합한 정제 방법을 선택한다. 전형적인 작동 조건은 다음과 같다:
- [0332] 칼럼
- [0333] 워터스 엑스브릿지 C18 5 μ 100 x 19 mm 또는 페노메넥스 제미니, 5, 100 x 21.2 mm)
- [0334] 이동상
- [0335] 용매 A: H₂O + 10 mM NH₄HCO₃ + NH₄OH, pH=9.2
- [0336] 용매 B: CH₃CN
- [0337] 유량: 24 mL/분
- [0338] 구매: 일반적으로 모든 구매는 95% A + 5% B를 이용하는 초기 0.4 분 단계이다. 이어서, 분석 추적에 따라 양호한 분리를 달성하기 위해 3.6 분 구매를 선택한다 (예를 들어, 초기 보유 화합물의 경우 5% -> 50% B; 중간 보유 화합물의 경우 35% -> 80% B 등).
- [0339] 세척: 1.2 분 세척 단계는 구매의 마지막에 수행한다.
- [0340] 재평형화: 2.1 분 재평형화 단계를 작동시켜, 다음 작동을 위해 시스템을 제조한다.
- [0341] 구성 유속: 1 mL/분
- [0342] 모든 화합물은 일반적으로 100% MeOH 또는 100% DMSO에 용해시켰다.

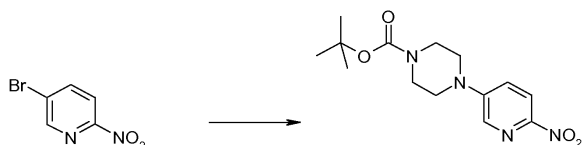
[0343] 실험 절차

[0344] 일반적 절차 A (BOC-탈보호)

[0345] 출발 물질을 과량의 HCl (디옥산 중 4M 용액)로 처리하였다. MeOH 및/또는 CHCl₃를 필요에 따라 용해를 보조하기 위해 첨가하였다. 16 시간 후, 샘플을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 SiO₂ 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피 또는 정제용 LCMS에 의해 정제하였다.

[0346] 니트릴 유사체

[0347] 실시예 A

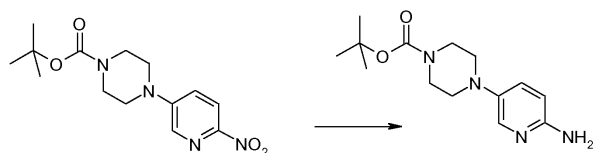


[0348]

[0349] CH₃CN (60 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (4.93 g, 24.3 mmol) 및 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.97 g, 26.7 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (4.65 mL, 26.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 72 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 침전된 생성물을 여과에 의해 수집하였다. 여과물을 농축시키고, 30 % EtOAc/휘발유로 용리시키는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 합한 생성물을 EtOAc/휘발유로부터 재결정화하여, 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (4.50 g, 80% 수율)를 수득하였다.

[0350] MS(ESI) *m/z* 308 (M+H)⁺

[0351] 실시예 B



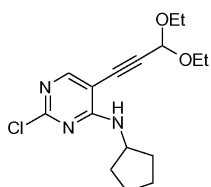
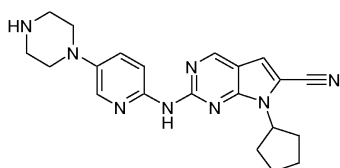
[0352]

[0353] 에탄올 (100 mL) 및 에틸 아세테이트 (100 mL) 중 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (3.40 g, 11.0 mmol) 및 10% Pd-C (400 mg, 0.376 mmol)의 혼합물을 수소의 1 대기압 하에 밤새 진탕시켰다. 혼합물을 여과하고 농축시켜, 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.87 g, 94% 수율)를 수득하였다.

[0354] MS(ESI) *m/z* 278 (M+H)⁺

[0355] 실시예 104

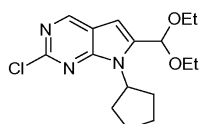
[0356] 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0357]

[0358] THF (10 mL) 중 (5-브로모-2-클로로 피리미딘-4-일)-시클로펜틸-아민 (1.00 g, 3.62 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{디}$ 클로로메탄 (148 mg, 0.181 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.757 mL, 5.43 mmol) 및 3,3-디에톡시-프로핀 (0.778 mL, 5.43 mmol)을 순차적으로 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 N_2 스트림 하에 탈기시키고, 실온에서 10 분 동안 교반한 후, CuI (29 mg, 0.154 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 비우고, N_2 (x3)로 역충전하고, 60°C 에서 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각되도록 하고, EtOAc 로 희석하고, 여과하고, H_2O 와 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 상들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (x3)로 추가로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 5% EtOAc /휘발유 \rightarrow 20% EtOAc /휘발유의 구배로 용리시키는 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여, [2-클로로-5-(3,3-디에톡시-프로프-1-이닐)-피리미딘-4-일]-시클로펜틸 아민 (636 mg, 54%)을 수득하였다.

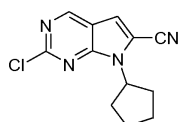
[0359] MS(ESI) m/z 324.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)



[0360]

[0361] THF (45 mL) 중 [2-클로로-5-(3,3-디에톡시-프로프-1-이닐)-피리미딘-4-일]-시클로펜틸-아민 (7.50 g, 23.3 mmol)의 교반 용액에 실온에서 THF 중 1N TBAF (100 mL, 116 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 H_2O 와 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 상들을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄 (x2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 10% EtOAc /휘발유 \rightarrow 30% EtOAc /휘발유의 구배로 용리시키는 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여, 2-클로로-7-시클로펜틸-6-디에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (5.68 g, 76%)을 수득하였다.

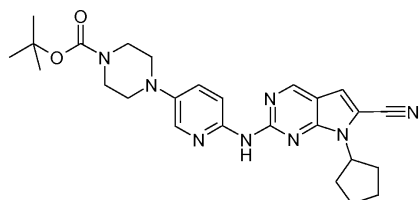
[0362] MS(ESI) m/z 324.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)



[0363]

[0364] 1,4-디옥산 (68 mL) 중 2-클로로-7-시클로펜틸-6-디에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (6.29 g, 19.5 mmol)의 교반 용액에 실온에서 진한 HCl (19 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, 2N NaOH 수용액 및 포화 NaHCO_3 수용액으로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc (x3)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축시켜, 6 g의 조 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보알데히드를 베이지색 고체로서 수득하였다. MeCN (125 mL) 및 H_2O (125 mL) 중 조 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보알데히드의 교반 현탁액에 실온에서 $\text{H}_2\text{N-SO}_3\text{H}$ (6.62 g, 58.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, pH를 2N NaOH 수용액에 의해 >10 으로 만들고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (x3)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 5% EtOAc /휘발유 \rightarrow 20% EtOAc /휘발유의 구배로 용리시키는 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4.00 g의 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴을 백색 고체로서 83% 수율로 수득하였다.

[0365] MS(ESI) m/z 247.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)



[0366]

[0367]

부흐발트(Buchwald) 절차 A

[0368]

톨루엔 (5.0 mL) 중 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (80 mg, 0.324 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0.0162 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (14 mg, 0.0324 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (실시예 B) (99 mg, 0.357 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 스트림 하에 탈기시킨 후, LiHMDS (THF 중 1M; 0.650 mL, 0.650 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 실온에서 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용리시키는 SiO_2 크로마토그래피에 의해 정제하여, 35 mg의 물질을 수득하였고, 이를 EtOAc/히발유 1:1 혼합물로 연화처리하여, 4-[6-(6-시아노-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg)를 수득하였다.

[0369]

일반적 절차 A를 이용하여, 4-[6-(6-시아노-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (20 mg)로부터 조 생성물을 수득하였고, 이를 SCX 칼럼에 의해 정제하여 (MeOH 중 2M NH_3 /디클로로메탄의 1:17 혼합물로 용리시킴) 고체를 수득하였다. 디에틸 에테르로 연화처리하여, 7-시클로헥틸-2-((4-디메틸아미노피페리딘)-1-일)-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (8.8 mg, 7%) (2 단계에 걸쳐)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 389.2

($\text{M}+\text{H}$)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.68 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.01 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 5.07 (1H, 오중선), 3.10-2.99 (4H, m), 2.92-2.78 (4H, m), 2.32-2.08 (4H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.82-1.66 (2H, m).

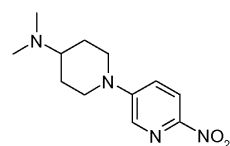
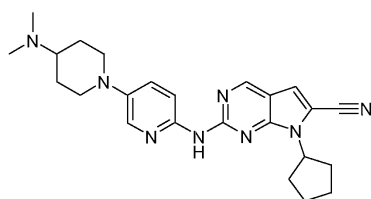
[0370]

[0371]

실시예 47

[0372]

7-시클로헥틸-2-((4-디메틸아미노피페리딘)-1-일)-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



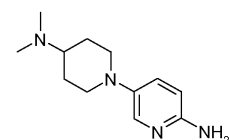
[0373]

[0374]

실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써, 4-디메틸아미노피페리딘 (2.60 g, 18.4 mmol)으로부터 디메틸-[1-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페리딘-4-일]-아민 (3.90 g, 80%) (침전에 의해 정제)을 수득하였다.

[0375]

MS(ESI) m/z 250.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺



[0376]

[0377] 실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 디메틸-[1-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페리딘-4-일]-아민 (3.90 g, 15.6 mmol)으로부터 5-(4-디메틸아미노피페리딘-1-일)-피리딘-2-일아민 (3.32 g, 97%)을 수득하였다.

[0378] $[M-H]^+ = 219.1$.

[0379] 부호발트 절차 A에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95 mg, 0.385 mmol) 및 5-(4-디메틸아미노피페리딘-1-일)-피리딘-2-일아민 (93 mg, 0.424 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-((4-디메틸아미노피페리딘)-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (77 mg, 46%) [EtOAc/휘발유 1:1 혼합물로 연화처리 후]을 수득하였다.

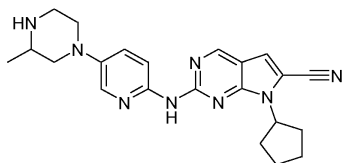
MS(ESI) m/z 431.2 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.66 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.09 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 5.07 (1H, 오중선), 3.74-3.62 (2H, m), 2.75-2.63 (2H, m), 2.30-2.08 (11H, m), 2.08-1.92 (2H, m), 1.92-1.81 (2H, m), 1.81-1.66 (2H, m), 1.59-1.44 (2H, m).

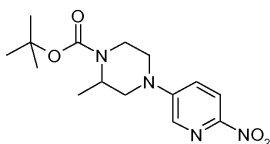
[0380]

[0381] 실시예 2

[0382] rac-7-시클로헥틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



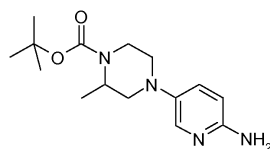
[0383]



[0384]

[0385] 실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써, 2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.08 g, 5.40 mmol)로부터 2-메틸-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.610 g, 39%) (2% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후)를 수득하였다.

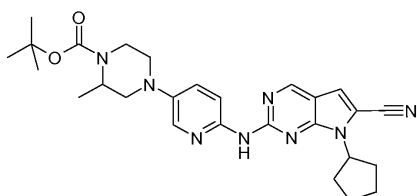
[0386] MS(ESI) m/z 323 (M+H)⁺



[0387]

[0388] 실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 2-메틸-4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (600 mg, 1.52 mmol)를 H-큐브 상 Pd-C (탈레스(Thales))를 거쳐 수소화시켜 (수소 분위기 하에서가 아니라), 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (544 mg, 98%)를 수득하였다.

[0389] MS(ESI) m/z 293 (M+H)⁺



[0390]

[0391] 부호발트 절차 A를 이용하여, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95 mg, 0.385

mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (124 mg, 0.424 mmol)로부터 4-[6-(6-시아노-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (128 mg) [1-2.5% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피, 및 디에틸 에테르에 의한 연화처리 후]를 수득하였다. 상기 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0392]

일반적 절차 A를 이용하여, 4-[6-(6-시아노-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (91 mg, 2 단계에 걸쳐 59%) [MeOH/디클로로메탄의 1:1 혼합물로 용리시키는 스트라타(Strata)-NH₂ 칼럼에 의한 정제, 및 디에틸 에테르에 의한 후속적인 연화처리 후]을 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 403.2 (M+H)⁺

(방법 A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10.00 (1H, s), 9.00-8.87 (2H, m), 8.64-8.51 (1H, m), 8.17-8.05 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.55 (1H, s), 5.10 (1H, 오중선), 3.85-3.67 (2H, m), 3.50-3.36 (2H, m), 3.20 (1H, dd), 2.97 (1H, t), 2.75 (1H, t), 2.32 (3H, s), 2.29-2.10 (4H, m), 2.08-1.94 (2H, m), 1.82-1.68 (2H, m), 1.29 (3H, d).

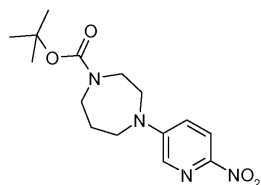
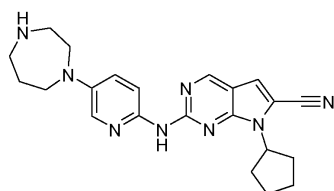
[0393]

[0394]

실시예 106

[0395]

7-시클로헥틸-2-(5-[1,4]디아제판-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



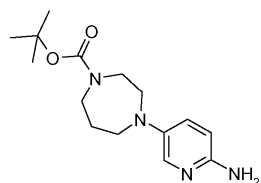
[0396]

[0397]

실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써, CH₃CN (20 mL) 중 [1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.08 g, 5.40 mmol)로부터 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (533 mg) [2% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

[0398]

MS(ESI) *m/z* 323 (M+H)⁺



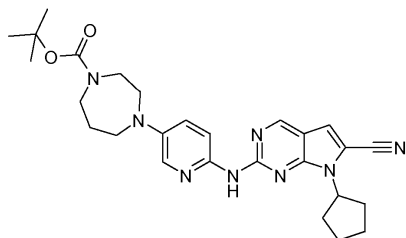
[0399]

[0400]

실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 4-(6-니트로-피리딘-3-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (490 mg, 1.52 mmol)를 H-큐브 상 Pd-C (탈레스) (수소 분위기 하에서가 아니라)에 의해 수소화시켜, 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (544 mg, 98%)를 수득하였다.

[0401]

MS(ESI) *m/z* 293 (M+H)⁺



[0402]

[0403]

부흐발트 절차 A에 따라, 2-클로로-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95 mg, 0.385 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (124 mg, 0.424 mmol)로부터 4-[6-(6-시아노-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (96 mg) [1-3% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 및 디에틸 에테르에 의한 후속적인 연화처리 후]를 수득하였다. 상기 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0404]

일반적 절차 A에 따라, 4-[6-(6-시아노-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-[1,4]디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 7-시클로헵틸-2-(5-[1,4]디아제판-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (71 mg, 2 단계에 걸쳐 46%) [MeOH/디클로로메탄의 1:1 혼합물로 용리시키는 스트라타-NH₂ 칼럼에 의한 정제 및 디에틸 에테르에 의한 후속적인 연화처리 후]을 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 403.2 (M+H)⁺

(방법 A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.01 (1H, s), 8.67 (2H, s), 7.95-7.80 (2H, m), 7.73-7.54 (2H, m),

5.14 (1H, 오중선), 3.75 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.34-3.26 (2H, m), 3.23-3.14 (2H, m), 2.33 (3H, s),

2.27-2.13 (4H, m), 2.13-1.93 (4H, m), 1.83-1.67 (2H, m).

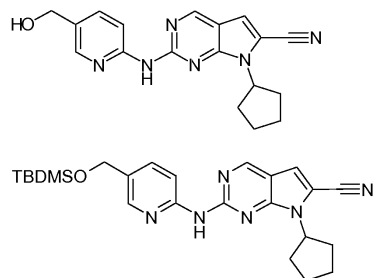
[0405]

[0406]

실시예 105

[0407]

7-시클로헵틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴



[0408]

[0409]

부흐발트 절차 A에 따라, 2-클로로-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (95 mg, 0.385 mmol) 및 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민 (101 mg, 0.424 mmol) (실시예 C)로부터 114 mg의 2-[5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 [1-2% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 및 디에틸 에테르에 의한 후속적인 연화처리 후]을 수득하였다.

[0410]

THF (2.0 mL) 중 2-[5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헵틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴의 교반 용액에 0°C에서 HF·피리딘 (0.080 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 디에틸 에테르에 의해 연화처리하여, 7-시클로헵틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르보니트릴 (68 mg, 53% 수율 (2 단계에 걸쳐))을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 335.0(M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.96 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.33-8.21 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 7.55 (1H, s), 5.19 (1H, t), 5.10 (1H, 오중선), 4.49 (2H, d), 2.37-2.10 (4H, m), 2.10-1.92 (2H, m), 1.85-1.67 (2H, m).

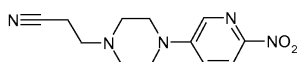
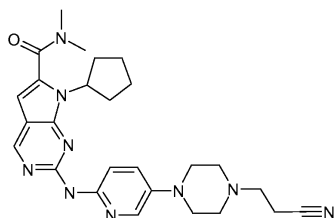
[0411]

[0412]

실시예 9

[0413]

2-{5-[4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

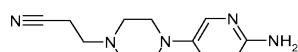


[0414]

[0415]

실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써 (환류 하에 가열한 것이 아니라, CEM 디스커버리(CEM Discovery) 마이크로파에서 130℃에서 1 시간 동안 가열한 것을 제외하고는), 3-피페라진-1-일-프로피오니트릴 (510 mg, 3.63 mmol)로부터 3-[4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-프로피오니트릴을 백색 결정성 고체로서 (212 mg, 25%) [0-10% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 및 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터의 후속적인 재결정화 후] (212 mg, 25%) 수득하였다.

[0416]

MS(ESI) m/z 262.1 (M+H)⁺

[0417]

[0418]

실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 3-[4-(6-니트로-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-프로피오니트릴 (200 mg, 0.763 mmol)로부터 3-[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-프로피오니트릴 (165 mg, 94%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0419]

MS(ESI) m/z 232.1 (M+H)⁺

[0420]

부호발트 절차 A에 따라, 3-[4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-일]-프로피오니트릴 (173 mg, 0.751 mmol) 및 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.683 mmol)로부터 2-{5-[4-(2-시아노-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (34 mg, 10%) [정제용 LCMS에 의해 정제한 후]를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 488.2 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8.72 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 4.82-4.72 (1H, m), 3.23 (4H, t), 3.17 (6H, s), 2.82-2.65 (8H, m), 2.62-2.48 (2H, m), 2.17-1.98 (4H, m), 1.86-1.64 (2H, m).

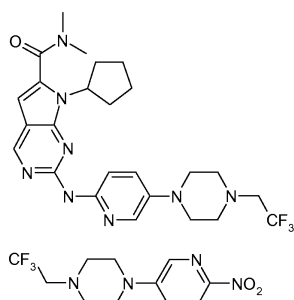
[0421]

[0422]

실시예 25

[0423]

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



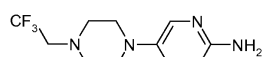
[0424]

[0425]

실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써 (환류 하에 가열한 것이 아니라, CEM 디스커버리 마이크로파에서 130℃에서 1 시간 동안 가열한 것을 제외하고는), 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페라진 (1.31 g, 5.41 mmol)으로부터 1-(6-니트로-피리딘-3-일)-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진 (210 mg, 15%) [0-10% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후]을 수득하였다.

[0426]

MS(ESI) m/z 291.1 (M+H)⁺



[0427]

[0428]

실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 6-니트로-피리딘-3-일)-4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진 (210 mg, 0.724 mmol)으로부터 5-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아민 (158 mg, 84%)을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0429]

MS(ESI) m/z 261.1 (M+H)⁺

[0430]

부호발트 방법 B

[0431]

디옥산 (3.5 mL) 중 5-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아민 (158 mg, 0.607 mmol), 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (118 mg, 0.405 mmol), Pd₂(dba)₃ (18.5 mg, 0.020 mmol), BINAP (25 mg, 0.040 mmol) 및 나트륨-tert-부톡시드 (70 mg, 0.728 mmol)의 혼합물을 탈기시키고, CEM 디스커버리 마이크로파에서 1 시간 동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄과 포화 NaHCO₃ 용액 사이에서 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 추가의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 → 10% 메탄올/디클로로메탄)를 이용하여 정제하여, 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 수득하였고, 이를 아세트니트릴에 의해 연화처리함으로써 추가로 정제하였다 (115 mg, 55%).

MS(ESI) m/z 517.2 (M+H)⁺ (방법

A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.72 (1H, s), 8.24 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 3.27-3.09 (12H, m), 2.89 (4H, t), 2.61-2.49 (2H, m), 2.16-2.01 (4H, m), 1.81-1.69 (2H, m).

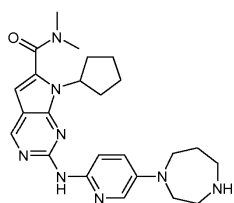
[0432]

[0433]

실시예 8

[0434]

7-시클로펜틸-2-(5-[1,4]디아제판-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



[0435]

[0436]

부호발트 절차 A를 이용하여, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸 아마이드 (0.13 g, 0.444 mmol)로부터 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-[1,4] 디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (66 mg, 27%) [디클로로메탄 중 0-3% MeOH로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후]를 수득하였다.

[0437]

MS(ESI) m/z 549.3 (M+H)⁺

[0438]

일반적 절차 A를 이용하여, 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-[1,4] 디아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (66 mg, 0.12 mmol)를 이용하여, 7-시클로펜틸-2-(5-[1,4]디아제판-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (35 mg, 65%)를 황색 고체로서 [15% (MeOH 중 NH₃ 2 M)/DCM으로 용리시키는 SCX 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한 후] 수득하였다.

MS(ESI) m/z 449.2 (M+H)⁺ (방법 C).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.69 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.76 (1H, 오중선), 3.63 (4H, t), 3.17 (7H, s), 3.09 (2H, t), 2.91 (2H, t), 2.61-2.45 (2H, m), 2.17-1.93 (7H, m), 1.80-1.63 (2H, m).

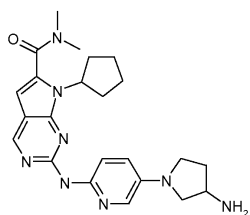
[0439]

[0440]

실시예 13

[0441]

Rac-2-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



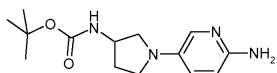
[0442]

[0443]

실시예 A에 기재된 절차를 반복함으로써, 피롤리딘-3-일-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.52 g, 13.5 mmol)로부터 [1-(6-니트로-피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 황색 고체로서 (2.16 g, 57%) [EtOAc에 의해 연화처리한 후] 수득하였다.

[0444]

[M+H]⁺ = 309.2.



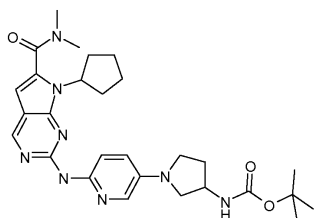
[0445]

[0446]

실시예 B에 기재된 절차를 반복함으로써, [1-(6-니트로-피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (2.16 g, 7.01 mmol)로부터 [1-(6-아미노-피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르를 보라색 고체로서 (1.12 g, 56%) [2.5-7.5% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

[0447]

[M+H]⁺ = 279.2.



[0448]

[0449]

부호발트 절차 A를 이용하여, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸 아마이드 (0.13 g, 0.444 mmol) 및 [1-(6-아미노-피리딘-3-일)-피롤리딘-3-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르 (0.136 g, 0.488 mmol)로부터 {1-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (35 mg, 15%) (0-3% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후)를 수득하였다.

[0450]

MS(ESI) *m/z* 535.3 (M+H)⁺

[0451]

일반적 절차 A를 이용하여, {1-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피롤리딘-3-일}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (35 mg, 0.0655 mmol)로부터 rac-2-[5-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 황색 고체로서 (11 mg, 39%) [5% (MeOH 중 2.0 M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 435.2 (M+H)⁺

(방법 C).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.68 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.79-4.66 (1H, m), 3.76-3.65 (1H, m), 3.60-3.46 (2H, m), 3.17 (6H, s), 3.15-2.87 (2H, m), 2.62-2.44 (2H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 2.17-1.98 (4H, m), 1.98-1.80 (1H, m), 1.80-1.63 (2H, m).

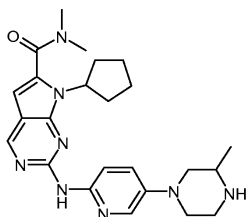
[0452]

[0453]

실시예 19

[0454]

7-시클로펜틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸 아마이드.



[0455]

[0456]

부호발트 절차 A를 이용하여, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸 아마이드 (0.142 g, 0.485 mmol) 및 (+/-)-4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.156 g, 0.533 mmol)로부터 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (260 mg, 97%) (0-3% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후)를 수득하였다.

[0457]

MS(ESI) *m/z* 549.3 (M+H)⁺

[0458]

일반적 절차 A를 이용하여, 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (260 mg, 0.474 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 베이지색 고체로서 (67 mg, 31%) [5% (메탄올 중 2.0 M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) m/z 449.4 (M+H)⁺ (방법 D).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.23 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.41 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.80-4.67 (1H, m), 3.46 (2H, t), 3.06 (6H, s), 3.02-2.90 (1H, m), 2.90-2.74 (2H, m), 2.61-2.49 (2H, m), 2.49-2.27 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d), 1.03 (3H, d).

[0459]

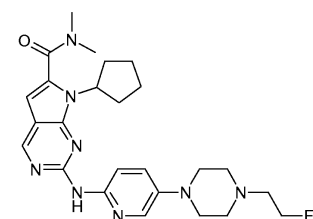
[0460]

실시예 5

[0461]

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0462]



[0463]

아세트니트릴 (3 mL) 및 DMF (2 mL) 중 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.318 mmol) 및 탄산칼륨 (132 mg, 0.955 mmol)의 용액에 1-브로모-2-플루오로에탄 (0.035 mL, 0.478 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 반응 바이알에서 24 시간 동안 80℃로 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에서 분배시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0 → 10% 메탄올/디클로로메탄)를 이용하여 정제하여, 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (84 mg, 55%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

MS(ESI) m/z 481.2 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.23 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 6.60 (1H, s), 4.79-4.68 (1H, m), 4.64 (1H, t), 4.53 (1H, t), 3.14 (4H, t), 3.06 (6H, s), 2.72 (1H, t), 2.68-2.60 (5H, m), 2.49-2.37 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d).

[0464]

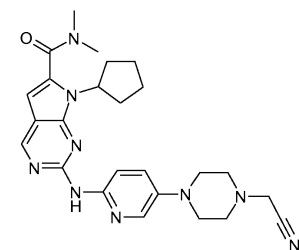
[0465]

실시예 84

[0466]

2-[5-(4-시아노메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0467]



[0468]

실시예 5에 기재된 절차를 반복함으로써, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.318 mmol)로부터 2-[5-(4-시아노메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (99 mg, 66%) 수득하였다.

MS(ESI) m/z 474.4 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.25 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.04-7.97 (1H, d), 7.48-7.41 (1H, dd), 6.59 (1H, s), 4.78-4.69 (1H, m), 3.81 (2H, s), 3.18 (4H, t), 3.06 (6H, s), 2.66 (5H, t), 2.43 (1H, d), 1.99 (4H, s), 1.70-1.61 (2H, m).

[0469]

[0470] 실시예 14

[0471] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0472]

[0473] 실시예 5에 기재된 절차를 반복함으로써, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.318 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (46 mg, 29%) 수득하였다.

MS(ESI) m/z 493.5 (M+H)⁺ (방법 B).¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.42 (1H, dd),

6.60 (1H, s), 4.78-4.69 (1H, m), 3.48 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.18-3.09 (4H, m), 3.06 (6H, s), 2.65-2.52

(6H, m), 2.47-2.35 (2H, m), 1.98 (4H, s), 1.71-1.58 (2H, m).

[0474]

[0475] 실시예 10

[0476] 2-[5-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0477]

[0478] 실시예 5에 기재된 절차를 반복함으로써, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 히드로클로라이드 (100 mg, 0.212 mmol)로부터 2-[5-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (66 mg, 63%)를 회백색 고체로서 [0 → 10% (메탄올 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.MS(ESI) m/z 492.3 (M+H)⁺ (방법 B).¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9.22 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.43 (1H, dd),

7.25-7.17 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.59 (1H, s), 4.77-4.70 (1H, m), 3.17 (4H, t), 3.06 (6H, s),

2.94 (2H, s), 2.61 (4H, t), 2.44 (2H, s), 1.98 (4H, s), 1.65 (2H, d).

[0479]

[0480] 실시예 33

[0481] 7-시클로펜틸-2-(5-{4-[2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-피페라진-1-일}-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0483]

[0484]

MS(ESI) m/z 523.5 (M+H)⁺ (방법 D).

[0485]

[0486]

[0487]



[0489]

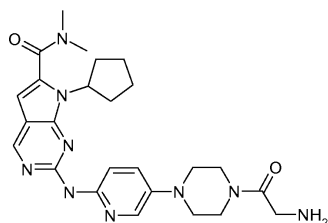
MS(ESI) m/z 520.4 (M+H)⁺ (방법 D).

[0490]

[0491]

[0492]

르복실산 디메틸아미드



[0493]

[0494]

실시에 88에 기재된 절차를 반복함으로써, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 히드로클로라이드 (150 mg, 0.318 mmol), N-BOC-글리신 (56 mg, 0.318 mmol)로부터 조 생성물을 수득하였고, 이를 0-7% 메탄올/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하여, (2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르를 수득하였고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0495]

일반적 절차 A에 따라, (2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-2-옥소-에틸)-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 2-{5-[4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 연황색 고체로서 (96 mg, 61%) [0-10% (메탄올 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 492.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.73 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, dd), 6.64 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.88-3.78 (2H, m), 3.65 (2H, t), 3.28-3.19 (4H, m), 3.17 (6H, s), 2.55 (2H, d), 2.09 (4H, m), 1.82-1.69 (2H, m).

[0496]

[0497]

벤질 아민 유사체

[0498]

일반적 절차 B (Na(OAc)₃BH 환원성 아미노화)

[0499]

7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (1 몰 당량), 아민 (1.1 몰 당량)을 디클로로메탄 (대략 30 부피)에 용해시키고, 용액이 투명해질 때까지 교반하였다 (아민이 히드로클로라이드 염으로서 공급된 경우, 1 몰 당량의 Et₃N이 첨가됨). 필요한 경우, MeOH 및/또는 1 액적의 아세트산을 첨가하여 용해 및 이민 형성을 보조하였다. 이어서, Na(OAc)₃BH (1.5 - 2 몰 당량)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 추가 16 시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 NaHCO₃ 수용액에 의해 퀀칭시키고, 생성물을 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 CHCl₃/i-PrOH (2:1)로 추출하였다. 합한 유기 분획을 건조시키고 (Na₂SO₄ 또는 MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0500]

일반적 절차 C (NaCNBH₃ 또는 NaBH₄ 환원성 아미노화)

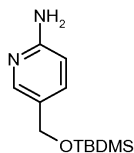
[0501]

7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (1 몰 당량) 및 아민 (1-2 몰 당량)을 디클로로메탄/THF (3:1) 또는 MeOH/디클로로메탄 혼합물 (40 부피)에 용해시켰다. 혼합물을 20-40℃에서 16 시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시킨 다음, NaCNBH₃ 또는 NaBH₄ (1.5 - 2 몰 당량)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 필요한 경우, 추가의 MeOH 및/또는 아세트산을 첨가하여 반응의 진행을 보조하였다. 이어서, 혼합물을 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)에 의해 퀀칭시키고, 생성물을 디에틸 에테르, 디클로로메탄 또는 CHCl₃/i-PrOH (1:1)로 추출하였다. 합한 유기물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0502]

실시에 C

[0503] 5-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민



[0504]

[0505] THF (120 mL) 중 (6-클로로-3-피리디닐) 메탄올 (12.5 g, 87 mmol) 및 이미다졸 (7.2 g, 105 mmol)의 용액에 THF (60 mL) 중 TBDMSCl (15.8 g, 105 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 원래 부피의 1/4로 농축시켰다. 이어서, 슬러리를 물 (60 mL)과 EtOAc (60 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기 층을 물로 1회, 5% KH_2PO_4 용액으로 1회, 포화 NaHCO_3 로 1회 및 최종적으로 염수로 1회 세척하였다. 이어서, 이를 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-2-클로로 피리딘을 무색 액체로서 (22.4 g, 83%) 수득하였다.

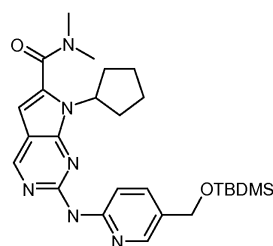
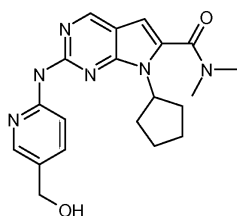
[0506] MS(ESI) m/z 258.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0507] 5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-2-클로로 피리딘 (5.58 g, 21.6 mmol), BINAP (0.4 g, 0.64 mmol) 및 벤조페논 이민 (4.7 g, 25.9 mmol)을 톨루엔 (50 mL)에 용해시키고, 용액을 질소로 탈기시켰다. 나트륨 t-부톡사이드 (2.91 g, 30.3 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.2 g, 0.22 mmol)를 첨가하고, 용액을 한번 더 탈기시켰다. 혼합물을 80°C에서 6 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 Et_2O 로 4배 희석한 다음, 용액을 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시켜, 조 벤즈히드릴리텐-[5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일]-아민을 수득하였다. 이 생성물을 MeOH (50 mL) 및 히드록실아민 (2.85 mL의 50% 수용액, 46.5 mmol)에 용해시키고, 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 잔류물을 Et_2O (50 mL)에 용해시키고, 여과하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 이어서 용매를 진공하에 증발시켰다. 조 적색 오일을 SiO_2 크로마토그래피 (구배 휘발유 에테르: EtOAc=8:1 → 100% EtOAc)에 의해 정제하여, 오렌지색 오일을 수득하였고, 이는 헥산에 의한 연화처리를 결정화되었다. 용매를 최종적으로 진공하에 제거하여, 5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민을 오렌지색 고체로서 (2.9 g, 56.1%) 수득하였다.

[0508] MS(ESI) m/z 239.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0509] 실시예 108

[0510] 7-시클로펜틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0511]

[0512] 부흐발트 방법 B에 따라, 5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아민 (0.980g, 4.098 mmol) 및 2-

클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸 아마이드로부터 2-[5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (1.136 g, 84%) [0-5% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 495.3 (M+H)⁺

2-[5-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.1 g, 0.202 mmol)를 건조 THF (1 mL)에 용해시켰다. TBAF (THF 중 1M 용액) (0.303 mL, 0.303 mmol)를 적가한 다음, 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 조 생성물을 SiO₂ 크로마토그래피 (0-10% MeOH/디클로로메탄으로 용리시킴)에 의해 정제하여, 7-시클로펜틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (60 mg, 78%)를 수득하였다.

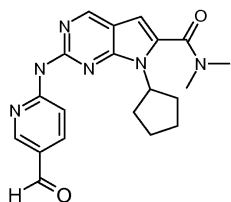
MS(ESI)

m/z 381.2 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.81-4.75 (1H, m), 4.62 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.65-2.53 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.84-1.72 (2H, m).

실시예 107

7-시클로펜틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



MnO₂ 방법

7-시클로펜틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (4.49 g, 11.8 mmol)를 디클로로메탄 (175 ml) 및 메탄올 (75 ml)에 용해시켰다. 계속 교반하면서 활성화 MnO₂ 85% (51.1 g, 503 mmol)를 48 시간에 걸쳐 4회 분량으로 첨가하였다. 추가 16 시간 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 38℃로 가열하고, 추가의 MnO₂ (24 g, 236 mmol)를 5 시간에 걸쳐 2 배치로서 첨가하였다. 추가 12 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 진공하에 농축시켜, 고체를 수득하였고, 이를 MeOH (10 mL)에 의해 연화처리하여, 7-시클로펜틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (3.8 g, 85%)를 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 379.2 (M+H)⁺ (방법

B).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.47 (1H, s), 9.94 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.82 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.18 (1H, dd), 6.69 (1H, s), 4.83-4.73 (1H, m), 3.06 (6H, s), 2.48-2.38 (2H, m), 2.02 (4H, s), 1.68 (2H, d).

데스-마르틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane) 방법

디클로로메탄 (5 ml) 및 tert-BuOH (0.1 mL) 중 데스-마르틴 페리오디난 (0.435 g, 1.06 mmol)의 현탁액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디클로로메탄:THF (5 ml:7 ml) 중 7-시클로펜틸-2-(5-히드록시메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.3 g, 0.79 mmol)의 용액을 5 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 에테르 (50 mL) 및 NaOH 1M (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 강력 교반한 다음, 상들을 분리하였다. 수성 층을 에테르 (25 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 분획을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜, 7-시클로펜틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (0.244

g, 82%) 수득하였다.

[0524] 실시예 75

[0525] 7-시클로헥틸-2-[5-((3S,5R)-3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0526] 일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (150 mg, 0.396 mmol) 및 tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (93 mg, 0.436 mmol)로부터 (2S,6R)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (170 mg, 74%) [0-10% MeOH]/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

[0527] MS(ESI) *m/z* 577.3 (M+H)⁺

[0528] 일반적 절차 A에 따라, (2S,6R)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2,6-디메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (170 mg, 0.295 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-[5-((3S,5R)-3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (128 mg, 91%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

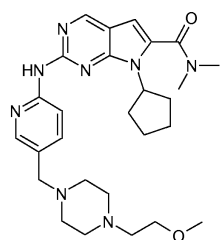
MS(ESI) *m/z* 477.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 6.66 (1H, s), 4.83-4.75 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.30-3.21 (2H, m), 3.18 (6H, s), 3.01 (2H, d), 2.65-2.52 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.98 (2H, t), 1.84-1.71 (2H, m), 1.24 (6H, d).

[0529]

[0530] 실시예 77

[0531] 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0532]

[0533] 일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.264 mmol) 및 1-(2-메톡시에틸)피페라진 (42 mg, 0.291 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 71%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

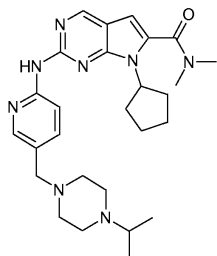
MS(ESI) *m/z* 507.3 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.74 (1H, m), 3.61-3.47 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.18 (6H, s), 2.81-2.41 (12H, m), 2.11 (4H, d), 1.77 (2H, d).

[0534]

[0535] 실시예 62

[0536] 7-시클로헥틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0537]

[0538]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (150 mg, 0.396 mmol) 및 N-이소프로필피페라진 (56 mg, 0.436 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (103 mg, 53%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

MS(ESI) *m/z*

491.3 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.84-4.77 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.33-3.28 (1H, m), 3.18 (6H, s), 2.78-2.49 (10H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d), 1.11 (6H, d).

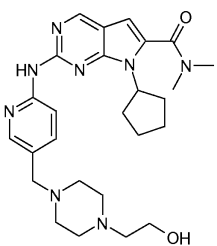
[0539]

[0540]

실시예 85

[0541]

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0542]

[0543]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (150 mg, 0.396 mmol) 및 N-(2-히드록시에틸)피페라진 (57 mg, 0.436 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (78 mg, 40%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 493.3 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.74 (1H, m), 3.69 (2H, t), 3.55 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.73-2.47 (12H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

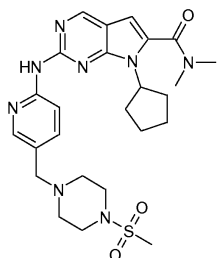
[0544]

[0545]

실시예 34

[0546]

7-시클로펜틸-2-[5-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0547]

[0548]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (150 mg, 0.396 mmol) 및 1-메탄술포닐-피페라진 (72 mg, 0.436 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (97 mg, 46%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 527.2 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.80-4.75 (1H, m), 3.60 (2H, s), 3.30-3.25 (4H, m), 3.18 (6H, s), 2.86 (3H, s), 2.66-2.54 (6H, m), 2.11 (4H, d), 1.83-1.72 (2H, m).

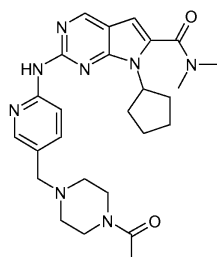
[0549]

[0550]

실시예 61

[0551]

2-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0552]

[0553]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.528 mmol) 및 1-아세틸 피페라진 (75 mg, 0.581 mmol)으로부터 2-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (96 mg, 37%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 491.2 (M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.84-4.74 (1H, m), 3.63 (2H, t), 3.57 (4H, d), 3.18 (6H, s), 2.65-2.44 (6H, m), 2.19-2.03 (7H, m), 1.78 (2H, d).

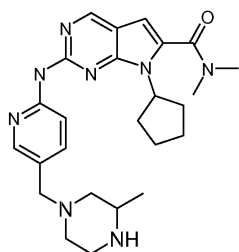
[0554]

[0555]

실시예 54

[0556]

7-시클로헥틸-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0557]

[0558]

일반적 절차 C에 따라, 7-시클로헥실-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.298 g, 0.788 mmol) 및 2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.316 g, 1.58 mmol)로부터 4-[6-(7-시클로헥실-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 황색 오일로서 (0.341 g, 77%) [2-6% MeOH/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후] 수득하였다.

[0559]

MS(ESI) *m/z* 563.3 (M+H)⁺

[0560]

일반적 절차 A에 따라, 4-[6-(7-시클로헥실-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.341 g, 0.606 mmol)로부터 7-시클로헥실-2-[5-(3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (70 mg, 25%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 463.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 3.04-2.94 (1H, m), 2.94-2.76 (4H, m), 2.67-2.51 (2H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 1.85-1.73 (3H, m), 1.08 (3H, d).

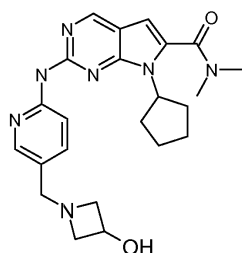
[0561]

[0562]

실시예 10A

[0563]

7-시클로헥실-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0564]

[0565]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥실-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 및 3-히드록시-아제티딘 클로라이드 (73 mg, 0.667 mmol)로부터 7-시클로헥실-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 밝은 황색 고체로서 (0.131 g, 47%) [0-5% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z*

436.2 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (1H, s), 8.59-8.41 (2H, m), 8.23 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.72 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.84-3.42 (4H, m), 3.17 (6H, s), 3.02 (2H, t), 2.68-2.53 (2H, m), 2.07 (4H, d), 1.73 (2H, d).

[0566]

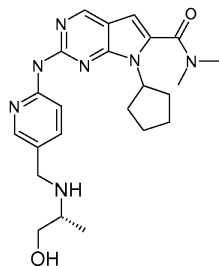
[0567]

실시예 66

[0568]

7-시클로헥실-2-{5-[(R)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노]-메틸}-피리딘-2-일아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

6-카르복실산 디메틸아미드.



[0569]

[0570]

일반적 절차 C에 따라, 7-시클로헥센-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 0.132 mmol) 및 (R)-2-아미노 프로판-1-올 (20 mg, 0.264 mmol)로부터 7-시클로헥센-2-[5-[(R)-2-히드록시-1-메틸-에틸아미노]-메틸]-피리딘-2-일-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (36 mg, 62%) 수득하였다.

MS(ESI) m/z 438.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.75 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.77 (1H, m), 3.90 (1H, d), 3.77 (1H, d), 3.67 (1H, dd), 3.36 (1H, dd), 3.18 (6H, s), 2.98-2.88 (1H, m), 2.67-2.53 (2H, m), 2.10 (4H, d), 1.75 (2H, d), 1.16 (3H, d).

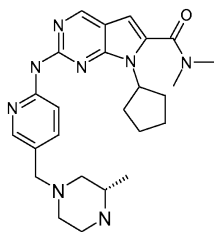
[0571]

[0572]

실시예 55

[0573]

7-시클로헥센-2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



[0574]

[0575]

일반적 절차 C에 따라, 7-시클로헥센-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (3.8 g, 10.05 mmol) 및 (S)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (5.03 g, 25.13 mmol)로부터 (S)-4-[6-(7-시클로헥센-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로서 (2.45 g, 45%) [50% EtOAc/석유 에테르로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후] 수득하였다.

[0576]

MS(ESI) m/z 563.3 (M+H)⁺

[0577]

일반적 절차 A에 따라, (S)-4-[6-(7-시클로헥센-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (2.45 g, 4.35 mmol)로부터 7-시클로헥센-2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (1.3 g, 65%) [5% (MeOH 중 NH₃ 2.0M)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 463.3

(M+H)⁺ (방법 A).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 3.03-2.92 (1H, m), 2.92-2.77 (4H, m), 2.67-2.51 (2H, m), 2.20-2.01 (5H, m), 1.86-1.70 (3H, m), 1.07 (3H, d).

[0578]

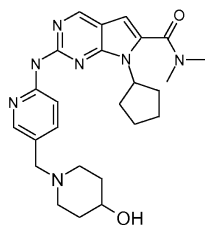
[0579]

실시예 76

[0580]

7-시클로헥센-2-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실

산 디메틸아미드.



[0581]

[0582]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.2 g, 0.529 mmol) 및 피페리딘-4-올 (56 mg, 0.556 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (25 mg, 10%) [정제용 LCMS에 의한 정제 및 0-7% (MeOH 중 2N NH₃)/EtOAc로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의한 추가 정제 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 464.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.72-3.60 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.83 (2H, d), 2.67-2.50 (2H, m), 2.24 (2H, t), 2.11 (4H, d), 1.89 (2H, d), 1.77 (2H, d), 1.69-1.51 (2H, m).

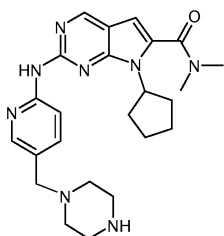
[0583]

[0584]

실시예 42

[0585]

7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



[0586]

[0587]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.35 g, 0.926 mmol) 및 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.19 g, 1.02 mmol)로부터 4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 백색 고체로서 (0.333 g, 60%) 수득하였다. 상기 물질을 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0588]

MS(ESI) *m/z* 549.3 (M+H)⁺

[0589]

일반적 절차 A에 따라, 4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.333 g, 0.607 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 분말로서 (135 mg, 50%) [DOWEX 550A로 처리 및 0-12% (MeOH 중 2N NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의한 추가 정제 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 449.4 (M+H)⁺ (방법 D).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.88 (4H, t), 2.79-2.35 (6H, m), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

[0590]

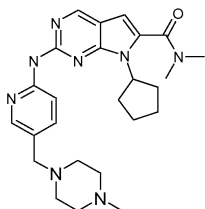
[0591]

실시예 43

[0592]

7-시클로헥틸-2-[5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디

메틸아미드.



[0593]

[0594]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.2 g, 0.529 mmol) 및 N-메틸 피페라진 (58 mg, 0.582 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 회백색 고체로서 (0.144 g, 60%) [2-5% (MeOH 중 2N NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 추가로 정제한 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 463.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.56 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.98-2.35 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.11 (4H, d), 1.78 (2H, d).

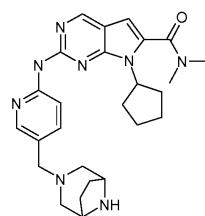
[0595]

[0596]

실시예 73

[0597]

7-시클로헥틸-2-[5-(3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



[0598]

[0599]

일반적 절차 B에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-포르밀-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.153 g, 0.405 mmol) 및 3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (95 mg, 0.445 mmol)로부터 3-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 회백색 고체로서 (0.186 g, 80%) [0-5% MeOH/EtOAc로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 575.3 (M+H)⁺

[0600]

[0601]

일반적 절차 A에 따라, 3-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일메틸]-3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.186 g, 0.324 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (0.105 g, 68%) [0-5% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피에 의해 정제한 후] 수득하였다.

MS(ESI) *m/z* 475.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.77 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.18 (6H, s), 2.68 (2H, dd), 2.64-2.50 (2H, m), 2.29 (2H, d), 2.23-2.01 (4H, m), 2.01-1.85 (2H, m), 1.77 (4H, d).

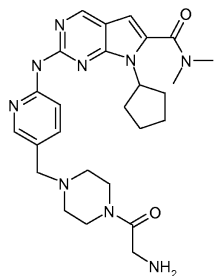
[0602]

[0603]

실시예 65

[0604]

2-{5-[4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드.



[0605]

[0606]

실시예 12에 기재된 절차를 반복함으로써, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일메틸-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (0.108 g, 0.241 mmol) 및 tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 (42 mg, 0.241 mmol)으로부터 2-{5-[4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-일메틸]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 백색 고체로서 (87 mg, 69%) 수득하였다.

MS(ESI) m/z 506.3 (M+H)⁺ (방법 B).

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.72 (1H, m), 3.71-3.62 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.54-3.39 (4H, m), 3.18 (6H, s), 2.67-2.55 (2H, m), 2.55-2.41 (4H, m), 2.20-2.03 (4H, m), 1.86-1.68 (2H, m).

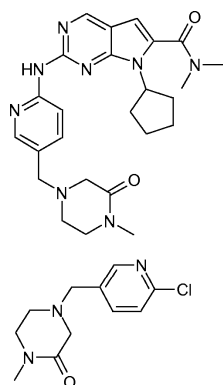
[0607]

[0608]

실시예 60

[0609]

7-시클로펜틸-2-[5-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



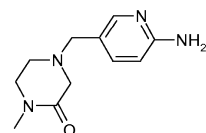
[0610]

[0611]

일반적 방법 B에 따라, 6-클로로-피리딘-3-카르보알데히드 (500 mg, 3.532 mmol) 및 1-메틸피페라진-2-온 히드로클로라이드 (559 mg, 3.709 mmol)로부터 4-(6-클로로-피리딘-3-일메틸)-1-메틸-피페라진-2-온 (712 mg, 84%) [0-10% MeOH/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]을 수득하였다.

[0612]

MS(ESI) m/z 240.1 (M+H)⁺



[0613]

[0614]

실시예 C 단계 2에 기재된 절차를 반복함으로써 (벤즈히드릴리덴 중간체를 EtOAc를 사용하여 추출한 것을 제외하고는), 4-(6-클로로-피리딘-3-일메틸)-1-메틸-피페라진-2-온 (712 mg, 2.970 mmol)으로부터 4-(6-아미노-피리딘-3-일메틸)-1-메틸-피페라진-2-온 (31 mg, 28%) [0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]을 수득하였다.

[0615]

MS(ESI) m/z 221.3 (M+H)⁺

[0616]

부흐발트 방법 B에 따라, 4-(6-아미노-피리딘-3-일메틸)-1-메틸-피페라진-2-온 (30 mg, 0.136 mmol) 및 2-클로

로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (33 mg, 0.113 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-(4-메틸-3-옥소-피페라진-1-일메틸)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (11 mg, 21%) [1-10% (MeOH 중 2M NH₃)/DCM으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후]를 수득하였다.

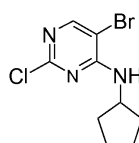
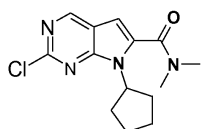
MS(ESI) *m/z* 477.3 (M+H)⁺ (방법 B)

¹H NMR (400 MHz, Me-*d*₃-OD): 8.78 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 6.65 (1H, s), 4.83-4.76 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.40 (2H, t), 3.19-3.15 (8H, m), 2.97 (3H, s), 2.78 (2H, t), 2.64-2.53 (2H, m), 2.11 (4H, d), 1.77 (2H, d).

[0617] 디메틸화 아미드 시리즈

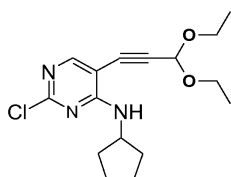
[0618] 일반적 절차 F

[0619] 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



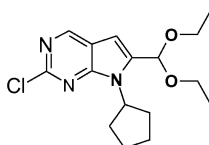
[0621] 밀봉된 큰 시험관에 100 mL의 EtOH 중 5-브로모-2,4-디클로로피리미딘 (3 g, 13.2 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 시클로펜틸 아민 (1.95 mL, 19.75 mmol) 및 N,N'-디이소프로필에틸아민 (3.36 mL, 19.8 mmol)을 실온에서 상기 용액에 첨가하였다. 이어서, 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (15% 에틸 아세테이트/85% 헥산)를 이용하여 정제하여, (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-시클로펜틸-아민을 백색 고체로서 (3.25 g, 89%) 수득하였다.

[0622] MS(ESI) *m/z* 278.4 (M+H)⁺



[0623] (5-브로모-2-클로로-피리미딘-4-일)-시클로펜틸 아민 (1 g, 3.6 mmol), 프로피올알데히드디에틸아세테이트 (550 mg, 4.3 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (252 mg, 0.36 mmol), CuI (70 mg, 0.36 mmol), 20 mL의 Et₃N 및 5 mL의 DMF의 혼합물을 탈기시키고, 100℃로 가열하였다. 13 시간 후, 용매를 제거하고, 헵탄 중 5% 에틸 아세테이트 -> 헵탄 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 칼럼을 작동시켰다. 생성물을 농축시켜, [2-클로로-5-(3,3-디에톡시-프로프-1-이닐)-피리미딘-4-일]-시클로펜틸 아민 (500 mg, 43%)을 수득하였다.

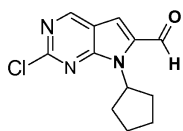
[0624] MS(ESI) *m/z* 324.5 (M+H)⁺



[0625] THF 중 [2-클로로-5-(3,3-디에톡시-프로프-1-이닐)-피리미딘-4-일]-시클로펜틸 아민 (5.21 g, 16 mmol)의 혼합물에 THF 중 1M 테트라-*n*-부틸암모늄 플로우라이드 (TBAF) (97 mL, 97 mmol)를 첨가하고, 2 시간 동안 65℃로 가열하였다. 용매를 제거하고, 헵탄/에틸 아세테이트 5% -> 15%를 이용하여 칼럼을 작동시켜, 2-클로로-7-시

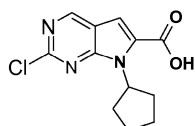
클로펜틸-6-디에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (4.26 g, 82%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 324.5 (M+H)⁺



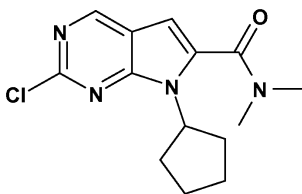
디옥산 중 2-클로로-7-시클로펜틸-6-디에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (4.26 g, 13 mmol)의 혼합물에 진한 HCl을 첨가하였다. 반응을 10 분 내에 완료한 후, 물을 첨가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 제거하여, 갈색 조 생성물을 수득하였다. 헵탄/에틸 아세테이트 (6:4)를 이용하여 칼럼을 작동시켜, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (2.69 g, 82%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 350.4 (M+H)⁺



DMF 중 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르브알데히드 (2.69 g, 11 mmol)의 혼합물에 옥손 (7.2 g, 12 mmol)을 첨가하고, 6 시간 동안 교반하였다. 반응을 완료한 후, 물을 첨가하고, 황색 고체를 침전시켜, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 (2.69 g, 85%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 266.4 (M+H)⁺

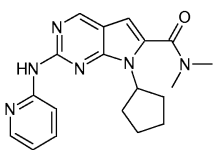


2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 (1.07 g, 4.03 mmol), HBTU (1.53 g, 4.03 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (2 mL, 12.1 mmol)을 디메틸포름아미드 (20 mL)에 용해시켰다. 에탄올 중 디메틸아민의 2 M 용액 (2.4 mL, 4.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반하여, 완전한 전환을 달성하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 탄산수소나트륨, 물, 이어서 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 농축시켰다. 실리카 겔 상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헵탄)에 의해 정제하여, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (927 mg, 79% 수율)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 293.1 (M+H)⁺

실시예 1

7-시클로펜틸-2-(피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



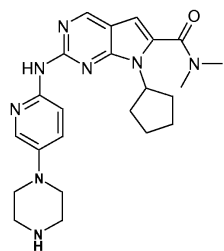
부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 피리딘-2-일아민 (64 mg, 0.68 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-(피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (350 mg, 84%)를 수득하였다.

[0644] MS(ESI) m/z 351.1 (M+H)⁺

[0645] 실시예 74

[0646] 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0647]



[0648] 부호발트 방법 B에 이어, 일반적 절차 A에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (300 mg, 1.02 mmol) 및 5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아민 (314 mg, 1.13 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (142 mg, 36%)를 수득하였다.

[0649] MS(ESI) m/z 435.3 (M+H)⁺

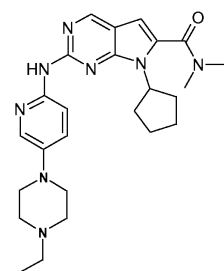
[0650] 알킬화 유사체

[0651] 일반적 절차 D

[0652] 실시예 78

[0653] 7-시클로펜틸-2-[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

[0654]

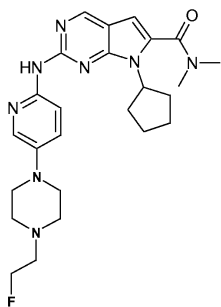


[0655] 20 mL의 THF 중 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (100 mg, 0.689 mmol)에 이어 브로모에탄 (75 mg, 0.687 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후, 7-시클로펜틸-2-[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (67 mg, 63%)를 수득하였다.

[0656] MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

[0657] 실시예 86

[0658] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



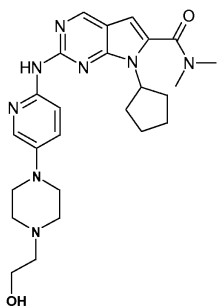
[0659]

[0660] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol) 및 1-브로모-2-플루오로에탄 (88 mg, 0.687 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-플루오로-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (51 mg, 80%)를 수득하였다.

[0661] MS(ESI) m/z 481.3 (M+H)⁺

[0662] 실시예 26

[0663] 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



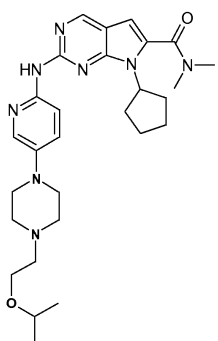
[0664]

[0665] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (34 mg, 0.072 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (9 mg, 0.216 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (12 mg, 32%)를 수득하였다.

[0666] MS(ESI) m/z 479.3 (M+H)⁺

[0667] 실시예 95

[0668] 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-이소프로폭시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0669]

[0670] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol) 및 2-(2-브로모에톡시)프로판 (200 mg, 0.252 mmol)으로부터 7-시

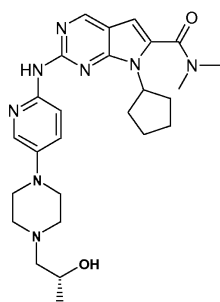
클로펜틸-2-{5-[4-(2-이소프로폭시-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (103 mg, 86%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 521.3 (M+H)⁺

일반적 절차 E

실시예 57

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



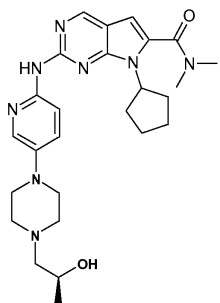
5 mL의 에탄올 중 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (55 mg, 0.123 mmol) 및 (R)-2-메틸-옥시란 (250 mg, 4.3 mmol)의 용액에 70℃에서 18 시간 동안 가열하였다. 0-10% (MeOH 중 2M NH₃)/디클로로메탄으로 용리시키는 SiO₂ 크로마토그래피 후, 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (10 mg, 16%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.70 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.28 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.86-4.77 (1H, s), 3.85 (2H, t), 3.44 (2H, t), 3.18 (6H, s), 2.98 (3H, s), 2.62-2.59 (2H, m), 2.11-2.02 (3H, m); 1.74-1.63 (3H, m).

실시예 56

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



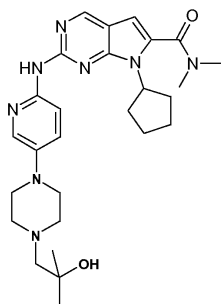
일반적 절차 E에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (48 mg, 0.110 mmol) 및 (S)-2-메틸 옥시란 (121 mg, 0.22 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (10 mg, 16%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

실시예 71

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리

미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0685]

[0686]

일반적 절차 E에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 0.115 mmol) 및 2,2-디메틸옥시란 (72 mg, 0.805 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (17 mg, 29%)를 수득하였다.

[0687]

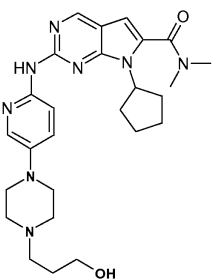
MS(ESI) m/z 507.3 (M+H)⁺

[0688]

실시예 21

[0689]

7-시클로헥틸-2-{5-[4-(3-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0690]

[0691]

일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol) 및 3-브로모 프로판-1-올 (80 mg, 0.574 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (55 mg, 50%)를 수득하였다.

[0692]

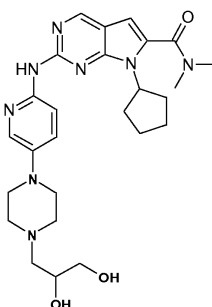
MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

[0693]

실시예 44

[0694]

7-시클로헥틸-2-{5-[4-(3-히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0695]

[0696]

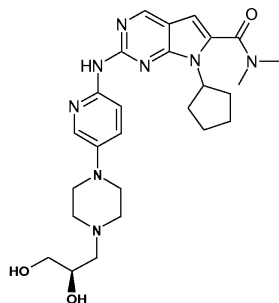
일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol) 및 3-브로모 프로판-1,2-디올 (106 mg, 0.687 mmol)로부터 7-시클

로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (29 mg, 24%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

실시예 46

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2,3-디히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

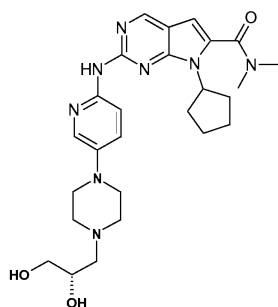


일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 R-(+) 글리시돌 (51 mg, 0.691 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((R)-2,3-디히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (56 mg, 47%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

실시예 29

7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

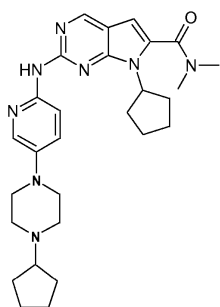


일반적 절차 E에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 (S)-(+)-글리시돌 (51 mg, 0.691 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-((S)-2,3-디히드록시-프로필)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (60 mg, 50%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 509.3 (M+H)⁺

실시예 79

7-시클로펜틸-2-[5-(4-시클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0710]

[0711]

일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 브로모 시클로펜탄 (103 mg, 0.691 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-[5-(4-시클로펜틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (85 mg, 71%)를 수득하였다.

[0712]

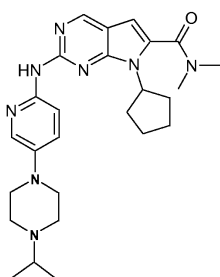
MS(ESI) m/z 503.3 (M+H)⁺

[0713]

실시예 63

[0714]

7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0715]

[0716]

10 mL의 디클로로메탄 중 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (30 mg, 0.069 mmol)의 용액에 1 mL의 아세톤 및 NaB(OAc)₃H (30 mg, 0.138 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 정제용 LCMS에 의해 정제한 후, 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (20 mg, 61%)를 수득하였다.

[0717]

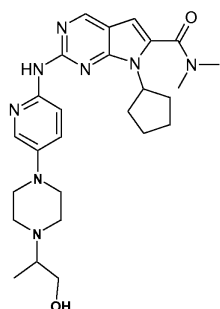
MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

[0718]

실시예 36

[0719]

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-1-메틸-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0720]

[0721]

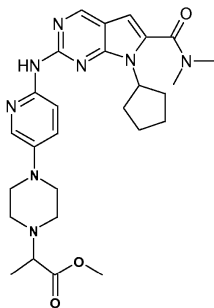
일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 2-브로모 프로판-1-올 (96 mg, 0.690 mmol)로부터 7-시클로펜틸

-2-{5-[4-(2-히드록시-1-메틸-에틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (28 mg, 25%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 493.4 (M+H)⁺

실시예 101

2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산 메틸 에스테르

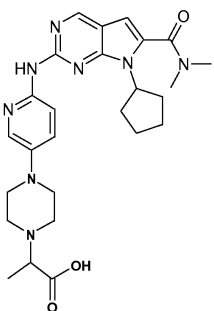


일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 2-브로모 프로피온산 메틸 에스테르 (31 mL, 0.28 mmol)로부터 2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산 메틸 에스테르 (46 mg, 39%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 521.4 (M+H)⁺

실시예 103

2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산

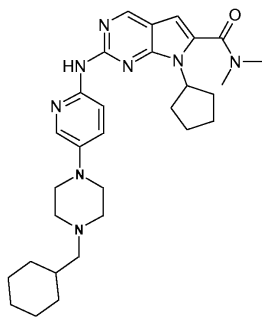


10 mL의 THF 중 2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산 메틸 에스테르 (250 mg, 0.48 mmol)의 용액에 10 mL의 H₂O 중 LiOH (19 mg, 48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시키고, H₂O로 희석하고, 1 N HCl에 의해 pH = 6으로 조정하였다. 디클로로메탄으로 세척한 다음, 고체가 침전되었고, 이를 수집하여, 2-{4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-피페라진-1-일}-프로피온산 (225 mg, 94%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 507.3 (M+H)⁺

실시예 69

2-[5-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



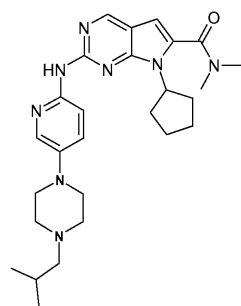
[0735]

[0736] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 브로모메틸 시클로헥산 (122 mg, 0.690 mmol)으로부터 2-[5-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (75 mg, 63%)를 수득하였다.

[0737] MS(ESI) m/z 531.4 (M+H)⁺

[0738] 실시예 92

[0739] 7-시클로헥틸-2-[5-(4-이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



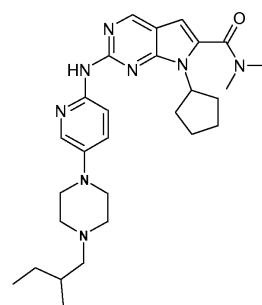
[0740]

[0741] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 1-브로모-2-메틸 프로판 (94 mg, 0.690 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(4-이소부틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (45 mg, 41%)를 수득하였다.

[0742] MS(ESI) m/z 491.3 (M+H)⁺

[0743] 실시예 99

[0744] 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-메틸-부틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0745]

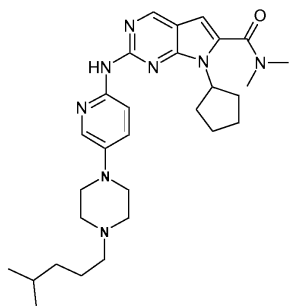
[0746] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 1-브로모-2-메틸 부탄 (103 mg, 0.690 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(2-메틸-부틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메

틸아미드 (50 mg, 42%)를 수득하였다.

[0747] MS(ESI) m/z 505.3 (M+H)⁺

[0748] 실시예 68

[0749] 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(4-메틸-펜틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



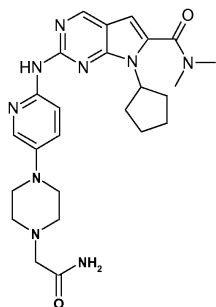
[0750]

[0751] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 1-브로모-4-메틸 펜탄 (103 mg, 0.690 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-{5-[4-(4-메틸-펜틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 42%)를 수득하였다.

[0752] MS(ESI) m/z 519.4 (M+H)⁺

[0753] 실시예 10

[0754] 2-[5-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



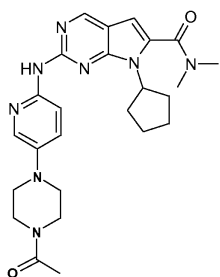
[0755]

[0756] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 2-브로모 아세트아미드 (95 mg, 0.690 mmol)로부터 2-[5-(4-카르바모일메틸 피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 45%)를 수득하였다.

[0757] MS(ESI) m/z 492.4 (M+H)⁺

[0758] 실시예 7

[0759] 2-[5-(4-아세틸 피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0760]

[0761]

5 mL의 디클로로메탄 중 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (30 mg, 0.230 mmol). 0.5 mL의 아세트산 무수물을 첨가하였다. 10 분 후, 반응이 완료되었고, 아세토니트릴로 연화처리하여, 2-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (30 mg, 91%)를 수득하였다.

[0762]

MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

[0763]

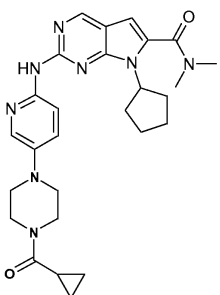
일반적 절차 G

[0764]

실시예 27

[0765]

7-시클로헥틸-2-[5-(4-시클로프로판카르보닐-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0766]

[0767]

5 mL의 CH₂Cl₂ 중 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (22 mL, 0.690 mmol)의 용액에 Et₃N의 용액 (64 mL, 0.459 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO₃로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂CO₃ 상에서 건조시키고, 정제용 HPLC에 의해, 2-[5-(4-카르바모일메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (81 mg, 68%)를 수득하였다.

[0768]

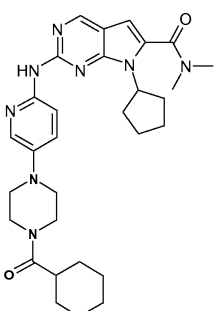
MS(ESI) m/z 503.3 (M+H)⁺

[0769]

실시예 23

[0770]

2-[5-(4-시클로헥산카르보닐-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



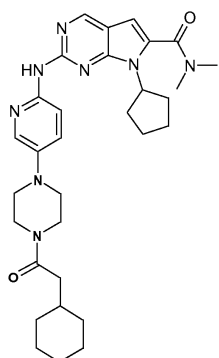
[0771]

[0772] 일반적 절차 G에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 시클로헥산 카르보닐 클로라이드 (37 mg, 0.690 mmol)로부터 2-[5-(4-시클로헥산카르보닐-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (63 mg, 49%)를 수득하였다.

[0773] MS(ESI) m/z 545.3 (M+H)⁺

[0774] 실시예 90

[0775] 2-{5-[4-(2-시클로헥실-아세틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



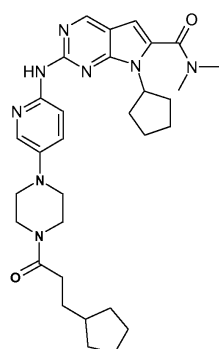
[0776]

[0777] 일반적 절차 G에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 시클로헥실 아세틸 클로라이드 (39 mL, 0.690 mmol)로부터 2-{5-[4-(2-시클로헥실 아세틸)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (61 mg, 47%)를 수득하였다.

[0778] MS(ESI) m/z 559.4 (M+H)⁺

[0779] 실시예 91

[0780] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(3-시클로펜틸-프로피오닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



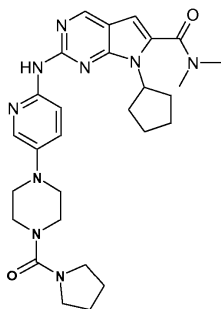
[0781]

[0782] 일반적 절차 G에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 3-시클로펜틸 프로피오닐 클로라이드 (39 mL, 0.690 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(3-시클로펜틸-프로피오닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (57 mg, 44%)를 수득하였다.

[0783] MS(ESI) m/z 559.4 (M+H)⁺

[0784] 실시예 22

[0785] 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(피롤리딘-1-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0786]

[0787]

일반적 절차 G에 따라, 7-시클로헥센-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드 (25 mL, 0.690 mmol)로부터 7-시클로헥센-2-{5-[4-(피롤리딘-1-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (84 mg, 70%)를 수득하였다.

[0788]

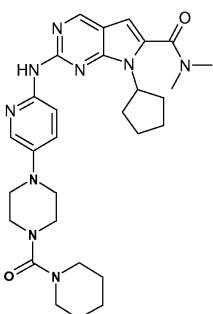
MS(ESI) m/z 532.3 (M+H)⁺

[0789]

실시예 94

[0790]

7-시클로헥틸-2-{5-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0791]

[0792]

일반적 절차 G에 따라, 7-시클로헥센-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 피페리딘-1-카르보닐 브로마이드 (32 mL, 0.690 mmol)로부터 7-시클로헥센-2-{5-[4-(피페리딘-1-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (83 mg, 64%)를 수득하였다.

[0793]

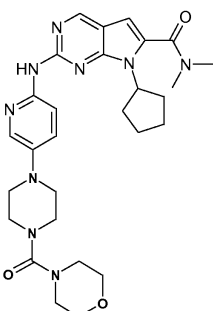
MS(ESI) m/z 546.3 (M+H)⁺

[0794]

실시예 38

[0795]

7-시클로펜틸-2-(5-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0796]

[0797]

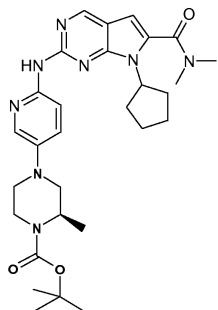
일반적 절차 G에 따라, 7-시클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.230 mmol) 및 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드 (38 mg, 0.690 mmol)로부터

7-시클로헥틸-2-{5-[4-(모르폴린-4-카르보닐)-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (80 mg, 62%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 548.3 (M+H)⁺

실시예 30

(R)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

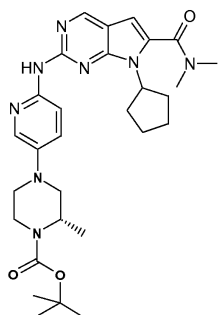


부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.200 mmol) 및 (R)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.682 mmol)로부터 (R)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (131 mg, 35%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 549.5 (M+H)⁺

실시예 31

(S)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

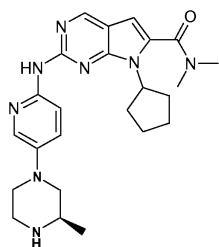


부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.200 mmol) 및 (S)-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.682 mmol)로부터 (S)-4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (157 mg, 42%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 549.5 (M+H)⁺

실시예 16

7-시클로헥틸-2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0811]

[0812]

일반적 절차 A에 따라, (R)-4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (131 mg, 0.200 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (55 mg, 50%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 449.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.71 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.36 (1H, d), 6.46

(1H, s), 4.84-4.80 (1H, m), 3.46 (3H, d), 3.18 (6H, s), 3.14-3.05 (2H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 2.60-

2.55 (3H, m), 2.47-2.41 (1H, m), 2.10-2.04 (4H, m), 1.94-1.67 (4H, m).

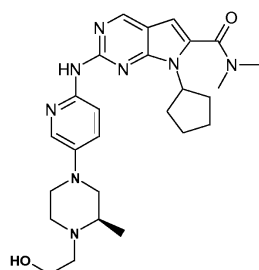
[0813]

[0814]

실시예 81

[0815]

7-시클로펜틸-2-{5-[(R)-4-(2-히드록시-에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0816]

[0817]

일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-[5-((R)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (43 mg, 0.095 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (13 mg, 0.105 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[(R)-4-(2-히드록시-에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (32 mg, 68%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

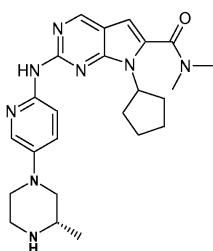
[0818]

[0819]

실시예 17

[0820]

7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0821]

[0822]

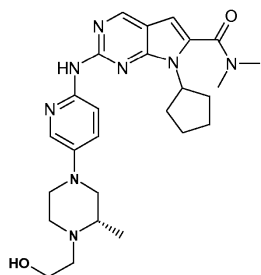
일반적 절차 A에 따라, (S)-4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2-메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (145 mg, 0.200 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (86

mg, 72%)를 수득하였다.

[0823] MS(ESI) m/z 449.3 (M+H)⁺

[0824] 실시예 82

[0825] 7-시클로펜틸-2-{5-[(S)-4-(2-히드록시-에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



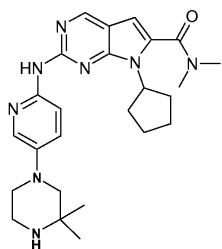
[0826]

[0827] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-[5-((S)-3-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (74 mg, 0.17 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (23 mg, 0.18 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-[(S)-4-(2-히드록시-에틸)-3-메틸-피페라진-1-일]-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (34 mg, 42%)를 수득하였다.

[0828] MS(ESI) m/z 493.3 (M+H)⁺

[0829] 실시예 72

[0830] 7-시클로펜틸-2-[5-(3,3-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



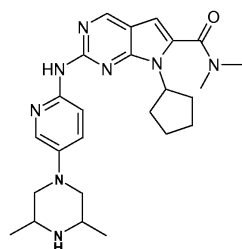
[0831]

[0832] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 0.17 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-2,2-디메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (58 mg, 0.15 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[5-(3,3-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (20 mg, 25%)를 수득하였다.

[0833] MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

[0834] 실시예 24

[0835] 7-시클로펜틸-2-[5-(3,5-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0836]

[0837] 일반적 절차 A에 따라, 4-[6-(7-시클로헥틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (150 mg, 0.27 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(3,5-디메틸-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (70 mg, 58%)를 수득하였다.

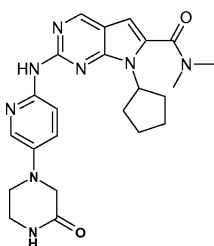
MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.33 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.43, (1H, d), 6.61 (1H, s), 4.76-4.72 (1H, m), 3.50-3.48 (2H, m), 3.08-3.05 (3H, m), 2.89-2.86 (2H, m), 2.50 (12H, s), 2.48-2.43 (2H, m), 2.14-2.05 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m), 1.70-1.60 (1H, m).

[0838]

[0839] 실시예 4

[0840] 7-시클로헥틸-2-[5-(3-옥소-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



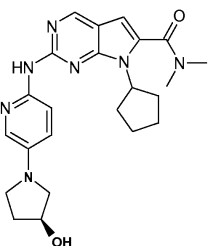
[0841]

[0842] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-2-온 (111 mg, 0.578 mmol)으로부터 7-시클로헥틸-2-[5-(3-옥소-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (35 mg, 35%)를 수득하였다.

[0843] MS(ESI) m/z 449.2 (M+H)⁺

[0844] 실시예 39

[0845] 7-시클로헥틸-2-[5-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



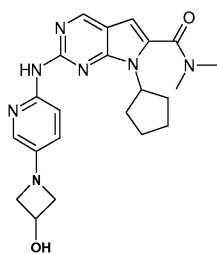
[0846]

[0847] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (101 mg, 0.35 mmol) 및 N-{(E)-2-[(S)-3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-피롤리딘-1-일]-비닐}-아크릴아미드 (153 mg, 0.52 mmol)으로부터 TBAF에 의한 탈보호에 의해, 7-시클로헥틸-2-[5-((S)-3-히드록시-피롤리딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (98 mg, 65%)를 수득하였다.

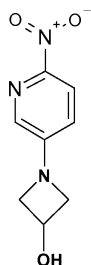
[0848] MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

[0849] 실시예 32

[0850] 7-시클로헥틸-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0851]



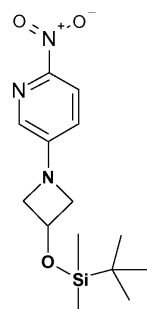
[0852]

[0853]

6 mL의 DMSO 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (0.54 g, 2.66 mmol), 아제티딘-3-올 히드로클로라이드 (0.46 g, 4.17 mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 (0.103 g, 0.278 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.06 g, 7.68 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3 시간 동안 80℃로 가열하였다. 에틸 아세테이트/ NaHCO_3 용액에 부었다. 에틸 아세테이트 (2x250 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축시켜, 1-(6-니트로-피리딘-3-일)-아제티딘-3-올 (153 mg, 29%)을 수득하였다.

[0854]

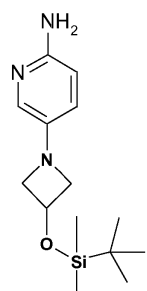
MS(ESI) m/z 240.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)



[0855]

[0856]

2 mL의 DMF 중 1-(6-니트로-피리딘-3-일)-아제티딘-3-올 (154 mg, 0.779 mmol)의 용액에 Et_3N (0.2 mL, 0.15 mmol), TBDMSCl (117 mg, 0.776 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. $\text{EtOAc}/\text{NaHCO}_3$ 에 부었다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 농축시켜, 5-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-아제티딘-1-일]-2-니트로-피리딘 (175 mg, 73%)을 수득하였다.



[0857]

[0858]

5 mL의 에탄올 중 5-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-아제티딘-1-일]-2-니트로-피리딘 (124 mg, 0.401 mmol)의 현탁액에 철 분말 (206 mg, 3.68 mmol)에 이어 2 mL의 NH_4Cl 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에

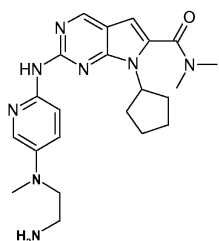
서 3 시간 동안 가열하고, 셀라이트를 통해 여과하고 농축시켰다. 생성된 어두운 고체를 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜, 5-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-아제티딘-1-일]-피리딘-2-일아민 (105 mg, 94%)을 수득하였다.

[0859] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (120 mg, 0.411 mmol) 및 N-{(E)-2-[(S)-3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-피롤리딘-1-일]-비닐}-아크릴아미딘 (112 mg, 0.401 mmol)으로부터 2 mL의 TBAF에 의한 탈보호에 의해, 7-시클로펜틸-2-[5-(3-히드록시-아제티딘-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (18 mg, 46%)를 수득하였다.

[0860] MS(ESI) *m/z* 422.5 (M+H)⁺

[0861] 실시예 59

[0862] 2-{5-[(2-아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



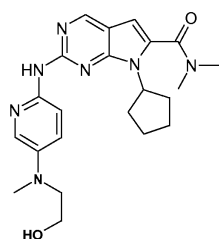
[0863]

[0864] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.68 mmol) 및 {2-[(6-아미노-피리딘-3-일)-메틸-아미노]-에틸}-카르바산 tert-부틸 에스테르 (200 mg, 0.75 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 2-{5-[(2-아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 34%)를 수득하였다.

[0865] MS(ESI) *m/z* 423.4 (M+H)⁺

[0866] 실시예 83

[0867] 7-시클로펜틸-2-{5-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0868]

[0869] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (25 mg, 0.85 mmol) 및 [2-(tert-부틸 디메틸 실라닐옥시)-에틸]-메틸 아민 (27 mg, 0.094 mmol)으로부터 2 mL의 THF 중 0.6 mL의 TBAF를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로펜틸-2-{5-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (18 mg, 72%)를 수득하였다.

MS(ESI)

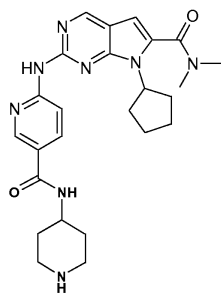
m/z 424.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.78 (1H, s), 8.59-8.41 (2H, m), 8.23 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 6.47 (1H, s), 4.88-4.72 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.84-3.42 (4H, m), 3.17 (6H, s), 3.02 (2H, t), 2.68-2.53 (2H, m), 2.07 (4H, d), 1.73 (2H, d).

[0870]

[0871] 실시예 3

[0872] 7-시클로헥틸-2-[5-(피페리딘-4-일카르바모일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



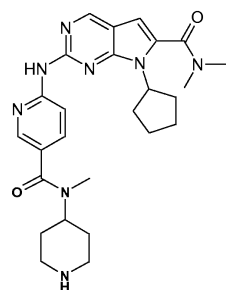
[0873]

[0874] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (25 mg, 0.85 mmol) 및 4-[(6-아미노-피리딘-3-카르보닐)-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (27 mg, 0.094 mmol)로부터 2 mL의 THF 중 0.6 mL의 TBAF를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로헥틸-2-[5-(피페리딘-4-일카르바모일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (18 mg, 72%)를 수득하였다.

[0875] MS(ESI) m/z 424.2 (M+H)⁺

[0876] 실시예 53

[0877] 7-시클로헥틸-2-[5-(메틸-피페리딘-4-일-카르바모일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



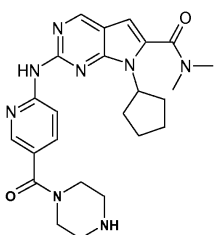
[0878]

[0879] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (170 mg, 0.58 mmol) 및 4-[(6-아미노-피리딘-3-카르보닐)-메틸-아미노]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (292 mg, 0.87 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로헥틸-2-[5-(메틸-피페리딘-4-일-카르바모일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (46 mg, 16%)를 수득하였다.

[0880] MS(ESI) m/z 491.3 (M+H)⁺

[0881] 실시예 49

[0882] 7-시클로헥틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0883]

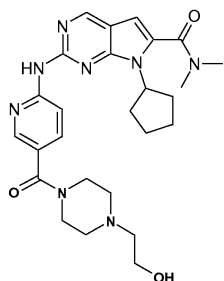
[0884] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (205

mg, 0.7 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (236 mg, 0.8 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로펜틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (13 mg, 41%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 463.3 (M+H)⁺

실시예 96

7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드

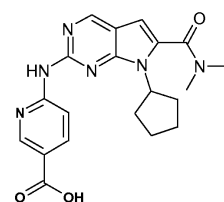


일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mL, 0.43 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (37 mg, 0.52 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-{5-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-피리딘-2-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 48%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

실시예 D

6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-니코틴산

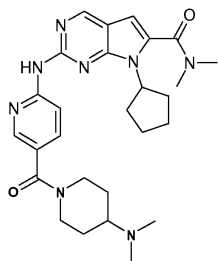


일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-[5-(피페라진-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (2 g, 6.83 mmol) 및 6-아미노-니코틴산 메틸 에스테르 (1.15 g, 7.51 mmol)로부터 320 mL의 THF/H₂O 중 LiOH (1 g, 25 mmol)로 처리한 후, 6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노) 니코틴산 (1.2 g, 55%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺

실시예 50

7-시클로펜틸-2-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0898]

[0899]

3 mL의 DMF 중 6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-니코틴산 (100 mg, 0.25 mmol) (실시예 D)의 용액에 디메틸-피페리딘-4-일-아민 (33 mg, 0.25 mmol), HBTU (140 mg, 0.38 mmol), 및 DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO_3 로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2CO_3 상에서 건조시키고, 농축시켜, 붉은빛 잔류물을 수득하였다. 정제용 HPLC에 의해, 7-시클로펜틸-2-[5-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (60 mg, 46%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 505.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.97 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.34 (1H, d), 7.83 (1H, d), 6.65 (1H, s), 4.80-4.72 (1H, m), 4.06-4.00 (1H, s), 3.06 (6H, s), 2.48-2.40 (2H, m), 2.39-2.30 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.05-1.95 (5H, m), 1.82-1.70 (2h, m), 1.69-1.60 (2H, m), 1.41-1.32 (2H, m), 1.19-1.16 (2h, m).

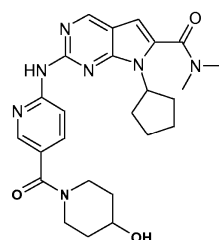
[0900]

[0901]

실시예 87

[0902]

7-시클로펜틸-2-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0903]

[0904]

5 mL의 CH_2Cl_2 중 6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-니코틴산 메틸 에스테르 (200 mg, 0.49 mmol) 및 피페리딘-4-올 (500 mg, 4.9 mmol)의 용액에 0°C에서 $i\text{PrMgCl}$ 의 용액 (2.45 mL, 4.9 mmol)을 적가하고, 밤새 실온으로 가온시켰다. 18 시간 후, 추가 10 당량의 $i\text{-PrMgCl}$ 을 첨가하고, 5 시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 에 의해 켄칭시키고, 디클로로메탄 (3x100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기물을 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 85/15% ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)로 용리시키는 SiO_2 크로마토그래피 후, 7-시클로펜틸-2-[5-(4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (120 mg, 51%)를 수득하였다.

[0905]

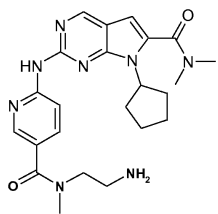
MS(ESI) m/z 478.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0906]

실시예 41

[0907]

2-{5-[(2-아미노-에틸)-메틸-카르바모일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0908]

[0909]

DMF 중 6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-니코틴산 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 (2-메틸아미노 에틸)-카르바미산 tert-부틸 에스테르 (53 mg, 0.25 mmol), HBTU (140 mg, 0.38 mmol), 및 DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 48 시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 농축시키고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na₂CO₃ 상에서 건조시키고, 농축시켜, 붉은빛 잔류물을 수득하였다. 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 2-{5-[(2-아미노-에틸)-메틸-카르바모일]-피리딘-2-일아미노}-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 77%)를 수득하였다.

[0910]

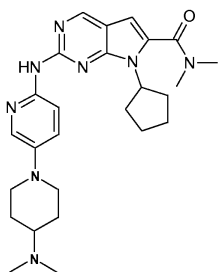
MS(ESI) m/z 451.3 (M+H)⁺

[0911]

실시예 6

[0912]

7-시클로펜틸-2-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0913]

[0914]

부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 N-4,N-4-디메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-4,6'-디아민 (113 mg, 0.51 mmol)으로부터 7-시클로펜틸-2-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (80 mg, 50%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 477.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.20 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.43 (1H, d), 6.59 (1H, s), 4.80-4.68 (1H, m), 3.66 (2H, d), 3.10 (6H, s), 2.70-2.60 (2H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 2.20 (6H, s), 2.00-2.80 (4H, m), 1.85-1.75 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.65-1.45 (2H, m).

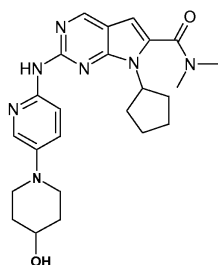
[0915]

[0916]

실시예 20

[0917]

7-시클로펜틸-2-(4-히드록시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



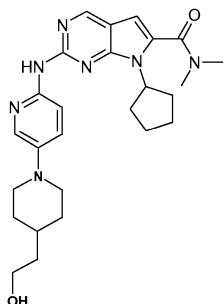
[0918]

[0919] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (290 mg, 0.939 mmol) 및 4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아민 (336 mg, 1.09 mmol)으로부터 28 mL의 THF 중 7 mL의 TBAF를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로펜틸-2-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (110 mg, 61%)를 수득하였다.

[0920] MS(ESI) m/z 450.3 (M+H)⁺

[0921] 실시예 35

[0922] 7-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시-에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



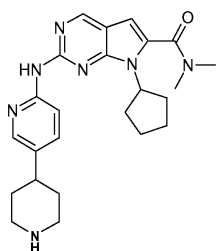
[0923]

[0924] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.34 mmol) 및 2-(6'-아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-4-일)-에탄올 (90 mg, 0.38 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[4-(2-히드록시-에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,3']비피리디닐-6'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (80 mg, 93%)를 수득하였다.

[0925] MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

[0926] 실시예 52

[0927] 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0928]

[0929] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (300 mg, 1.03 mmol) 및 6-아미노-3',4',5',6'-테트라히드로-2'H-[3,4']비피리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (313 mg, 1.13 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (212 mg, 48%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 434.3

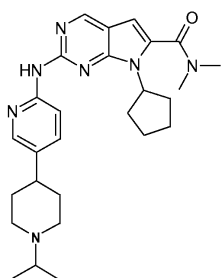
(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.54 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.62 (1H, d), 6.63 (1H, s), 4.83 (1H, m), 3.38-3.30 (3H, m), 3.06 (6H, s), 3.05-2.95 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.48-2.40 (4H, m), 2.04-1.95 (4H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.70-1.64 (2H, m).

[0930]

[0931] 실시예 80

[0932] 7-시클로펜틸-2-(1'-이소프로필-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



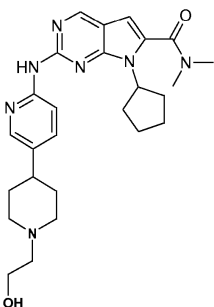
[0933]

[0934] 디클로로메탄/아세톤 중 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (488 mg, 2.3 mmol)에 이어 3 액적의 빙초산을 첨가하였다. 반응을 완료한 후, 농축시켰다. 100 mL의 H_2O 로 희석하고, 50% NaOH 용액 (2 mL)을 적가하여 pH 12로 염기성화하였다. 디클로로메탄 (3x100 mL)으로 추출하고, 농축시켜, 7-시클로펜틸-2-(1'-이소프로필-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (65 mg, 60%)를 수득하였다.

[0935] MS(ESI) m/z 476.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0936] 실시예 100

[0937] 7-시클로펜틸-2-[1'-(2-히드록시-에틸)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



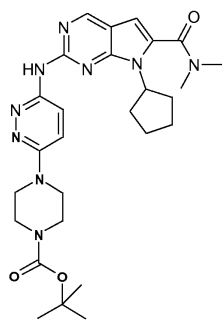
[0938]

[0939] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (63 mg, 0.15 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (90 mg, 0.72 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-[1'-(2-히드록시-에틸)-1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (37 mg, 53%)를 수득하였다.

[0940] MS(ESI) m/z 478.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

[0941] 실시예 45

[0942] 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리다진-3-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르



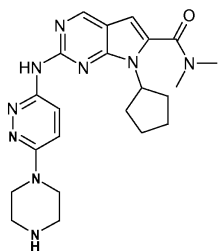
[0943]

[0944] 일반적 절차 D에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (200 mg, 0.68 mmol) 및 4-(6-아미노-피리다진-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (210 mg, 0.75 mmol)로부터 4-[6-(7-시클로펜틸-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리다진-3-일]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (150 mg, 46%)를 수득하였다.

[0945] MS(ESI) m/z 536.3 (M+H)⁺

[0946] 실시예 67

[0947] 7-시클로펜틸-2-(6-피페라진-1-일-피리다진-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0948]

[0949] 일반적 절차 A에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (150 mg, 0.28 mmol)로부터 7-시클로펜틸-2-(6-피페라진-1-일-피리다진-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (2 mg, 2%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.77 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.39 (1H, d), 6.60 (1H, s),

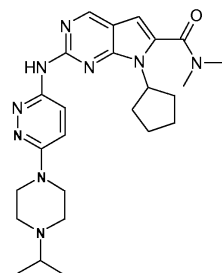
5.75 (1H, s), 4.76-4.67 (1H, m), 3.52 (4H, s), 3.05 (6H, s), 2.94 (4H, s), 2.42-2.26 (2H, m), 1.97-1.88

(4H, m), 1.62-1.56 (2H, m).

[0950]

[0951] 실시예 70

[0952] 7-시클로펜틸-2-[6-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0953]

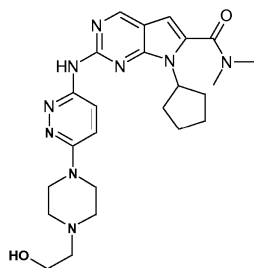
[0954] 디클로로메탄/아세톤 중 7-시클로펜틸-2-(1',2',3',4',5',6'-헥사히드로-[3,4']비피리디닐-6-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.23 mmol)의 현탁액에 NaBH(OAc)₃ (488 mg, 2.3 mmol)에 이어 3 액적의 빙초산을 첨가하였다. 반응을 완료한 후, 농축시켰다. 100 mL의 H₂O로 희석하고, 50%

NaOH 용액 (2 mL)을 적가하여 pH 12로 염기성화하였다. 디클로로메탄 (3x100 mL)으로 추출하고, 농축시켜, 7-시클로헥틸-2-[6-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리다진-3-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (77 mg, 70%)를 수득하였다.

[0955] MS(ESI) m/z 478.3 (M+H)⁺

[0956] 실시예 37

[0957] 7-시클로헥틸-2-{6-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리다진-3-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



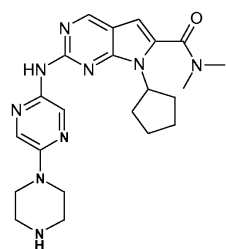
[0958]

[0959] 일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(6-피페라진-1-일-피리다진-3-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.229 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (143 mg, 1.14 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-{6-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-피리다진-3-일아미노}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (14 mg, 13%)를 수득하였다.

[0960] MS(ESI) m/z 480.3 (M+H)⁺

[0961] 실시예 48

[0962] 7-시클로헥틸-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



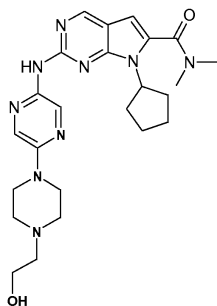
[0963]

[0964] 부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (100 mg, 0.342 mmol) 및 5'-아미노-2,3,5,6-테트라히드로-[1,2']비피라지닐-4-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (114 mg, 0.408 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, 7-시클로헥틸-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (82 mg, 45%)를 수득하였다.

[0965] MS(ESI) m/z 436.3 (M+H)⁺

[0966] 실시예 15

[0967] 7-시클로헥틸-2-[4-(2-히드록시-에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0968]

[0969]

일반적 절차 D에 따라, 7-시클로헥틸-2-(3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (50 mg, 0.114 mmol) 및 2-브로모 에탄올 (25 mg, 0.20 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-[4-(2-히드록시-에틸)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐-5'-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (30 mg, 54%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 480.6 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.19 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.19 (1H, s), 6.36 (1H, s), 4.80-4.68 (1H, m), 3.66-3.57 (2h, s), 3.54 (6H, s), 2.65 (3H, s), 2.59 (2h, s), 2.56-2.40 (2H, m), 2.03-1.93 (3h, m), 1.68-1.56 (4H, m).

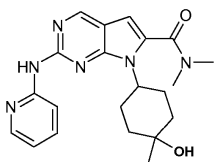
[0970]

[0971]

실시예 40

[0972]

7-(4-히드록시-4-메틸-시클로헥실)-2-(피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0973]

[0974]

THF 중 7-(4-옥소-시클로헥실)-2-(피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (25 mg, 0.066 mmol)의 용액에 20 액적의 MeMgI를 첨가하였다. 반응을 완료한 후, 25 mL의 물에 이어 30 mL의 수성 중탄산나트륨을 첨가하였다. 디클로로메탄 (3x50 mL)으로 추출하고, 농축시켜, 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하였다. 정제용 HPLC에 의해, 7-(4-히드록시-4-메틸-시클로헥실)-2-(피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (2 mg, 4%)를 수득하였다.

[0975]

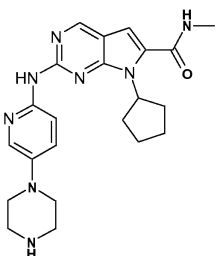
MS(ESI) m/z 395.3 (M+H)⁺

[0976]

실시예 58

[0977]

7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드



[0978]

[0979]

부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로헥틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드 (500 mg, 1.80 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (550 mg, 1.98 mmol)로부터 7-시클로헥틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드 (580 mg, 77%)를 수득하였다.

MS(ESI) m/z 421.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.72 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 6.67 (1H, s), 6.16-6.10 (1H, m), 5.50-5.48 (1H, m), 3.15 (3H, d), 3.03 (2H, d), 2.68-2.58 (2H, m), 2.14-2.05 (4H, m), 1.80-1.61 (8H, m).

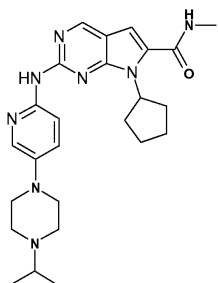
[0980]

[0981]

실시예 51

[0982]

7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드



[0983]

[0984]

아세톤 중 2-클로로-7-시클로펜틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드 (500 mg, 1.20 mmol)의 현탁액에 NaBH(OAc)₃ (2.5 g, 12 mmol)에 이어 15 액적의 빙초산을 첨가하였다. 반응을 완료한 후, 농축시켰다. 250 mL의 H₂O로 희석하고, 50% NaOH 용액을 적가하여 pH 12로 염기성화시켰다. 디클로로메탄 (3x250 mL)으로 추출하고, 농축시켜, 7-시클로펜틸-2-[5-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 메틸아미드 (277 mg, 50%)를 수득하였다.

[0985]

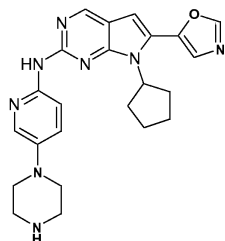
MS(ESI) m/z 463.4 (M+H)⁺

[0986]

실시예 11

[0987]

(7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민



[0988]

[0989]

부흐발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (70 mg, 0.24 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (74 mg, 0.27 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, (7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일)-아민 (25 mg, 24%)을 수득하였다.

MS(ESI) m/z 431.2 (M+H)⁺

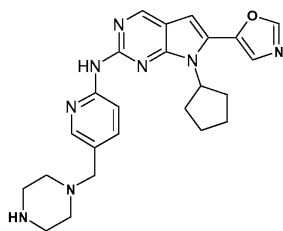
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.33 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 6.78 (1H, s), 4.70-4.77 (1H, m), 3.04-3.01 (4H, m), 2.86-2.84 (4H, m), 2.03-2.01 (6H, m), 1.68-1.67 (2H).

[0990]

[0991]

실시예 18

[0992] (7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일메틸-피리딘-2-일)-아민



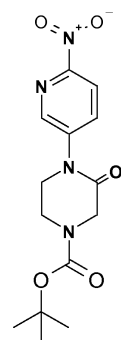
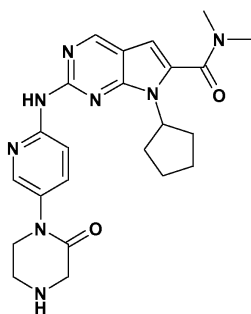
[0993]

[0994] 부호발트 방법 B에 따라, 2-클로로-7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (100 mg, 0.346 mmol) 및 4-(6-아미노-피리딘-3-일메틸)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (106 mg, 0.363 mmol)로부터 일반적 절차 A를 이용하여 탈보호시킨 후, (7-시클로펜틸-6-옥사졸-5-일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)-(5-피페라진-1-일메틸-피리딘-2-일)-아민 (23 mg, 15%)을 수득하였다.

[0995] MS(ESI) m/z 445.2 (M+H)⁺

[0996] 실시예 109

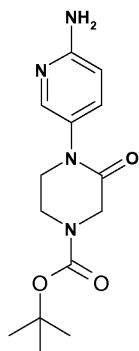
[0997] 7-시클로펜틸-2-[5-(2-옥소피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[0998]

[0999] 디옥산 (5.5 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (200 mg, 1 mmol), 1-Boc-3-옥소피페라진 (240 mg, 1.2 mmol), 크산트포스(Xantphos) (43 mg, 0.075 mmol), 탄산세슘 (326 mg, 1 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (11 mg, 0.049 mmol)의 혼합물을 퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry) 마이크로파 장치에서 0.5 시간 동안 120℃로 가열하였다. TLC 및 LCMS 분석은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에 증발시키고, 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공하에 증발시켰다. 실리카 상 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 4-(6-니트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 연갈색 고체로서 (248 mg, 77%) 수득하였다.

[1000] MS (ESI) m/z 323 [M+H]⁺.



[1001]

[1002]

실시에 B에 기재된 절차를 반복함으로써, 4-(6-니트로피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (240 mg, 0.74 mmol)로부터 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (225 mg)를 수득하였다.

[1003]

MS (ESI) m/z 293 $[M+H]^+$.

[1004]

디옥신 (4 mL) 중 2-클로로-7-시클로헥실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (225 mg, 0.77 mmol), 4-(6-아미노피리딘-3-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (204 mg, 0.69 mmol), BINAP (24 mg, 0.038 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (6 mg, 0.027 mmol) 및 탄산세슘 (340 mg, 1.05 mmol)의 혼합물을 질소로 플라싱하고, 100°C로 밤새 가열하였다. 추가의 팔라듐(II) 아세테이트 (6 mg, 0.027 mmol) 및 BINAP (24 mg, 0.038)를 첨가하고, 110°C에서 2 시간 동안 계속 가열하였고, 이 때 LCMS 및 TLC 분석은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 초음파조에서 초음파 처리에 의해 물 중에서 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과 케이크를 헵탄으로 세척하였다. 진공하에 건조시켜, 4-[6-(7-시클로헥실-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 황갈색 고체로서 (350 mg, 83%) 수득하였다.

[1005]

MS (ESI) m/z = 549 $[M+H]^+$.

[1006]

일반적 절차 A에 따라 4-[6-(7-시클로헥실-6-디메틸카르바모일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일아미노)-피리딘-3-일]-3-옥소-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르로부터 7-시클로헥실-2-[5-(2-옥소피페라진-1-일)피리딘-2-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (10 mg, 3.5%)를 수득하였다.

[1007]

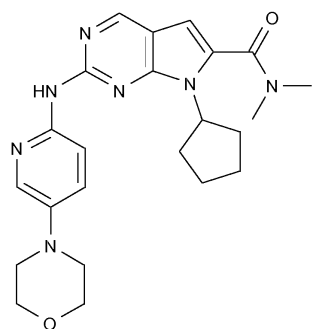
MS (ESI) m/z = 448 $[M+H]^+$.

[1008]

실시에 110

[1009]

7-시클로헥실-2-(5-모르폴린-4-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드



[1010]

[1011]

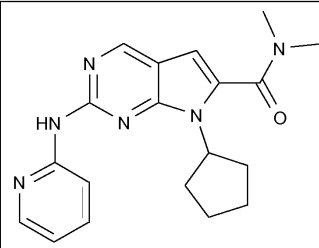
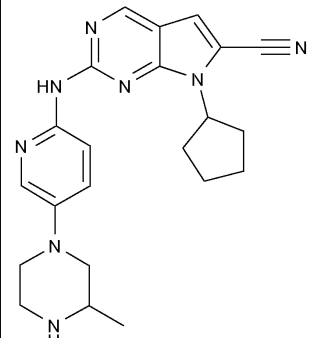
디옥산 (20 mL) 중 5-모르폴린-4-일-피리딘-2-일아민 (0.61 g, 3.4 mmol; 실시예 A 및 실시예 B에 기재된 것과 유사한 방법을 이용하여 제조됨), 2-클로로-7-시클로헥실-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드 (1.00 g, 3.4 mmol), BINAP (106 mg, 0.17 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (38 mg, 0.17 mmol) 및 탄산세슘 (1.6 g, 4.9 mmol)의 혼합물을 6 시간 동안 110°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 헵탄 (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 여과 케이크를 강력 교반하면서 물에 현탁시켰다. 생성된 현탁액을 다시 여과하고, 여과 케이크를 물에 이어 디에틸에테르로 세척한 후, 진공하에

건조시켜, 7-시클로펜틸-2-(5-모르폴린-4-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카르복실산 디메틸아미드를 황갈색 고체로서 (1.30 g, 88%) 수득하였다.

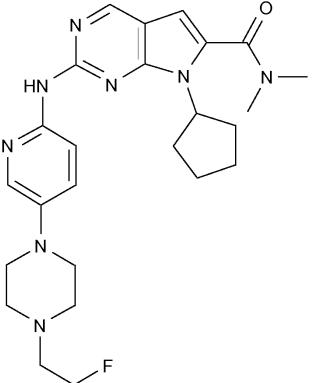
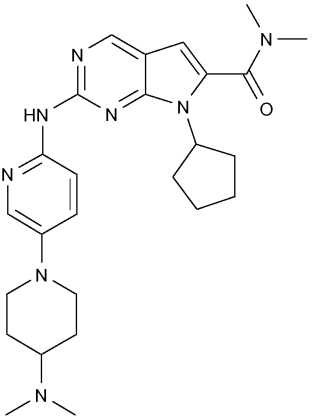
MS (ESI) m/z = 436.1 $[M+H]^+$.

화합물의 하기 표 1 및 2는 실험 섹션에서 예시된 합성 경로를 이용하여 제조될 수 있는 화합물의 실시예이다. 모든 화합물의 합성이 도시되진 않았지만, 당업자는 도시된 합성 경로를 이용하여 각각의 화합물을 제조할 수 있다.

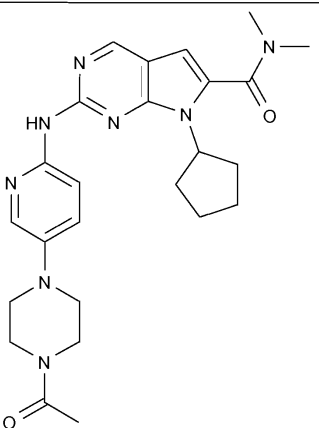
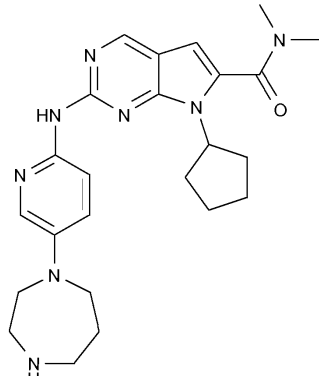
<표 1>

· 화합물	실시예 번호
	1
	2

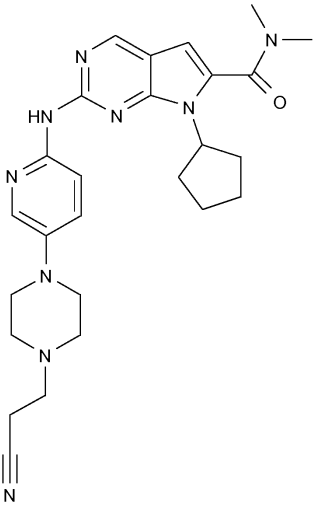
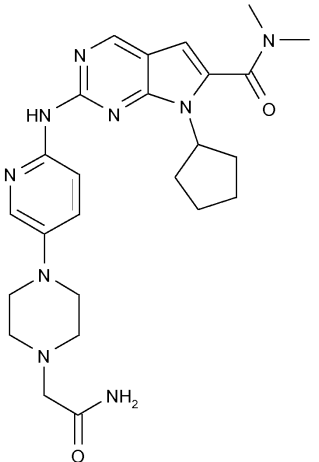
	3
	4

	5
	6

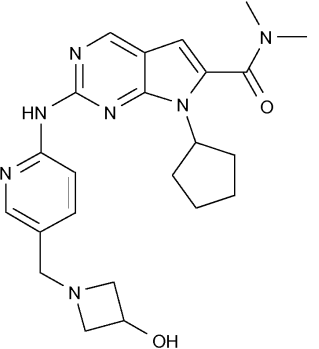
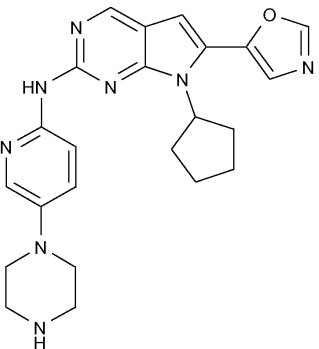
[1017]

	7
	8

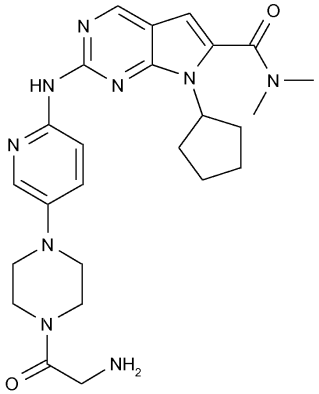
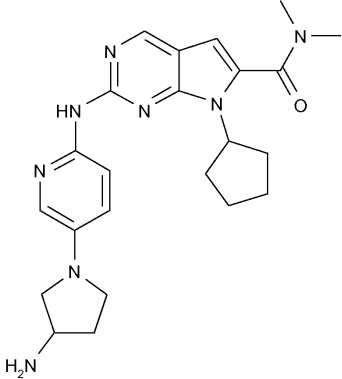
[1018]

	9
	10

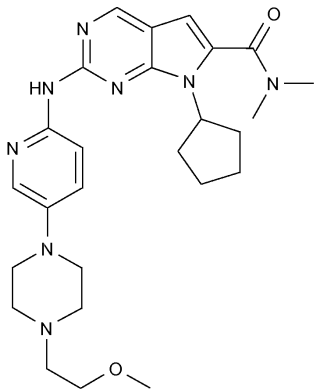
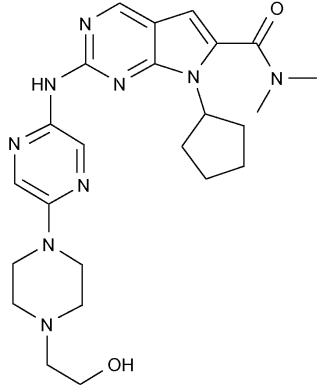
[1019]

	10A
	11

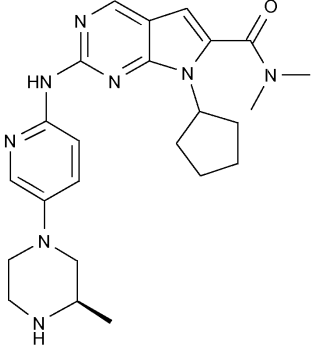
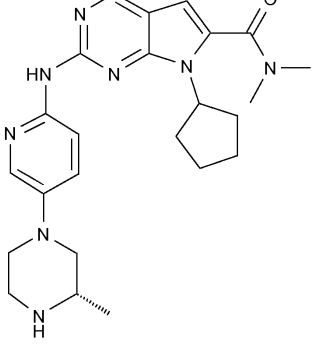
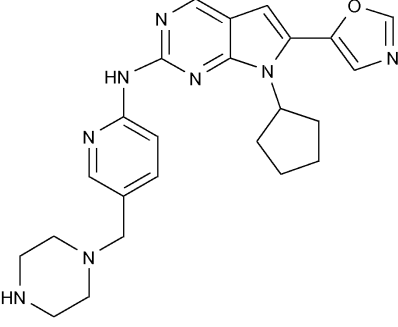
[1020]

	12
	13

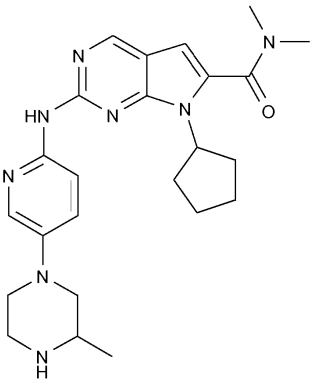
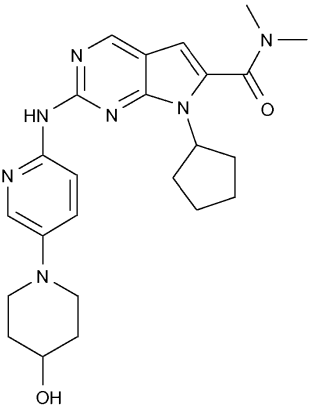
[1021]

	14
	15

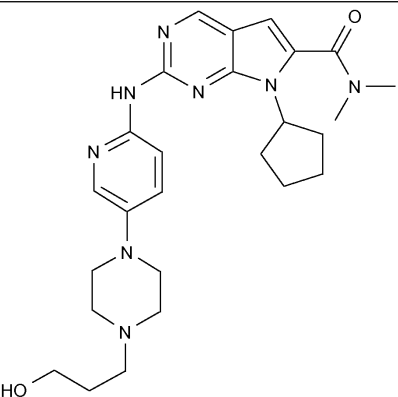
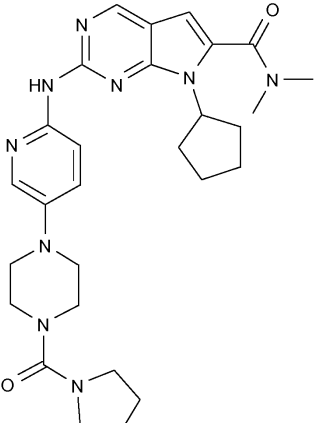
[1022]

	16
	17
	18

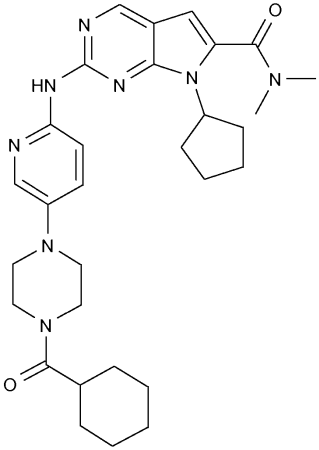
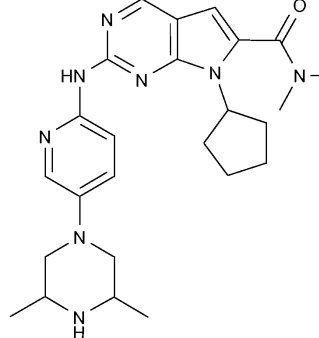
[1023]

	19
	20

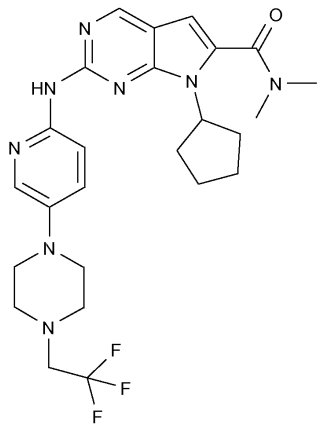
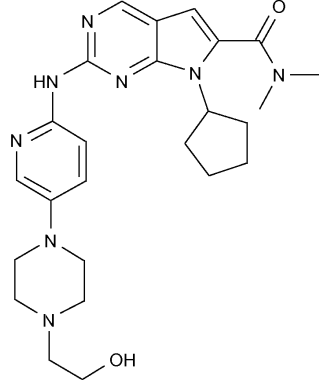
[1024]

	21
	22

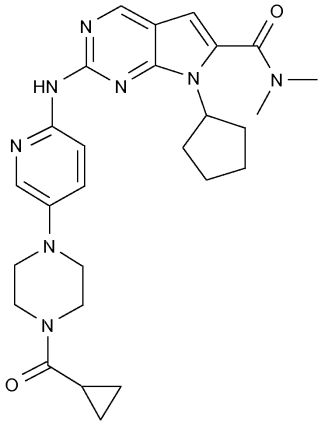
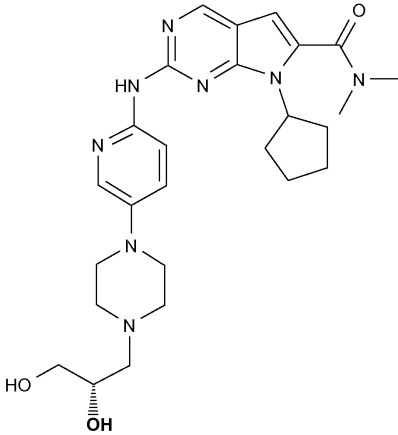
[1025]

	23
	24

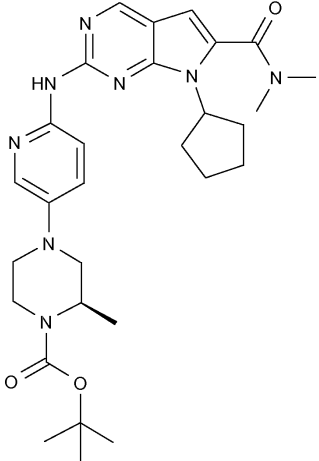
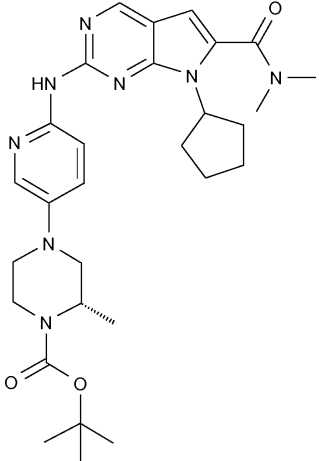
[1026]

	25
	26

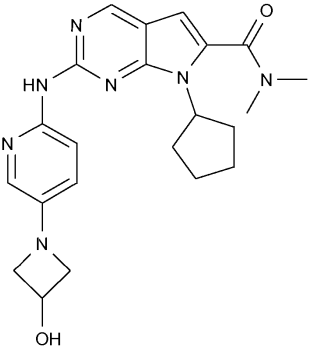
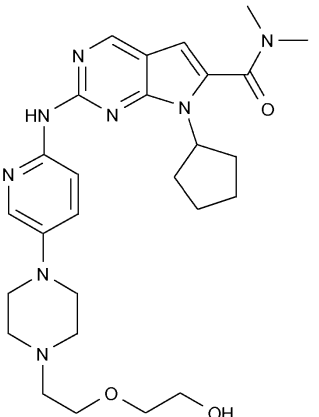
[1027]

	27
	29

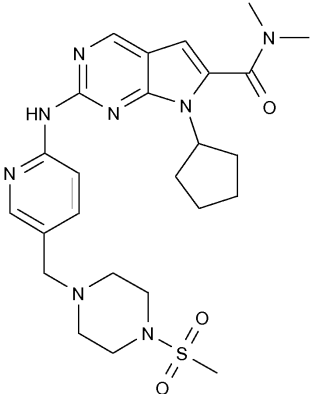
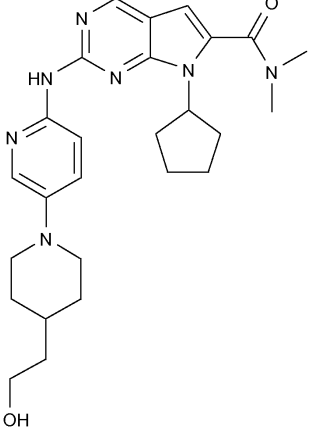
[1028]

	30
	31

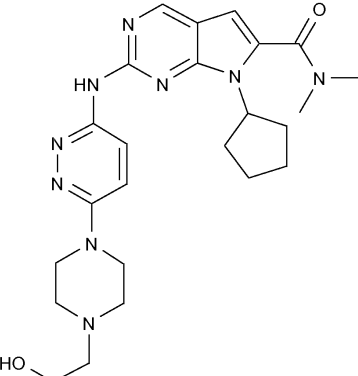
[1029]

	32
	33

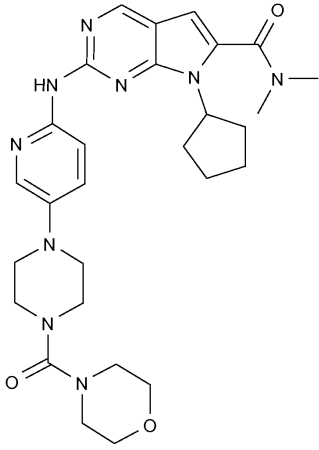
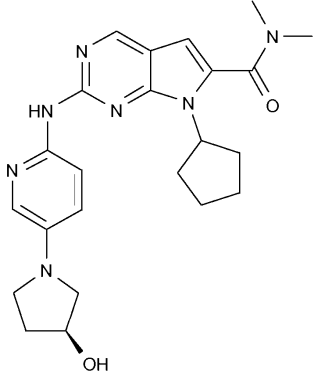
[1030]

	34
	35

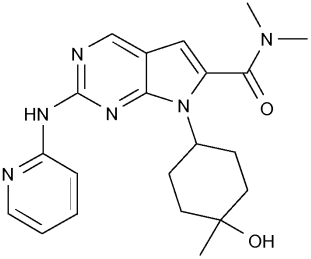
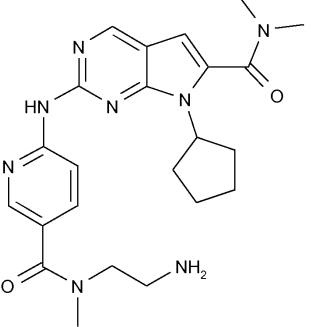
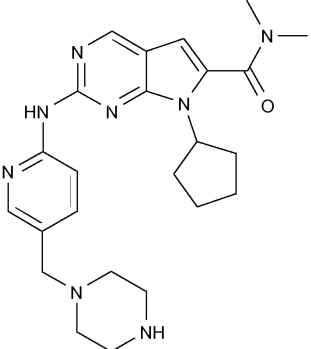
[1031]

	36
	37

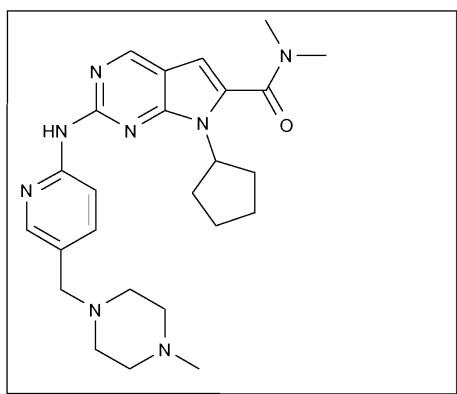
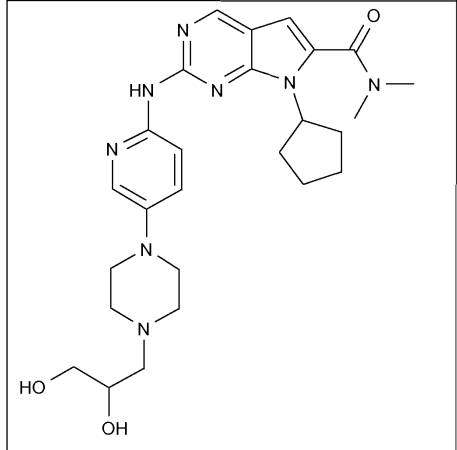
[1032]

	<p>38</p>
	<p>39</p>

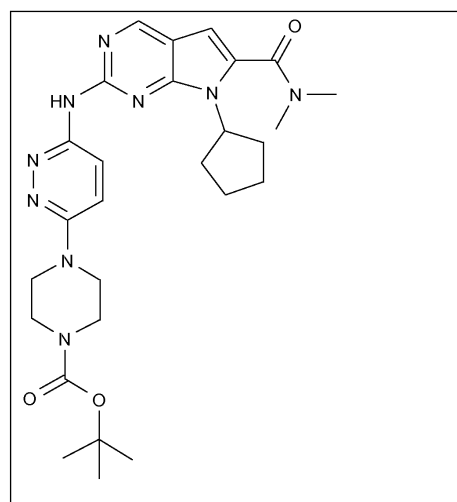
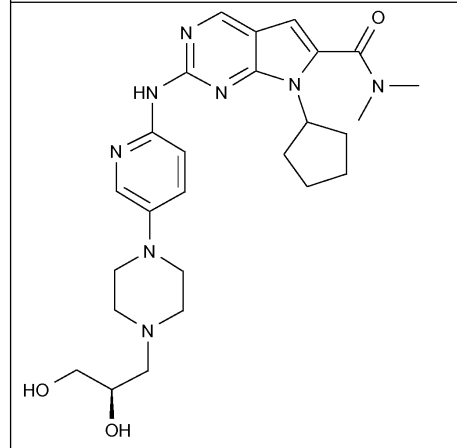
[1033]

	40
	41
	42

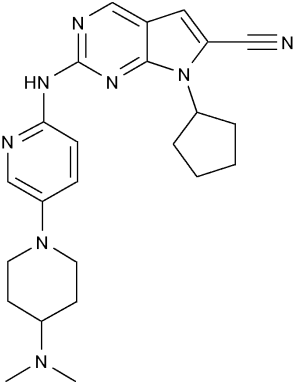
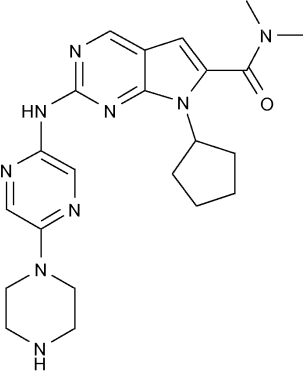
[1034]

	43
	44

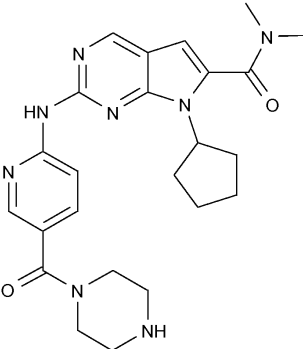
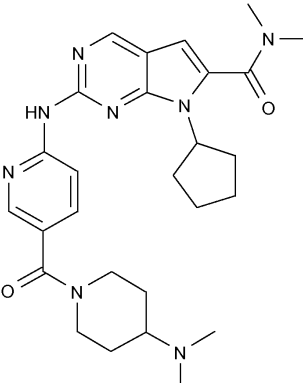
[1035]

	45
	46

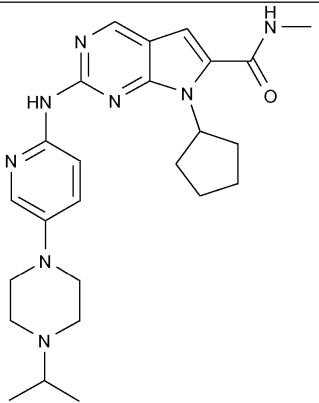
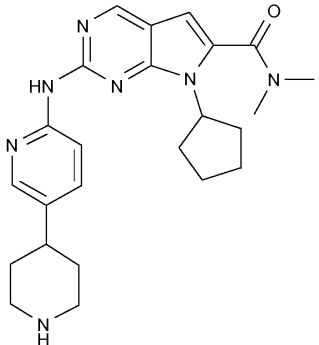
[1036]

	47
	48

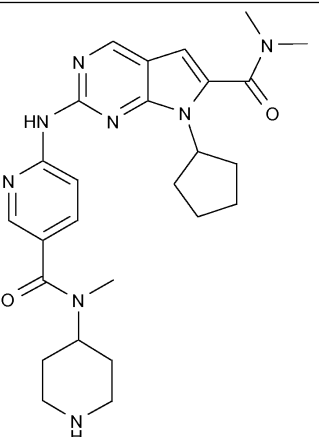
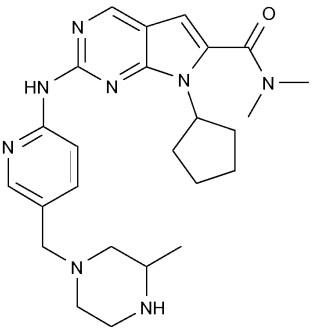
[1037]

	49
	50

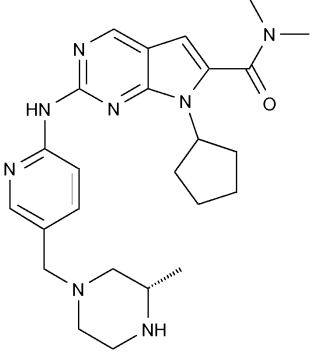
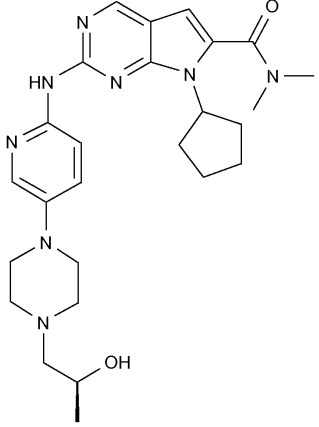
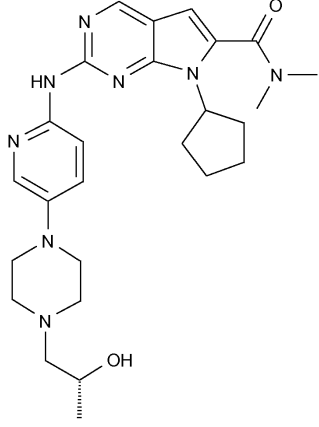
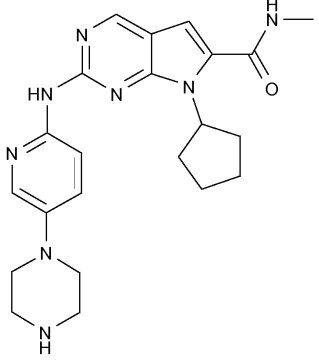
[1038]

	51
	52

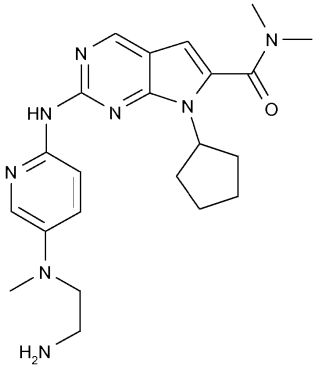
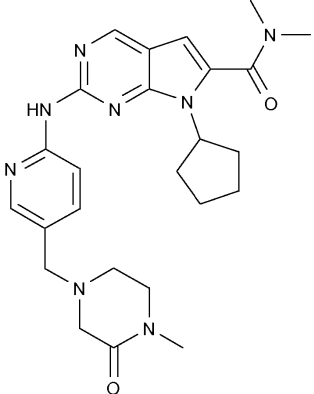
[1039]

	53
	54

[1040]

	55
	56
	57
	58

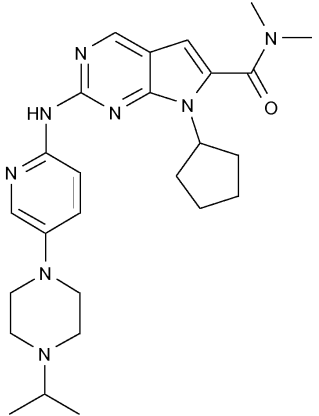
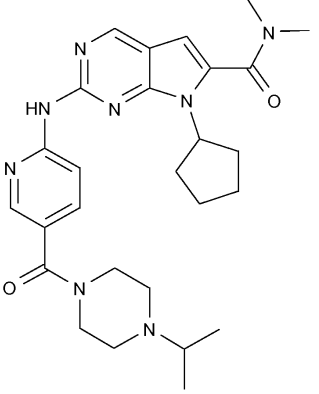
[1041]

	59
	60

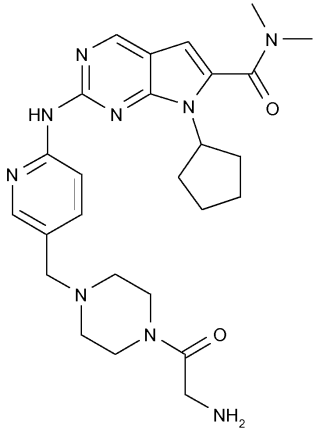
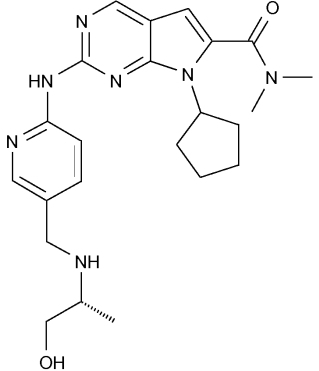
[1042]

	61
	62

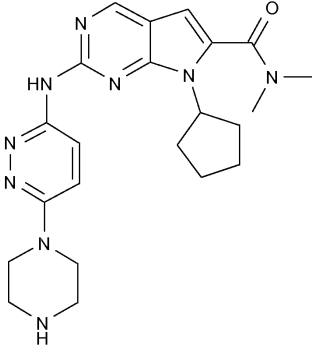
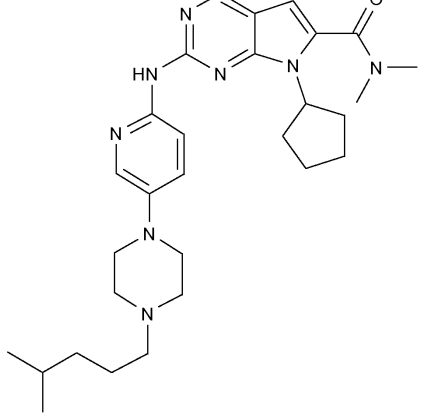
[1043]

	63
	64

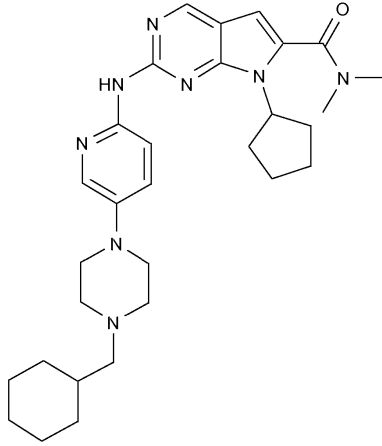
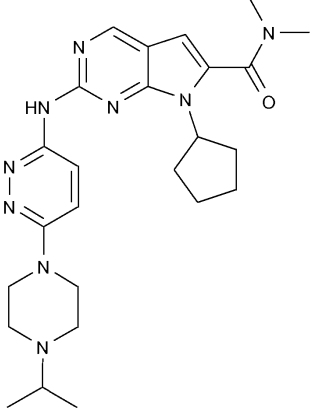
[1044]

	65
	66

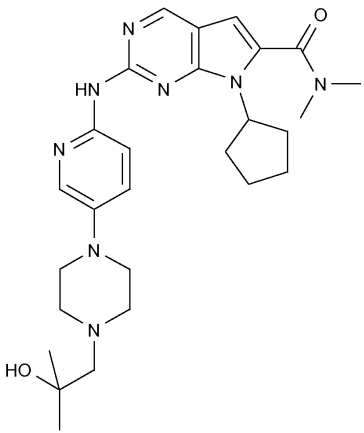
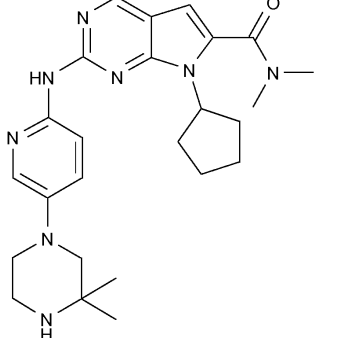
[1045]

	67
	68

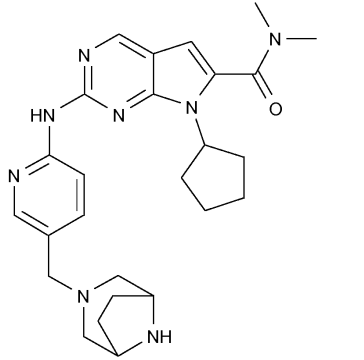
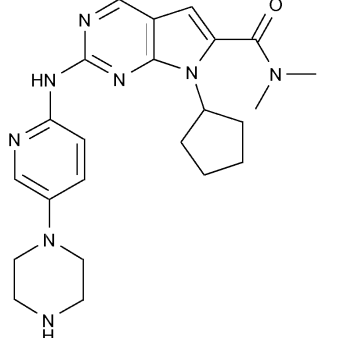
[1046]

	69
	70

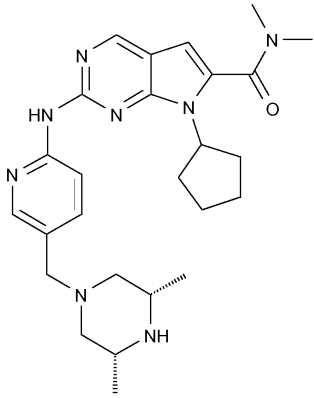
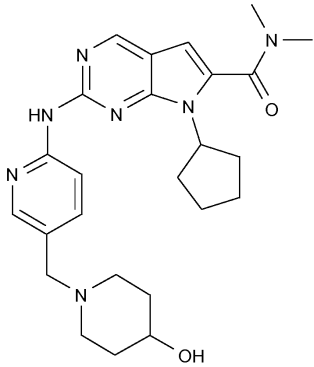
[1047]

	71
	72

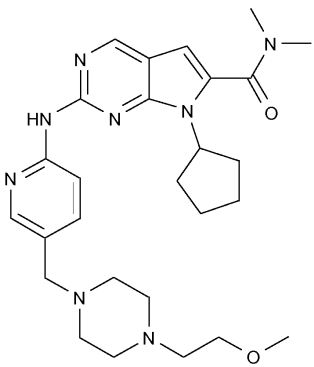
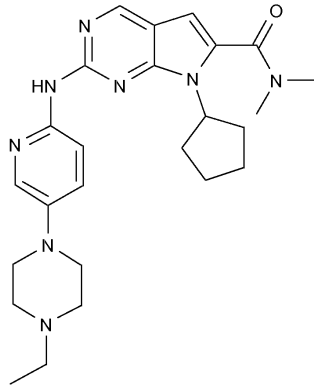
[1048]

	73
	74

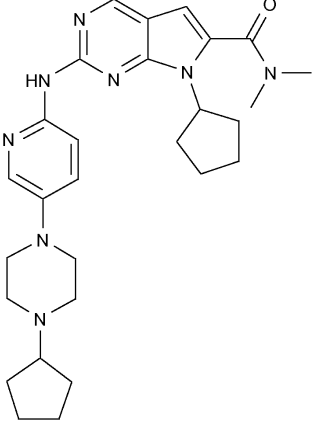
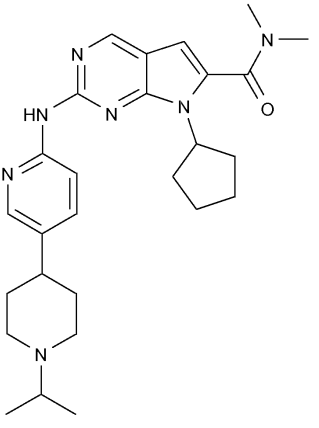
[1049]

	75
	76

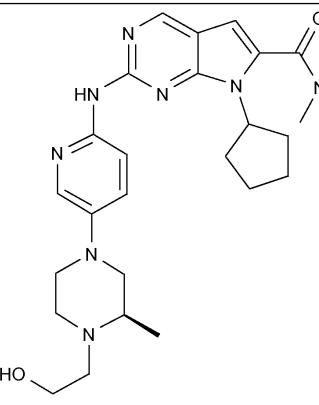
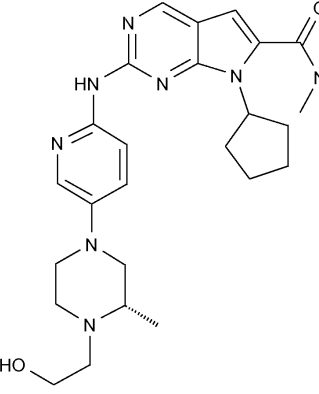
[1050]

	77
	78

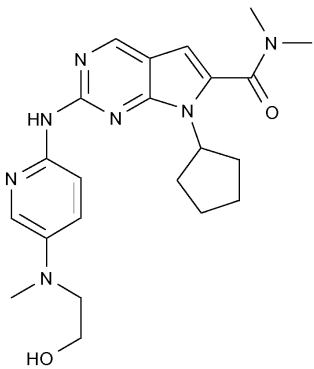
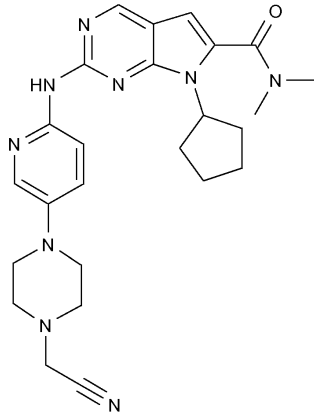
[1051]

	79
	80

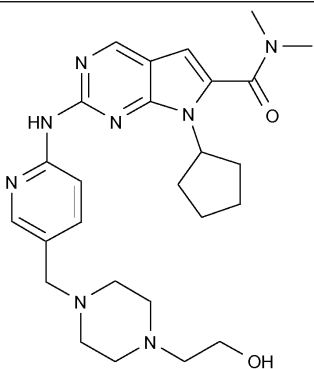
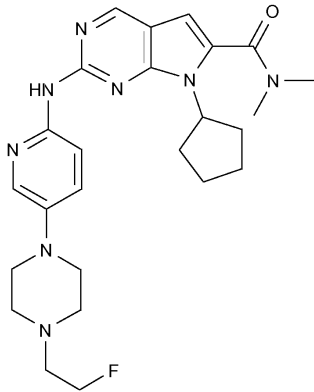
[1052]

	81
	82

[1053]

	83
	84

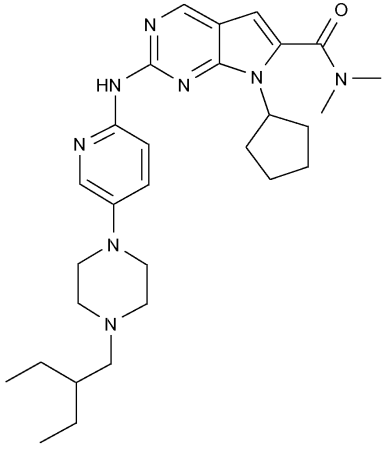
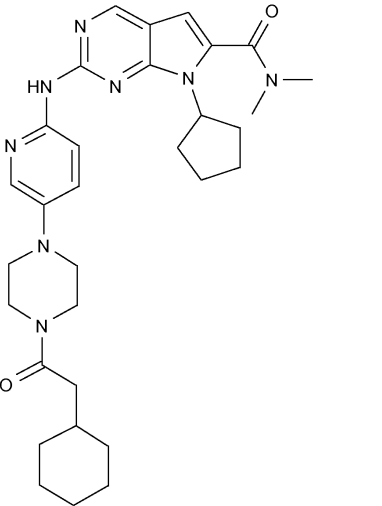
[1054]

	85
	86

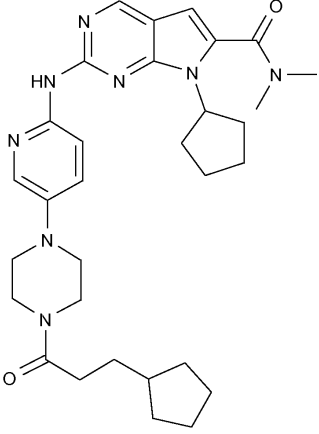
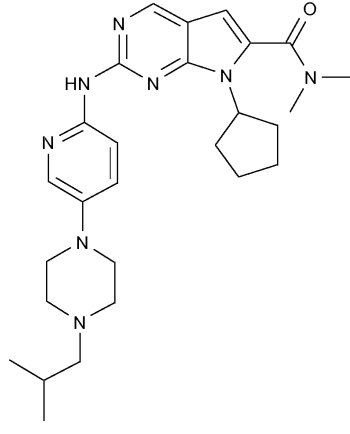
[1055]

	87
	88

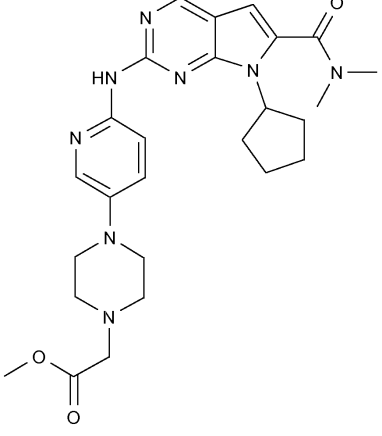
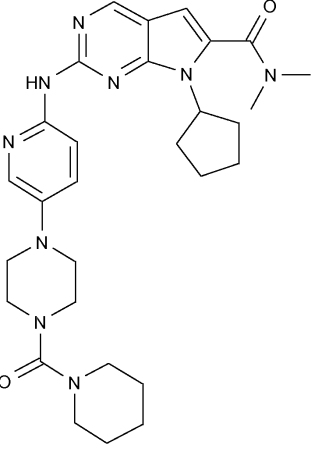
[1056]

	89
	90

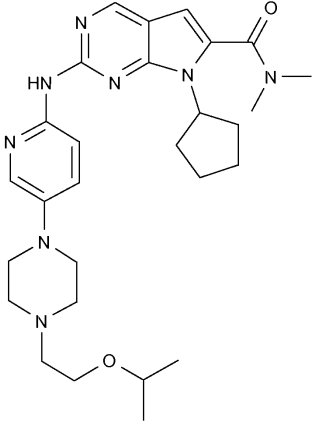
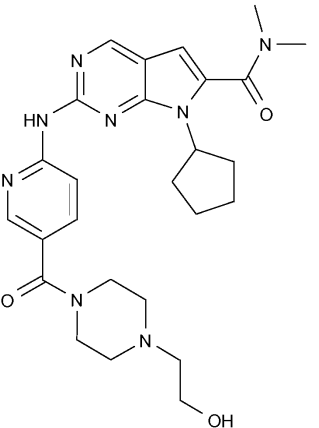
[1057]

	91
	92

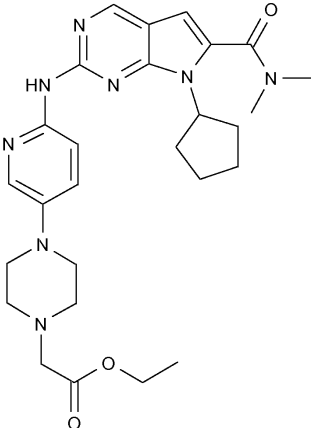
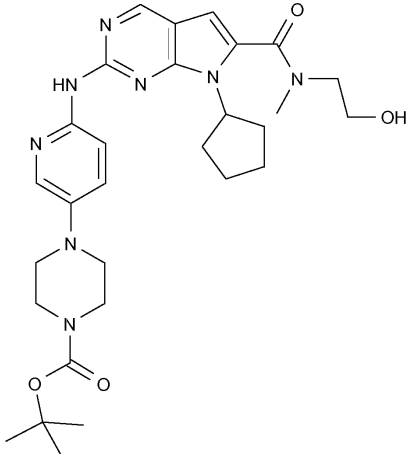
[1058]

	93
	94

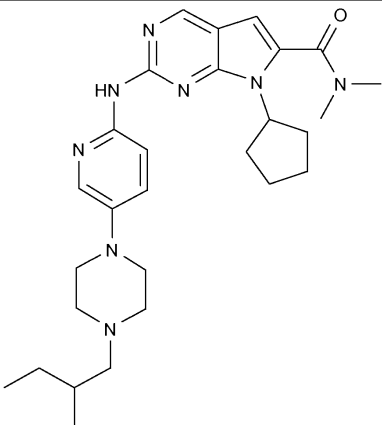
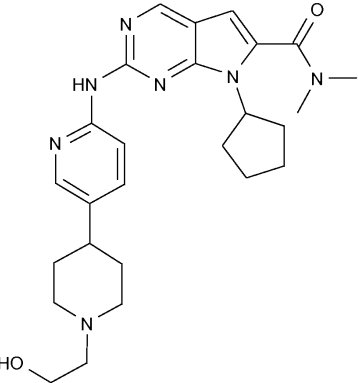
[1059]

	95
	96

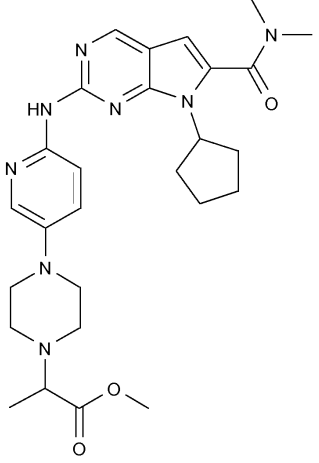
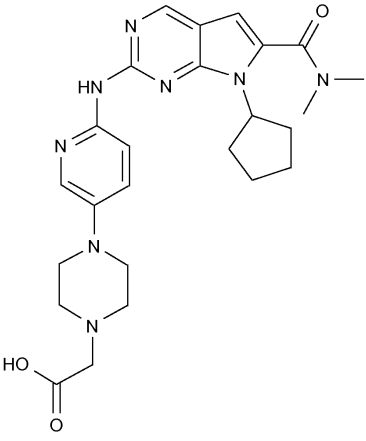
[1060]

	97
	98

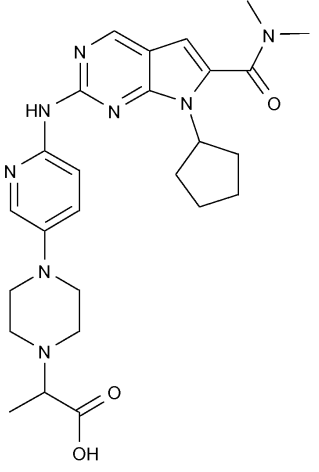
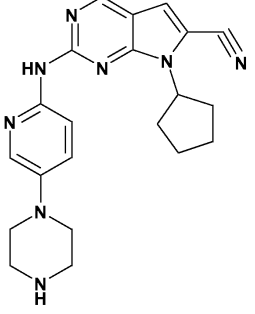
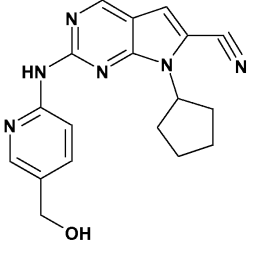
[1061]

	99
	100

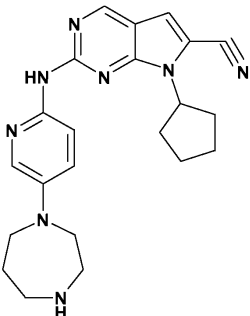
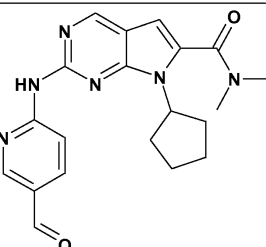
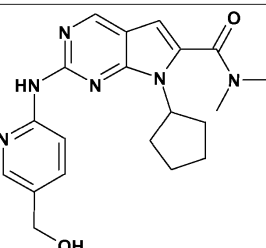
[1062]

	101
	102

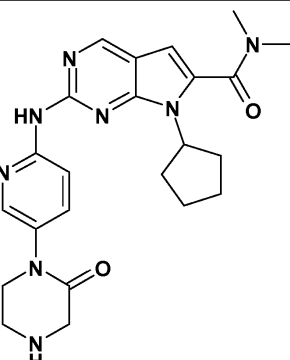
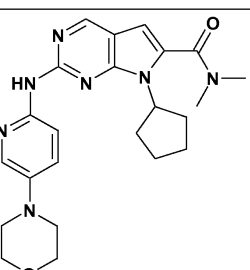
[1063]

	103
	104
	105

[1064]

	106
	107
	108

[1065]

	109
	110

[1066]

[1067]

생물학적 활성

[1068]

CDK4/시클린 D1 효소적 활성 검정

[1069]

CDK4/시클린 D1 키나제 활성 측정을 위해 384-웰 마이크로타이터 랜스(Lance) TR-FRET (시간 분해 - 형광 에너지 전달) 종점 검정을 이용하였다. 동일한 검정을 소분자 억제제의 IC₅₀ 측정을 위해 이용하였다. 일반적으로, 키나제 반응을 하기를 함유하는 반응 용액 중에서 30 μ l 부피로 수행하였다: 2 μ l 화합물 (20% DMSO 중), 검정

완충액 (50 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$, 2 mM $MnCl_2$, 1 mM DTT, 0.05% BSA, 0.02% 트윈-20) 중 18 μ l CDK4/시클린 D1, pRb152 및 ATP의 혼합물 10 μ l. 최종 반응 혼합물은 0.005 - 10 μ M의 다양한 농도를 갖는 화합물 (억제제), 2% DMSO, 0.3 nM CDK4/시클린 D1, 175 nM pRb152 및 3 μ M ATP (아머샴 파마시아(Amersham Pharmacia), 카탈로그 번호 27-2056-01)를 함유하였다. 모든 반응은 실온에서 60 분 동안 384-웰 백색 편평-바닥 옵티플레이트(OptiPlates, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 카탈로그 번호 6007290)에서 수행한 다음, 10 μ l의 120 mM EDTA의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 신호는 하기를 함유하는 40 μ l의 검출 용액의 첨가에 의해 포착하였다: 검출 완충액 (50 mM HEPES, pH 7.5, 30 mM EDTA, 0.1% 트리톤 x-100, 0.05% BSA), 70 ng/mL 항-포스포-pRb (S780) (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology), 카탈로그 번호 9307S), 1 nM 램스 Eu-W1024-토끼 항-IgG (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 AD0082) 및 20 nM 슈어라이트(SureLight™), 알로피코시아닌-스트렙타비딘 (퍼킨 엘머, 카탈로그 번호 CR130-100). 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후, 엔비전 멀티라벨(Evision Multilabel) 판독기 (퍼킨 엘머, 엔비전 2102-0010)에서 판독하였다. 주: $IC_{50} < 0.005$ nM 또는 $IC_{50} > 10$ μ M은 실제 IC_{50} 이 검출 범위의 밖에 있음을 나타낸다.

[1070] 효소적 활성 검정에 사용된 CDK4/시클린 D1 재조합 단백질은 Sf21 세포에서 pDEST10-CDK4 (N-말단 His₆) 및 pFastBacDual-GST-h시클린D1 바이러스를 공동 발현시킴으로써 제조되었다. 과다 발현된 단백질을 사이징 (Sizing) HPLC에 의해 80% 초과 순도로 Ni-NTA에 의해 정제하였다.

[1071] **CDK1/시클린 B 효소적 활성 검정**

[1072] CDK1/시클린 B 키나제 활성 측정을 위해 384-웰 마이크로타이터 IMAP-FP™ (몰레cula 디바이시스 트레이드 마크 테크놀로지(Molecular Devices Trade Mark Technology)) 종점 검정을 이용하였다. 동일한 검정을 소분자 억제제의 IC_{50} 측정에 이용하였다. 일반적으로, 키나제 반응을 2 μ l 화합물 (20% DMSO 중), 1x 반응 완충액 (몰레cula 디바이시스, 카탈로그 번호 R8139) 중 8 μ l CDK1/시클린 B, 1 mM DTT가 새로 첨가된 1x 반응 완충액 중 탐라(Tamra) 히스톤-H1 펩티드 (몰레cula 디바이시스, 카탈로그 번호 R7384) 및 ATP (아머샴 파마시아, 카탈로그 번호 27-2056-01)의 10 μ l 기질 혼합물로 이루어진 반응 용액 중에서 20 μ l 부피로 수행하였다. 최종 반응 혼합물은 0.005 - 10 μ M의 다양한 농도를 갖는 화합물 (억제제), 2% DMSO, 0.25 nM CDK1/시클린 B, 100 nM 탐라 히스톤-H1 펩티드 및 20 μ M ATP를 함유하였다.

[1073] 모든 반응은 실온에서 120 분 동안 흑색 384-웰 편평-바닥 코스타(Costar) 플레이트 (코닝(Corning), 카탈로그 번호 3710)에서 수행한 다음, 60 μ l의 400배 희석된 1x 프로그래시브 결합 완충액 A (몰레cula 디바이시스, 카탈로그 번호 R8139)의 첨가에 의해 퀀칭시켰다. 형광 편광 신호는 실온에서 2 시간 동안 인큐베이션한 후, 엔비전 멀티라벨 판독기 (퍼킨 엘머, 엔비전 2102-0010)에서 판독하였다. 주: $IC_{50} < 0.005$ nM 또는 $IC_{50} > 10$ μ M은 실제 IC_{50} 이 검출 범위의 밖에 있음을 나타낸다.

[1074] **CDK2/시클린 효소적 활성 검정**

[1075] 검정은 0.25 nM CDK1/시클린 B를 0.3 nM CDK2/시클린 A로 교체한 것을 제외하고는 CDK1/시클린 B에 대한 것과 동일한 조건 하에 수행하였다. 검정 결과는 표 2에 요약하였다.

[1076] <표 2>

실시예 번호	CDK4 (μM)	CDK1 (μM)	CDK2 (μM)	MS (MH+)
1	*	>15	>15	351.1
74	***	>15	>15	435.3
78	***	>15	>15	463.3
86	**	>15	>15	481.3

[1077]

26	**	>15	>15	479.3
14	**	>15	>15	493.3
95	**	>15	>15	521.3
33	**	>15	>15	523.4
57	**	>15	>15	493.3
56	**	>15	>15	493.3
71	**	>15	>15	507.3

[1078]

21	***	>15	>15	493.3
44	**	>15	>15	509.3
46	**	>15	>15	509.3
29	**	15	>15	509.3
79	**	>15	>15	503.3
63	***	>15	>15	477.3
36	**	>15	>15	493.4

[1079]

101	*	>15	>15	521.4
103	**	>15	>15	507.3
69	**	>15	>15	531.4
92	***	>15	>15	491.3
99	**	>15	>15	505.3
90	**	>15	>15	519.4
68	***	>15	>15	519.4

[1080]

25	**	>15	>15	517.3
10	**	>15	>15	492.4
84	**	>15	>15	474.3
9	**	>15	>15	488.3
7	**	>15	>15	477.3
27	**	>15	>15	503.3
23	**	>15	>15	545.3

[1081]

90	**	>15	>15	559.4
91	**	>15	>15	559.4
12	**	>15	>15	492.3
88	***	>15	>15	520.5
22	**	>15	>15	532.3
94	**	>15	>15	546.3
38	**	>15	>15	548.3

[1082]

30	*	>15	>15	549.3
31	*	>15	>15	549.3
19	***	>15	>15	448.3
16	***	>15	>15	449.3
81	**	>15	>15	493.3
17	**	>15	>15	449.3
82	**	>15	>15	493.3

[1083]

72	**	>15	>15	463.3
24	**	>15	>15	463.3
4	**	>15	>15	449.2
	**	14	8	449.3
8				
13	**	>15	>15	435.3
39	**	>15	>15	436.3

[1084]

32	**	>15	>15	422.5
	**	>15	>15	423.4
59				
83	*	>15	>15	424.2
	**	12	14	436.3
10A				
34	*	>15	>15	527.4
42	**	>15	>15	449.3

[1085]

43	**	>15	>15	463.6
54	**	>15	>15	463.3
55	**	>15	>15	463.4
60	*	>15	>15	477.4
61	*	>15	>15	491.5
62	**	>15	>15	491.4
65	**	>15	>15	506.4

[1086]

73	**	>15	>15	475.6
75	**	>15	>15	477.2
76	**	>15	>15	464.4
77	**	>15	>15	507.5
85	**	>15	>15	493.4
	**	>15	>15	438.3
66	**	>15	>15	477.3

[1087]

3				
53	**	>15	>15	491.3
49	**	>15	>15	463.3
96	**	>15	>15	507.3
50	**	>15	>15	505.5
87	**	13	>15	478.3
	***	14.8	4.7	451.3

[1088]

41				
	***	>15	>15	477.3
6				
20	**	>15	>15	450.3
35	**	4.7	2.9	478.3
	**	>15	>15	434.3
52				
80	**	>15	>15	476.3

[1089]

100	**	>15	>15	478.3
	*	>15	20	536.3
45				
67	**	>15	>15	436.3
70	**	>15	>15	478.3
37	**	>15	>15	480.3
	*	>15	>15	436.3
48				

[1090]

15	*	>15	>15	480.6
	*	>15	>15	395.3
40				
	***	2.6	8.3	431.3
47				
58	**	>15	>15	421.2
51	**	>15	>15	463.4
11	***	1.3	3.5	431.2

[1091]

18	***	1.1	2.8	445.2
109	*	>15	>15	448.5
110	*	>15	>15	436.1

기호의 설명

0.1 초과 및 1.0 이하 = *

0.01 초과 및 0.1 이하 = **

0.001 초과 및 0.01 이하 = ***

[1092]