



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월10일

(11) 등록번호 10-1937495

(24) 등록일자 2019년01월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7004970
 (22) 출원일자(국제) 2011년07월27일
 심사청구일자 2016년07월27일
 (85) 번역문제출일자 2013년02월27일
 (65) 공개번호 10-2013-0132406
 (43) 공개일자 2013년12월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/045609
 (87) 국제공개번호 WO 2012/015972
 국제공개일자 2012년02월02일
 (30) 우선권주장
 61/368,570 2010년07월28일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20070203161 A1*
 WO2008118822 A1*
 KR1020110111496 A
 KR101762967 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 리겔 파마슈티칼스, 인크.
 미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 베테란스
 불러바드 1180 (우:94080)
 (72) 발명자
 리, 후이
 미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 애머시스트
 드라이브 2576
 헤크로트, 티로, 제이.
 미국 94116 캘리포니아주 샌 프란시스코 일레븐쓰
 애비뉴 1918
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 JAK 경로의 억제를 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 그를 함유하는 조성물, 및 JAK 경로의 조절 또는 JAK 키나제, 특히 JAK2 및 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태의 치료에서의 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법을 개시한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 방법을 개시한다.

(72) 발명자

첸, 얀

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 알바코어 레인 178

맥무르트리, 다렌, 존

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 카타마란 스트리트 #3 677

테일러, 바네사

미국 94121 캘리포니아주 샌 프란시스코 투엔티나인쓰 애비뉴 564

싱, 라진더

미국 94002 캘리포니아주 벨몬트 힐만 애비뉴 1832

딩, 팽위

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 에이퍼티. #3620 보운티 드라이브 736

옌, 로즈

미국 94110 캘리포니아주 샌 프란시스코 슛웰 스트리트 1156

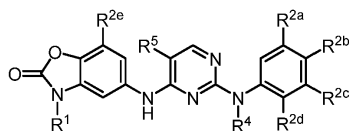
명세서

청구범위

청구항 1

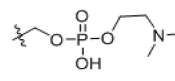
하기 화학식 IA 또는 하기 화학식 IC를 갖는 화합물, 또는 그의 염.

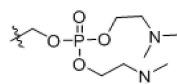
<화학식 IA>



상기 식에서,

R^1 은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 R^{50} 이고;

각각의 R^{50} 은 $-C(R^9)_2-A-R^{10}$ 이고, 여기서 A는 O이고; 각각의 R^9 는 H이고; R^{10} 은 $-P(O)(OR^{11})_2$,  또는

 이고; 각각의 R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 R^a , 또는 Li^+ , K^+ , $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ , NH_4^+ , $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$, $[Ba^{2+}]_{0.5}$, Ba^{2+} , Bi^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} , Sr^{2+} 및 Zn^{2+} 로부터 선택된 1가 또는 2가 양이온 기이고;

R^{2a-2d} 는 하기 (a) 내지 (g) 중 하나로부터 선택되고:

(a) R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-C_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 F임;

(b) R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 H 또는 F임;

(c) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 H 또는 F이고; R^{2d} 가 F임;

(d) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 F임;

(e) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 F이고; R^{2d} 가 H 또는 F임;

(f) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 CH_3 이고; R^{2d} 가 H임; 및

(g) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 F이고; R^{2d} 가 F임;

R^{2e} 는 H, R^c , R^b , 또는 1개, 2개 또는 3개의 동일하거나 상이한 R^a 또는 R^b 로 치환된 R^e 이고;

각각의 R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 중수소, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 R^b 는 각 경우에 독립적으로 $-N(R^c)_2$, 할로, 또는 $-CO_2R^a$ 이고;

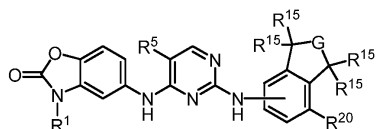
각각의 R^c 는 각 경우에 독립적으로 R^a 이고;

각각의 R^6 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 또는 4-11원 헤테로알리시클릴알킬이고;

R^4 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

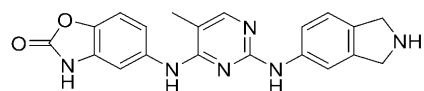
R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, 니트로, $-CO_2R^a$, 또는 중수소, OH, 피페리딘, 피롤리딘, 메틸피페라진 또는 $-N(R^a)_2$ 로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

<화학식 IC>



상기 식에서,

R^1 은 H 또는 R^{50} 이고; R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, 니트로, 또는 $-CO_2R^a$ 이고; R^{20} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{15} 는 함께 옥소이고; G는 O 또는 NH이되, 단, 하기 화합물이 아니다.



청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 IC를 갖는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^5 가 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 CH_3 이고; R^{2c} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 F인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 F인 화합물.

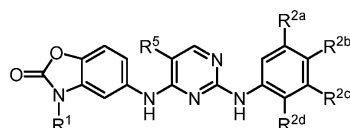
청구항 6

제1항에 있어서, R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2c} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 F인 화합물.

청구항 7

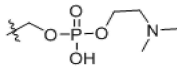
하기 화학식 IB를 갖는 화합물 또는 그의 염.

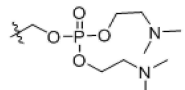
<화학식 IB>



상기 식에서,

R^1 은 H 또는 R^{50} 이고;

각각의 R^{50} 은 $-C(R^9)_2-A-R^{10}$ 이고, 여기서 A는 O이고; 각각의 R^9 는 H이고; R^{10} 은 $-P(O)(OR^{11})_2$,  또는

 이고; 각각의 R^{11} 은 각 경우에 독립적으로 R^a , 또는 Li^+ , K^+ , $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ , NH_4^+ , $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$, $[Ba^{2+}]_{0.5}$, Ba^{2+} , Bi^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} , Sr^{2+} 및 Zn^{2+} 로부터 선택된 1가 또는 2가 양이온 기이고;

각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, C_{1-2} 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ 알킬, $-N(C_{1-2}알킬)_2$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니고;

R^5 는 H, 할로, C_{1-6} 알킬, 중수소 또는 할로로 치환된 C_{1-6} 알킬, 니트로, 또는 $-CO_2R^a$ 이고; 여기서 R^a 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이며; 각각의 R^c 는 독립적으로 H, C_{3-6} 시클로알킬 또는 페닐이되;

단, 하기 화합물이 아니다.

5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;

5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;

(5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로젠 포스페이트;

5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민;

5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민;

N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민; 및
N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-yl)-2,4-피리미딘디아민.

청구항 8

제7항에 있어서, R^5 가 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬인 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, R^5 가 F, CH_3 , CD_3 또는 CF_3 인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R^5 가 CH_3 인 화합물.

청구항 11

제7항에 있어서, R^{2a} 가 C_{1-2} 알킬 또는 $-OC_{1-2}$ 알킬인 화합물.

청구항 12

제7항에 있어서, R^{2b} 가 C_{1-2} 알킬, 할로 또는 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 인 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, R^{2b} 가 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 인 화합물.

청구항 14

제7항에 있어서, R^{2c} 가 C_{1-2} 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 인 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서, R^{2c} 가 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 인 화합물.

청구항 16

제7항에 있어서, R^{2d} 가 H인 화합물.

청구항 17

제7항에 있어서,

I-129: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤질 알콜 트리플루오로아세테이트 염;

I-142: N2-(3,5-디메틸-4-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

I-147: N2-(3,4-디메틸-5-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

I-154: N2-(4-플루오로-3-히드록시메틸-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

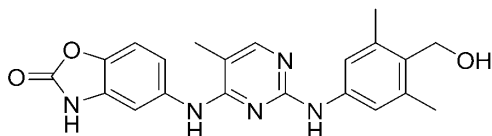
I-225: 5-(2-(4-(히드록시메틸)-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온; 또는

I-230: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤질 알콜

로부터 선택되는 화합물.

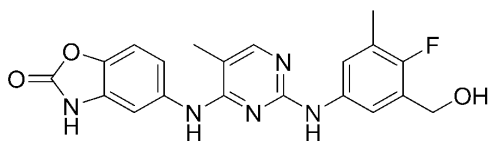
청구항 18

제7항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물 또는 그의 염.



청구항 19

제7항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



청구항 20

I-29: 5-[2-(2-플루오로-3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-50: 5-[2-(2-플루오로-3,4-디메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;

I-51: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3,4-디메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-67: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;

I-68: 5-[2-(4-에틸-2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-71: 5-(5-클로로-2-(4-에틸-2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-101: 5-(2-(3,4-디메톡시-2-플루오로페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;

II-8: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-6-일)-2,4-피리미딘디아민;

II-9: N2-(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

II-10: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

II-11: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-6-일)-2,4-피리미딘디아민;

II-12: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-7-메틸이소벤조푸란-4-일)-2,4-피리미딘디아민; 또는

II-13: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-4-메틸이소벤조푸란-6-일)-2,4-피리미딘디아민

인 화합물.

청구항 21

I-1: 5-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-메틸벤조니트릴 포르메이트 염;

I-2: 4-(4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염;

I-3: 3-(4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염;

I-4: 5-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

- I-5: 5-(5-클로로-2-(3,4-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-6: 5-(5-클로로-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-7: 5-(5-클로로-2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-8: 5-(5-클로로-2-(3-클로로-5-플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-9: 5-(5-클로로-2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-10 : 5-(5-클로로-2-(3,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-11: 4-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염;
- I-12: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-13: 5-(2-(3,5-디플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-14: 5-(5-클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-15: 5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-16: 5-(5-브로모-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-17: 5-[2-(3-디메틸아미노-4-메틸-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-18: 5-[5-에티닐-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-19: 5-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-20: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-21: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-22: 5-(5-브로모-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-23: 5-(2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-24: 5-[2-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-25: 5-[2-(4-디메틸아미노-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-26: 5-[5-메틸-2-(메틸-페닐-아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-27: 5-[2-(4-브로모-2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-28: 5-[2-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-30:
- {4-[5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-아세트알데히드;

- I-31: 5-[2-(3-에티닐-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-32: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-33: 5-(5-클로로-2-(3-(디메틸아미노)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-34: 5-[2-(3-아미노-4-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-35: 5-[5-메틸-2-(3,5-디메틸-4-d₃-메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-36: 5-(5-클로로-2-(3,5-디메틸-4-d₃-메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-37: 5-(5-플루오로-2-(3,5-디메틸-4-d₃-메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-38: 5-(2-(3,5-디메틸-4-d₃-메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-39: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-페닐아미노-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-40: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-41: 5-(5-니트로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-42: 5-(5-니트로-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-43: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-44: 5-(2-(3-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-45: 5-(2-(3-(디메틸아미노)-4-메틸페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-46: 5-(5-메틸-2-(3,5-디메틸-4-d₃-메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-47: 5-(2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-48: 2-(2,4-디플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-49: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-5-카르복실산 트리플루오로아세테이트 염;
- I-52: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-53: 5-{2-[2-플루오로-3-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-페닐아미노]-5-메틸-피리미딘-4-일아미노}-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-54: 2-(4-카르바모일-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-55: 2-(3-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;

- I-56: 2-(3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-57: 2-(3-디메틸아미노-4-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-58: 2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-59: 2-(3-메톡시-4,5-디메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;
- I-60: 4-(5-니트로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염;
- I-61: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-62: 5-(2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-63: 5-[5-히드록시메틸-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온;
- I-64: 2,6-디메틸-4-[5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염;
- I-65: 5-[5-메틸-2-(3-비닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-66: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-69: 4-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2,6-디메틸벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염;
- I-70: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2,6-디메틸벤조니트릴;
- I-72: 2-플루오로-3-(5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염;
- I-73: 3-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염;
- I-74: 메틸 2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 트리플루오로아세테이트 염;
- I-75: 5-(2-(2-플루오로-4-메톡시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-76: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-77: 5-(2-(2-플루오로-3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-78: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-79: 5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-5-(히드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-80: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-(히드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

- I-81: 5-(5-(히드록시메틸)-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-82: 5-(2-(3-(디메틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-83: 5-(5-클로로-2-(3-(디메틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-84: 5-(2-(3-(디에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-85: 5-(2-(3-(에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-86: 5-(5-클로로-2-(3-(디에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-87: 5-(5-클로로-2-(3-(에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-88: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-(벤조[d][1,3]디옥솔-6-일)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-89: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((디메틸아미노)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;
- I-90: 7-((디에틸아미노)메틸)-5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;
- I-91: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-92: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피페리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-93: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-94: tert-부틸 4-((5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-7-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트;
- I-95: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피페라진-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;
- I-96: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((E)-3-클로로프로프-1-에닐)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-97: 5-(5-((디에틸아미노)메틸)-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;
- I-98: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((피롤리딘-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-99: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-100: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-102: 5-(2-(2-플루오로-3,4-d₆-디메톡시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-103: 5-(2-(3-에톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;

- I-104: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;
- I-107: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 벤젠술폰산 염;
- I-108: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 벤젠술폰산 염;
- I-109: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 트리플루오로아세테이트 염;
- I-110: 5-(5-플루오로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-111: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 트리플루오로아세테이트 염;
- I-112: 7-플루오로-5-(5-플루오로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-115: 이나트륨 (5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트;
- I-116: 5-(2-(4-플루오로-3-히드록시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-117: 5-(2-(3-히드록시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-119: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-120: 5-(2-(3-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-121: 5-(5-플루오로-2-(3-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-122: 5-(2-(2-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-123: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-124: 5-(2-(4-클로로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-125: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-126: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-127: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-128: 에틸 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤조에이트;
- I-131: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 벤젠술폰산 염;
- I-132: 5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-

2,4-피리미딘디아민 트리스 염;

I-133: N4-{3-[2-(N,N-디메틸아미노)에톡시]포스포닐옥시메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일}-5-메틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민;

I-134: N4-{3-비스[2-(N,N-디메틸아미노)에톡시]포스포닐옥시메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일}-5-메틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민;

I-135: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 파
모산 염;

I-138: N2-(3,5-디메틸-4-메톡시카르보닐)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리
미딘디아민;

I-139: N2-에틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민;

I-140: N2-(4-카르복시-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민;

I-141: N2-(4-벤질옥시카르보닐-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피
리미딘디아민;

I-142: N2-(3,5-디메틸-4-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미
딘디아민;

I-143: N2-(3,5-디메틸-4-메톡시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민;

I-144: N2-(3,4-디메틸-5-메톡시카르보닐)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리
미딘디아민;

I-145: N2-(3-카르복시-4,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민;

I-146: N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민 벤젠술폰산 염;

I-147: N2-(3,4-디메틸-5-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미
딘디아민;

I-148: N2-(4-n-부틸-3-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

I-149: N2-(4-브로모-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘
디아민;

I-150: N2-(4-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-
피리미딘디아민;

I-152: N2-(3-카르복시-4-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;

I-153: N2-(4-플루오로-3-메톡시카르보닐-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-
2,4-피리미딘디아민;

I-154: N2-(4-플루오로-3-히드록시메틸-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-
피리미딘디아민;

I-155: N2-(3-카르복시-4-플루오로-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리
미딘디아민;

I-157: 5-(2-(4-아세틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

I-158: 5-(2-(4-(1-(시클로프로필아미노)에틸)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-

2(3H)-온 포르메이트 염;

I-159: N-시클로부틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염;

I-160: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-프로필벤즈아미드 포르메이트 염;

I-161: N-시클로프로필-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염;

I-162: N-에틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염;

I-163: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-이소프로필벤즈아미드 포르메이트 염;

I-164: N-시클로부틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤즈아미드 포르메이트 염;

I-165: N-시클로프로필-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 포르메이트 염;

I-166: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-페닐-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 포르메이트 염;

I-167: 5-(2-(4-메틸-3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-168: 5-(2-(4-플루오로-3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-169: 5-(2-(3-플루오로-5-모르폴리노페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;

I-170: 5-(2-(3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;

I-171: 3-(5-플루오로-4-(7-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤젠술포나미드 트리플루오로아세테이트 염;

I-172: 5-(2-(3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-173: 5-(2-(4-플루오로-3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-174: 3-(5-플루오로-4-(7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤젠술포나미드 트리플루오로아세테이트 염;

I-175: 5-(5-플루오로-2-(3-d₃-메톡시-5-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-176: 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-177: 5-(2-(3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-178: 5-(2-(4-메톡시-3-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-179: 5-(2-(3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

트리플루오로아세테이트 염;

I-180: 5-(2-(4-메톡시-3-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-181: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-182: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-183: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-184: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-185: 5-(2-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-186: 5-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)-3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염;

I-187: 5-(2-(3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-188: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-189: 5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-190: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-191: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-192: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-193: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-194: 5-(2-(3,5-디메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-195: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-196: 5-(2-(4-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

I-197: 5-(2-(3-(디플루오로메틸)-4-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

I-198: 5-(2-(3-(디플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-199: 5-(2-(3-(플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

I-200: 5-(2-(4-이소프로필페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

- I-201: 5-(2-(4-tert-부틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-202: 5-(2-(p-톨릴아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;
- I-203: 5-(2-(4-메틸-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-204: 5-(2-(4-메틸-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-205: 5-(2-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-206: 5-(2-(4-플루오로-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-207: 5-(2-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-208: 5-(2-(4-메톡시-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-209: 5-(2-(4-메톡시-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;
- I-210: 5-플루오로-N2-[3-(1-히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸)]페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-211: 5-플루오로-N2-(3-메톡시-5-트리플루오로메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-212: 5-플루오로-N2-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-213: N2-[3-(시클로프로필아미노카르보닐메톡시)-4-메톡시]페닐-5-플루오로-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-214: 5-플루오로-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-215: N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-플루오로-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민;
- I-218: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-에틸렌옥시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-219: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-이소프로폭시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-220: 5-(2-(4-(아미노메틸)페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-221: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-222: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-223: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-224: 5-(2-(3-트리듀테로메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온;
- I-226: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디-tert-부틸 포스페이트;
- I-227: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 tert-부틸 히드록젠 포스페이트;

I-228: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로겐 포스페이트;

I-229: 이나트륨 (5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트; 또는

I-231: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤조산

인 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, I-142: N2-(3,5-디메틸-4-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민인 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, I-147: N2-(3,4-디메틸-5-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민인 화합물.

청구항 24

제21항에 있어서, I-154: N2-(4-플루오로-3-히드록시메틸-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민인 화합물.

청구항 25

II-1: 5-(5-플루오로-2-(1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

II-2: 5-(5-플루오로-2-(7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디포르메이트 염;

II-3: 5-(5-플루오로-2-(7-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디포르메이트 염;

II-4: (Z)-5-(5-플루오로-2-(2-메틸-1-옥소-1,2,3,6-테트라히드로벤조[c]아조신-9-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

II-5: 5-(5-플루오로-2-(5-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

II-6: 5-(2-(나프탈렌-2-일아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

II-7: 2-(나프탈렌-2-일아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염;

II-23: 5-(5-플루오로-2-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

II-24: 5-(5-플루오로-2-(2-메틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염;

II-25: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 포르메이트 염;

II-26: 6-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 트리플루오로아세테이트 염;

II-27: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-4,5-디히드로-

1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염; 또는

II-28: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-4,5-디히드로-1-메틸-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

인 화합물.

청구항 26

삭제

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, JAK 키나제의 시험관 내 활성을 억제하기 위한 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, T-세포 매개 자가면역 질환을 앓는 환자에서 상기 자가면역 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 화합물이 10 μ M 미만의 IC₅₀으로 Syk 키나제를 억제하는 화합물 또는 제약 조성물과 조합하여 또는 그에 보조적으로 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 이식 수용자에서 동종이식편 이식 거부를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 동종이식편 이식이 신장, 심장, 간 또는 폐 이식인 제약 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 화합물이 또 다른 면역억제제와 조합하여 또는 그에 보조적으로 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 제IV형 과민 반응을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 알레르기, 천식, 자가면역 질환, T 세포에 의해 매개된 자가면역 질환, 제II형 염증성 질환, 중추신경계 질환, 폐 질환, 지연형 제IV형 과민 반응, 혈액 악성종양, 비염, 부비동염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COLD), 만성 폐쇄성 기도 질환 (COAD), 소기도 폐쇄 또는 기관지염으로부터 선택된 JAK 키나제-매개 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 35

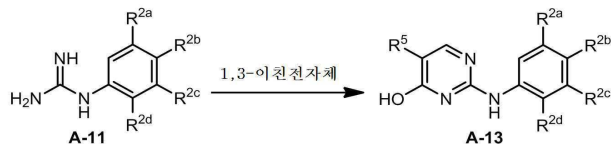
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 안구 건조 증후군, 포도막염, 알레르기성 결막염, 녹내장 또는 장미증의 안구 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 36

삭제

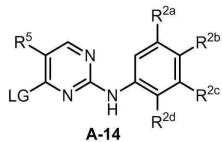
청구항 37

(i) 하기 화학식 A-11의 구아니딘을 1,3-이친전자체와 반응시켜 하기 화학식 A-13의 4-히드록시-피리미딘-2일-아민을 제조하는 단계;



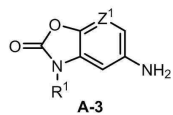
(ii) A-13을 하기 화학식 A-14의 4-이탈기-피리미딘-2일-아민으로 전환시키는 단계; 및

<화학식 A-14>



(iii) 4-이탈기-피리미딘-2일-아민 A-14를 하기 아릴 또는 헤테로아릴 아민 A-3과 반응시키는 단계

<화학식 A-3>



(상기 식에서,

Z^1 은 CR^2 이고, 여기서 R^2 는 제1항에서 R^{2a-c} 에 대해 정의된 바와 같고;

LG는 할로젠, 아릴 술포네이트, 알킬 술포네이트, 포스포네이트, 아지드 또는 $-S(O)_{0-2}R^E$ 임)

를 포함하는, 제1항에 정의된 화학식 IA의 화합물의 제조 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 1,3-이치전자체가 하기 화학식 A-12의 β -알데히드 에스테르인 방법.

<화학식 A-12>



발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 개시내용은 화합물, 및 JAK 경로의 조절에서의 그의 사용 방법, 하나 이상의 JAK 키나제의 억제에서의 그의 사용 방법, 및 JAK 경로의 조절 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태의 치료에서의 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

야누스 키나제 (또는 JAK)는 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2를 포함하는 세포질 단백질 티로신 키나제의 패밀리이다. 다수의 JAK 키나제가 특정한 시토카인 또는 신호전달 경로의 영향을 받을 수 있지만, 각각의 JAK 키나제는 특정 시토카인의 수용체에 대해 선택적이다. 연구에서는, JAK3이 다양한 시토카인 수용체의 공통적인 감마 체 (γ c)와 결합한다는 것을 시사한다. 특히, JAK3은 수용체에 선택적으로 결합하며, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21에 대한 시토카인 신호전달 경로의 일부이다. 키나제 JAK1은 특히 시토카인 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-21에 대한 수용체와 상호작용하는 반면, JAK2는 특히 IL-9 및 TNF- α 에 대한 수용체와 상호작용한다. 특정 시토카인이 그의 수용체에 결합하면 (예를 들어, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21), 수용체 올리고머화가 발생하고, 결합된 JAK 키나제의 세포질 꼬리가 근접하게 되어 JAK 키나제 상의 티로

신 잔기의 트랜스-인산화가 용이해진다. 이러한 트랜스-인산화는 JAK 키나제의 활성화를 일으킨다.

[0003] 인산화된 JAK 키나제는 다양한 신호 전달자 및 전사 활성화제 (STAT) 단백질에 결합한다. 이들 STAT 단백질은 티로신 잔기의 인산화에 의해 활성화된 DNA 결합 단백질이고, 신호전달 분자 및 전사 인자 둘 다로서 기능하며, 궁극적으로는 시토카인-반응성 유전자의 프로모터 내에 존재하는 특정 DNA 서열에 결합한다 (문헌 [Leonard et al., (2000), J. Allergy Clin. Immunol.105:877-888]). JAK/STAT의 신호전달은 수많은 비정상적 면역 반응, 예컨대 알레르기, 천식, 자가면역 질환, 예컨대 이식 (동종이식편) 거부, 류마티스 관절염, 근위축성 측삭 경화증 및 다발성 경화증의 매개에 관여할 뿐만 아니라, 고형 및 혈액 악성종양, 예컨대 백혈병 및 림프종에 관여한다. JAK/STAT 경로의 제약적 개입의 검토를 위해서는 문헌 [Frank, (1999), Mol. Med. 5:432:456 및 Seidel et al., (2000), Oncogene 19:2645-2656]을 참조한다.

[0004] 특히, JAK3은 다양한 생물학적 과정에 관여한다. 예를 들어, IL-4 및 IL-9에 의해 유도된 무린 비만 세포의 증식 및 생존은 JAK3- 및 감마 쉐-신호전달에 의존적인 것으로 나타났다 (문헌 [Suzuki et al., (2000), Blood 96:2172-2180]). IgE 수용체-매개 비만 세포 탈과립화 반응에서 결정적인 역할을 함으로써 (문헌 [Malaviya et al., (1999), Biochem. Biophys. Res. Commun. 257:807-813]), JAK3 키나제의 억제제는 아나필락시스를 비롯한 제I형 과민 반응을 예방하는 것으로 나타났다 (문헌 [Malaviya et al., (1999), J. Biol. Chem. 274:27028-27038]). JAK3 억제제는 또한 동종이식편 거부에 대해 면역 억제를 일으키는 것으로 나타났다 (문헌 [Kirken, (2001), Transpl. Proc. 33:3268-3270]). 키나제, 특히 JAK3 키나제는 또한 초기 단계 및 말기 단계의 류마티스 관절염 (문헌 [Muller-Ladner et al., (2000), J. Immunol. 164:3894-3901]); 가족성 근위축성 측삭 경화증 (문헌 [Trieu et al., (2000), Biochem Biophys. Res. Commun. 267:22-25]); 백혈병 (문헌 [Sudbeck et al., (1999), Clin. Cancer Res. 5:1569-1582]); 군상 식육종, T-세포 림프종의 형태 (문헌 [Nielsen et al., (1997), Prac. Natl. Acad. Sci. USA 94:6764-6769]); 및 비정상적 세포 성장 (문헌 [Yu et al., (1997), J. Immunol. 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), Immunity 10:105-115])과 관련된 메카니즘에 관여한다.

[0005] JAK3을 비롯한 JAK 키나제는 소아 암의 가장 흔한 형태인 급성 림프모구성 백혈병을 앓는 소아로부터의 1차 백혈병 세포에서 풍부하게 발현되고, 연구에 따르면 특정 세포에서의 STAT 활성화는 아폽토시스를 조절하는 신호와 상호관련된다 (문헌 [Demoulin et al., (1996), Mol. Cell. Biol. 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), Blood. 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), Clin. Exp. Immun. 109:185-193; 및 Nakamura et al., (1996), J. Biol. Chem. 271:19483-8]). 이들은 또한 림프구 분화, 기능 및 생존에 있어서 중요한 것으로 공지되어 있다. 특히, JAK3은 림프구, 대식세포 및 비만 세포의 기능에서 필수적인 역할을 한다. 이러한 JAK 키나제, 특히 JAK3의 중요성으로 인해, JAK 경로를 조절하는 화합물 (JAK3에 대해 선택적인 것 포함)은 림프구, 대식세포 또는 비만 세포의 기능과 관련된 질환 또는 상태의 치료에 유용할 수 있다 (문헌 [Kudlacz et al., (2004) Am. J. Transplant 4:51-57; Changelian (2003) Science 302:875-878]). JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 조절이 치료상 유용할 것으로 고려되는 상태는 백혈병, 림프종, 이식 거부 (예를 들어, 췌장섬 이식 거부), 골수 이식 적용 (예를 들어, 이식편-대-숙주 질환), 자가면역 질환 (예를 들어, 당뇨병) 및 염증 (예를 들어, 천식, 알레르기 반응)을 포함한다. JAK3의 억제가 유익할 수 있는 상태는 하기에 보다 상세히 논의된다.

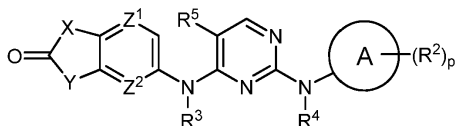
[0006] JAK 경로의 조절을 포함하는 치료가 유익할 것으로 고려되는 수많은 상태에 비추어 볼 때, JAK 경로를 조절하는 신규 화합물 및 이들 화합물의 사용 방법이 광범위한 환자에게 실질적인 치료 이점을 제공해야 한다는 것은 매우 명백하다. JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태의 치료에 사용하기 위한 신규 2,4-피리미딘디아민 화합물이 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0007] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물, 전구약물, 및 JAK 경로의 조절 또는 JAK 키나제, 특히 JAK2, JAK3 또는 이들 둘 다의 억제가 치료상 유용할 상태의 치료에서의 이들 화합물 및 그의 전구약물의 사용 방법에 관한 것이다.

[0008] 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 그의 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물이다:

[0009] <화학식 I>



[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] X 및 Y는 각각 독립적으로 O, S, S(O), SO₂ 또는 NR¹이고;

[0013] 각각의 R¹은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C(O)-C₁₋₆알킬, CO₂-C₁₋₆알킬 또는 R⁵⁰이고;

[0014] 각각의 R⁵⁰은 -C(R⁹)₂-A-R¹⁰이고, 여기서 A는 O 또는 S이고; 각각의 R⁹는 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 임의로 치환된 C₆₋₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₆아릴알킬이거나; 또는 다르게는, 2개의 R⁹는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬 기 또는 임의로 치환된 3-8원 헤테로알리시클릴을 형성하고; R¹⁰은 R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ 또는 -P(O)(N(R¹²)₂)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 R^a 또는 1가 양이온 기이거나; 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스페이트 기를 형성하거나, 또는 2개의 R¹¹은 함께 2가 양이온 기를 나타내고; 각각의 R¹²는 각 경우에 독립적으로 R^c 또는 -C₁₋₃알킬-N(R^c)₂이거나; 또는 각각 -P(O)(N(R¹²)₂)₂의 별개의 질소 상의 2개의 R¹²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰산 비스아미드 기를 형성하거나; 또는 기 -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂의 1개의 R¹²와 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰아미데이트 기를 형성하고;

[0015] 고리 A는 C₆₋₁₀아릴 또는 5-10원 헤테로아릴이고;

[0016] 각각의 R²는 각 경우에 독립적으로 H, R^e, R^b, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a, R^b 또는 둘 다로 치환된 R^e, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -OR^e, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -SR^e, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -C(O)R^e, R^e가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)R^e, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -S(O)₂R^e, R^e가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)-S(O)₂R^e, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ 또는 -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b이고;

[0017] 각각의 R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 중수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₄₋₁₁시클로알킬알킬, C₆₋₁₀아릴, C₇₋₁₆아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-16원 헤테로아릴알킬이고;

[0018] 각각의 R^b는 각 경우에 독립적으로 =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, 할로C₁₋₃알킬옥시, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, 할로, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-

$S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 또는 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ 이고;

[0019] 각각의 R^c 는 각 경우에 독립적으로 R^a 이거나, 또는 다르게는, 2개의 R^c 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 1개 이상의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^d 기로 임의로 치환된 3 내지 10-원 헤테로알리시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하고;

[0020] 각각의 R^d 는 $=O$, $-OR^a$, 할로 C_{1-3} 알킬옥시, C_{1-6} 알킬, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$ 할로알킬, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)C_{1-6}$ 할로알킬, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 또는 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 할로알킬이고; 2개의 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 3-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0021] 각각의 R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{4-11} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-16원 헤테로아릴알킬이고;

[0022] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0023] 각각의 m 은 1, 2 또는 3이고;

[0024] 각각의 n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0025] 2개의 R^2 기는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 및/또는 R^b 로 임의로 치환된 4-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0026] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 CH , CR^2 또는 N 이고;

[0027] R^3 은 H , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

[0028] R^4 는 H , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

[0029] R^5 는 H , 할로, $-CN$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 알킬닐, 히드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다.

[0030] 또 다른 실시양태는 JAK 키나제를 JAK 키나제의 활성을 억제하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK 키나제의 활성의 억제 방법이다. 한 실시양태에서, 접촉은 시험관 내에서 이루어지고, 또 다른 실시양태에서 접촉은 생체내에서 이루어진다.

[0031] 또 다른 실시양태는 T-세포 매개 자가면역 질환을 앓는 환자에게 상기 자가면역 질환을 치료하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, T-세포 매개 자가면역 질환의 치료 방법이다.

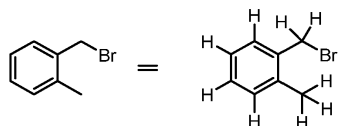
[0032] 또 다른 실시양태는 이식 수용자에게 동종이식편 이식 거부를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 이식 수용자에서의 동종이식편 이식 거부의 치료 방법이다. 상기 문맥에서의 투여는, 이식 기관을 이식 이전에 및/또는 이식 수용자에게 투여하는 것과 동시에

본원에 기재된 화합물 또는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

- [0033] 또 다른 실시양태는 대상체에게 제IV형 과민 반응을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 제IV형 과민 반응의 치료 방법이다.
- [0034] 또 다른 실시양태는 대상체에게 안구 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 안구 질환 또는 장애의 치료 방법이다.
- [0035] 또 다른 실시양태는 JAK3 키나제가 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드에 관련된 수용체를 발현하는 세포를 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK3 키나제가 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드의 억제 방법이다.
- [0036] 한 실시양태는 대상체에게 JAK 키나제-매개 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, JAK 키나제-매개 질환을 치료하는 방법이다.
- [0037] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 제제이다. 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 제약 제제를 사용하는 요법은 단독으로 적용될 수 있거나, 또는 다른 면역억제 요법과 조합하여 또는 그에 보조적으로 적용될 수 있다.
- [0038] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 포장 및 사용 지침서를 포함하는 키트이다.
- [0039] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물, 그의 전구약물 또는 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함하는 단위 투여 제제이다.
- [0040] 다른 실시양태는 JAK 키나제 매개 질환을 치료하거나 예방하는데 사용되는 다른 작용제에 대한 스크리닝을 위한 화합물의 사용 방법을 포함한다.
- [0041] 다른 실시양태는 본원에 기재된 화합물의 제조 방법을 포함한다.
- [0042] 이들 및 다른 실시양태에 대한 보다 상세한 설명이 하기 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

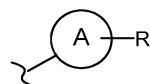
- [0043] 개괄
- [0044] 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 조성물, 및 JAK 경로의 조절 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태의 치료에서의 이들 화합물의 사용 방법을 포함한다. 제제, 스크리닝 작용제로서의 용도 및 기타 유용성이 또한 기재되어 있다.
- [0045] 용어
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이, 하기 단어 및 어구는 이들이 사용된 문맥에 달리 나타내어진 경우, 또는 이들이 다소 다르게 의미하는 것으로 특별히 규정되어 있는 경우를 제외하고는 하기 기재된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0047] 기호 "—"는 단일 결합을 의미하고, "="는 이중 결합을 의미하고, "≡"는 삼중 결합을 의미한다. 기호 " $\sim$ "는 상기 기호가 부착된 이중 결합의 말단 상의 어느 위치를 차지하고 있는 이중 결합 상의 기를 지칭하고; 즉, 이중결합의 기하구조가 E-인지 Z-인지 불분명하며, 두 이성질체 모두가 포함되는 것으로 의도된다. 기가 그의 모 화학식으로부터 제거된 것을 나타낼 때는, 그의 모 구조 화학식으로부터 상기 기를 분리시키기 위해 이론적으로 절단된 결합의 끝에 " $\sim$ " 기호를 사용할 것이다.
- [0048] 화학 구조를 묘사 또는 설명하는 경우에, 명백히 다르게 언급되지 않는 한, 모든 탄소는 4의 원자가를 따르는 수소 치환을 갖는 것으로 간주한다. 예를 들어, 하기 도식의 좌측 구조에는 9개의 수소가 내포되어 있다. 그 9개의 수소는 우측 구조에 나타나 있다. 문자식에서는 때때로, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 와 같이 구조 내의 특정 원자가 치환으로서 수소 또는 수소들을 갖는 것으로서 기재된다 (명백히 정의된 수소). 상기 언급된 서술적 기법이, 달리 복잡한 구조를 기재함에 있어서 간결성 및 단순성을 제공하기 위해 화학업계에서 통상적인 것임을 당업자는 이해할 것이다.



[0049]

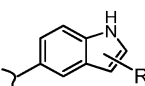
[0050]

본 출원에서, 일부 고리 구조는 통칭적으로 묘사되고, 문자로 기재될 것이다. 예를 들어, 하기 도식에서 고리 A가 페닐을 기재하기 위해 사용된 경우에, 고리 A 상에 최대 4개의 수소가 존재한다 (R이 H가 아닌 경우).

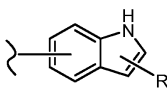
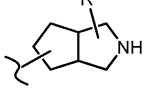
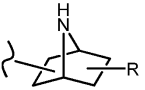


[0051]

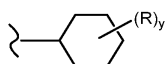
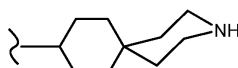
[0052]

기 R이, 예를 들어 기  에서와 같이 고리계 상에 "부유하는" 것으로 묘사되어 있는 경우에, 달리 정의되지 않는 한, 치환기 R은, 안정한 구조가 형성되는 한 "∼" 기호를 갖는 결합을 보유하는 원자를 제외하고는 융합 비시클릭 고리계의 임의의 원자 상에 존재할 수 있다. 도시된 예에서, R 기는 인돌릴 고리계의 5-원 또는 6-원 고리 내의 원자 상에 존재할 수 있다.

[0053]

예를 들어, 화학식  또는  또는  (상기 식에서, 2개의 기, 즉 R 및 모 구조에 대한 부착을 나타내는 결합이 존재함)에서와 같이 상기 나타낸 "부유하는" 기가 1개 초과로 존재하는 경우에; 달리 정의되지 않는 한, "부유하는" 기는 고리계의 임의의 원자 상에 존재할 수 있으며 (또한 고리계 상의 묘사된 수소, 내포된 수소 또는 명백히 정의된 수소를 각각 대체하는 것으로 가정함), 이러한 배열에 의해 화학적으로 안정한 화합물이 형성될 것이다.

[0054]

예를 들어, 화학식  (본 예에서, y는 1 초과일 수 있음)에서와 같이 기 R이 포화 탄소를 함유하는 고리계 상에 존재하는 것으로 나타나는 경우에 (동시에, 고리 상의 묘사된 수소, 내포된 수소 또는 명백히 정의된 수소를 각각 대체하는 것으로 가정함); 달리 정의되지 않는 한, 2개의 R은 동일한 탄소 상에 존재할 수 있다. 간단한 예는 R이 메틸 기인 경우이며; 도시된 고리의 탄소 ("환상" 탄소) 상에 같은자리 디메틸이 존재할 수 있다. 또 다른 예에서, 동일한 탄소 (상기 동일한 탄소 포함) 상의 2개의 R은 고리를 형성하여 스피로시클릭 고리 ("스피로시클릭" 기) 구조를 생성할 수 있다. 상기 예를 이용하여, 2개의 R은 예를 들어 화학식  에서와 같이 시클로헥산의 스피로시클릭 배열로, 예를 들어 피페리딘 고리를 형성한다.

[0055]

"알킬"은 그의 광범위한 관점에서 선형, 분지형 또는 시클릭 탄화수소 구조, 및 그의 조합을 포함하는 것으로 의도된다. 알킬 기는 완전 포화될 수 있거나, 또는 1 이상의 불포화도를 가질 수 있지만, 방향족은 아니다. 일반적으로, 알킬 기는 고정 정수 또는 정수의 범위의 아래첨자에 의해 정의된다. 예를 들어, "C₈알킬"은 n-옥틸, 이소-옥틸, 3-옥틸닐, 시클로헥세닐에틸, 시클로헥실에틸 등을 포함하며; 여기서 아래첨자 "8"은 상기 용어에 의해 정의된 모든 기가 8의 고정 탄소 수를 갖는다는 것을 나타낸다. 또 다른 예에서, 용어 "C₁₋₆알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 임의의 불포화, 분지 및/또는 고리에 따라서 필요한 수의 수소를 갖는 알킬 기를 지칭한다. C₁₋₆알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 비닐, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 이소부틸, 이소부테닐, 펜틸, 펜티닐, 헥실, 시클로헥실, 헥세닐 등을 포함한다. 명시된 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 통칭적으로 명명되는 경우에, 상기 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, "프로필" 또는 "C₃알킬"은 각각 n-프로필, c-프로필, 프로페닐, 프로피닐 및 이소프로필을 포함한다. 시클로알킬은 알킬의 하위세트이고, 3 내지 13개의 탄소 원자의 시클릭 탄화수소 기를 포함한다. 시클로알킬 기의 예는 c-프로필, c-부틸, c-펜틸, 노르보르닐, 노르보르네닐, c-헥세닐, 아다만틸 등을 포함한다. 언급된 바와 같이, 알킬은 알카닐, 알케닐 및 알키닐 잔기 (및 그의 조합)를 지칭하며 - 예를 들어, 시클로헥실메틸, 비닐, 알

릴, 이소프레닐 등을 포함하는 것으로 의도된다. 특정 수의 탄소를 갖는 알킬은 보다 구체적이지만 여전히 통칭적인 기하학적 제약을 이용하여 명명될 수 있고 (예를 들어, 3 내지 6개의 탄소를 갖는 시클로알킬만을 의미하는 "C₃₋₆시클로알킬"), 이는 상기 특정 정의에 포함되는 것으로 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 단독으로서든 또는 또 다른 기의 일부 (예를 들어, -C(O)알킬)로서든, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소를 갖는다 (즉, C₁₋₂₀알킬). "-C(O)알킬" (여기서, 규정된 탄소 수의 제한이 없음)의 예에서, -C(O)알킬 기의 카르보닐은 탄소 수에 포함되지 않는다 ("알킬"이 통칭적으로 지정되기 때문). 그러나, 용어 "임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬" (여기서, 임의의 치환은 "옥소"를 포함함)에서와 같이 구체적 탄소의 제한이 제시된 경우에, 이러한 "옥소" 치환에 의해 형성된 임의의 카르보닐의 탄소는 원래의 탄소 수 제한의 일부였기 때문에 상기 탄소 수에 포함된다. 그러나, 또한 "임의로 치환된 C₁₋₂₀알킬"에 대한 언급에서, 임의의 치환이 탄소-함유 기, 예를 들어 -CH₂CO₂H를 포함하는 경우에, 상기 기 내의 2개의 탄소는 C₁₋₂₀알킬 탄소 제한에 포함되지 않는다.

[0056] 용어 자체가 2개의 용어를 포함하는 용어의 시작 부분에 탄소 수 제한이 주어지는 경우에, 탄소 수 제한은 두 용어 모두에 대해 포괄적인 것으로서 이해된다. 예를 들어, 용어 "C₇₋₁₄아릴알킬"의 경우에, 상기 용어의 "아릴" 및 "알킬" 부분이 둘 다 탄소 수 (본 예에서는 최대 14개)에 포함되지만, 그에 대한 추가의 치환기는 상기 치환기가 기의 지정된 탄소 수로부터의 탄소를 포함하지 않는 한 상기 "옥소"의 예에서와 같이 원자 수에 포함되지 않는다. 마찬가지로, "6-14원 헤테로아릴알킬"에서와 같이 원자 수 제한이 주어지는 경우 "헤테로아릴" 및 "알킬" 부분이 둘 다 원자 수 제한에 포함되지만, 그에 대한 추가의 치환기는 상기 치환기가 기의 지정된 탄소 수로부터의 탄소를 포함하지 않는 한 원자 수에 포함되지 않는다. 또 다른 예에서, "C₄₋₁₀시클로알킬알킬"은 알킬렌, 알킬리덴 또는 알킬리딘을 통해 모 구조에 결합된 시클로알킬을 의미하며; 상기 예에서, 기는 알킬렌, 알킬리덴 또는 알킬리딘 서브유닛을 포함하여 10개의 탄소를 제한된다. 또 다른 예로서, 예를 들어 "C₇₋₁₄아릴알킬"의 "알킬" 부분은 달리 언급되지 않는 한, 예를 들어 용어 "C₇₋₁₄아릴알킬렌" 또는 "C₆₋₁₀아릴-CH₂CH₂-"에서와 같이 알킬렌, 알킬리덴 또는 알킬리딘을 포함하는 것으로 의도된다.

[0057] "알킬렌"은 불포화를 함유하지 않으며 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄형, 분지형 및 시클릭 (및 그의 조합) 2가 라디칼, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 지칭한다. 알킬렌은 알킬로서의 동일한 잔기로 지칭되지만 2개의 부착 지점을 가지며 특히 완전 포화된 알킬과 같다. 알킬렌의 예는 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 디메틸프로필렌 (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), 시클로헥산-1,4-디일 등을 포함한다.

[0058] "알킬리덴"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄형, 분지형 및 시클릭 (및 그의 조합) 불포화 2가 라디칼, 예를 들어 에틸리덴, 프로필리덴, n-부틸리덴 등을 지칭한다. 알킬리덴은 알킬로서의 동일한 잔기로 지칭되지만 2개의 부착 지점을 가지며 특히 1 이상의 이중 결합 불포화도를 갖는 알킬과 같다. 알킬리덴의 예는 비닐리덴 (-CH=CH-), 시클로헥실비닐리덴 (-CH=C(C₆H₁₃)-), 시클로헥센-1,4-디일 등을 포함한다.

[0059] "알킬리딘"은 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 직쇄형, 분지형 및 시클릭 (및 그의 조합) 불포화 2가 라디칼, 예를 들어 프로필리드-2-이닐, n-부틸리드-1-이닐 등을 지칭한다. 알킬리딘은 알킬로서의 동일한 잔기로 지칭되지만 2개의 부착 지점을 가지며 특히 1 이상의 삼중 결합 불포화도를 갖는 알킬과 같다.

[0060] 상기 라디칼 "알킬렌", "알킬리덴" 및 "알킬리딘" 중 어느 하나는 임의로 치환되는 경우에 알킬 치환 (자체가 불포화를 함유할 수 있음)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 2-(2-페닐에티닐-부트-3-에닐)-나프탈렌 (IUPAC 명칭)은 라디칼의 2-위치에 비닐 치환기를 갖는 n-부틸리드-3-이닐 라디칼을 함유한다. 알킬 및 그에 대한 탄소-함유 치환의 조합은 30개의 탄소 원자로 제한된다.

[0061] "알콕시"는 기 -O-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 알콕시는 예로서, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, 시클로헥실옥시, 시클로프로필메틸옥시 등을 포함한다.

[0062] "할로알킬옥시"는 기 -O-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같고, 추가로 알킬은 1개 이상의 할로겐으로 치환된다. 예로서, 할로C₁₋₃알킬옥시 기는 -OCF₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂CH₂I,

$-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 등을 포함한다.

[0063] "아실"은 기 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{알킬}$, $-\text{C}(\text{O})\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})\text{헤테로시클릴}$, $-\text{C}(\text{O})\text{아릴알킬}$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{헤테로시클릴알킬}$ 을 지칭한다.

[0064] " α -아미노산"은 자연 발생되며 상업적으로 입수가능한 α -아미노산 및 그의 광학 이성질체를 지칭한다. 통상적인 천연의 상업적으로 입수가능한 α -아미노산은 글리신, 알라닌, 세린, 호모세린, 트레오닌, 발린, 노르발린, 류신, 이소류신, 노르류신, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 오르니틴, 히스티딘, 아르기닌, 시스테인, 호모시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 호모페닐알라닌, 페닐글리신, 오르토-티로신, 메타-티로신, 파라-티로신, 트립토판, 글루타민, 아스파라긴, 프롤린 및 히드록시프롤린이다. " α -아미노산의 측쇄"는 상기 정의된 바와 같은 α -아미노산의 α -탄소 상에서 발견되는 라디칼, 예를 들어 수소 (글리신의 경우), 메틸 (알라닌의 경우), 벤질 (페닐알라닌의 경우) 등을 지칭한다.

[0065] "아미노"는 기 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0066] "아미드"는 기 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 또는 $-\text{N}(\text{H})\text{아실}$ 을 지칭한다.

[0067] "아릴" (때때로 "Ar"로 지칭됨)은 단일 고리 (예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 나프틸 또는 안트라닐) (여기서, 축합 고리는 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있음)를 갖는, 달리 명시되지 않는 한 6 내지 15개의 탄소 원자의 1가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며 (예를 들어, 2-벤족사졸리논, 2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온-7-일, 9,10-디히드로페난트렌, 인다닐, 테트라리닐 및 플루오레닐 등), 단, 부착 지점은 아릴 기의 방향족 부분의 원자를 통하여, 부착 지점의 방향족 부분은 방향족 고리 내의 탄소만을 함유한다. 임의의 방향족 고리 부분이 헤테로원자를 함유하는 경우에, 상기 기는 헤테로아릴이며, 아릴이 아니다. 아릴 기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭이다.

[0068] "아릴렌"은 아릴이 그에 부착된 2개 이상의 기를 갖는 것을 지칭한다. 보다 구체적인 예로, "페닐렌"은 2가 페닐 고리 라디칼을 지칭한다. 따라서, 페닐렌은 부착된 2개 초과 기를 가질 수 있지만, 그에 부착된 최소 2개의 비-수소 기에 의해 정의된다.

[0069] "아릴알킬", 때때로 "아르알킬"은 아릴 모이어티가 알킬렌, 알킬리덴 또는 알킬리딘 라디칼 중 하나를 통해 모 구조에 부착된 잔기를 지칭한다. 예는 벤질, 페네틸, 페닐비닐, 페닐알릴 등을 포함한다. "임의로 치환된" 것으로 명시되는 경우에, 아릴알킬 기의 아릴, 및 상응하는 알킬렌, 알킬리덴 또는 알킬리딘 부분이 둘 다 임의로 치환될 수 있다. 예로서, " C_{7-11} 아릴알킬"은 총 11개의 탄소로 제한된 아릴알킬을 지칭하며, 예를 들어 페닐에틸, 페닐비닐, 페닐펜틸 및 나프틸메틸은 모두 " C_{7-11} 아릴알킬" 기의 예이다.

[0070] "아릴옥시"는 기 $-\text{O}-\text{아릴}$ (예로서 페녹시, 나프톡시 등 포함)을 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다.

[0071] "카르복실", "카르복시" 또는 "카르복실레이트"는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 그의 염을 지칭한다.

[0072] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르" 또는 "에스테르"는 기 $-\text{CO}_2\text{알킬}$, $-\text{CO}_2\text{아릴}$, $-\text{CO}_2\text{헤테로시클릴}$, $-\text{CO}_2\text{아릴알킬}$ 또는 $-\text{CO}_2\text{헤테로시클릴알킬}$ 을 지칭한다.

[0073] "카르보네이트"는 기 $-\text{OCO}_2\text{알킬}$, $-\text{OCO}_2\text{아릴}$, $-\text{OCO}_2\text{헤테로시클릴}$, $-\text{OCO}_2\text{아릴알킬}$ 또는 $-\text{OCO}_2\text{헤테로시클릴알킬}$ 을 지칭한다.

[0074] "카르바메이트"는 기 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{카르복실}$ 또는 $-\text{N}(\text{H})\text{카르복실 에스테르}$ 를 지칭한다.

[0075] "시아노" 또는 "니트릴"은 기 $-\text{CN}$ 을 지칭한다.

[0076] "포르밀"은 특정 아실 기 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 를 지칭한다.

[0077] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 지칭한다.

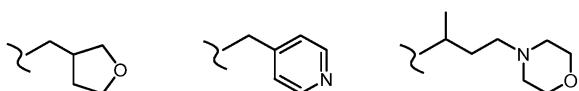
[0078] "할로알킬" 및 "할로아릴"은 각각 1개 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 및 아릴 라디칼을 통칭적으로 지칭한다. 예로서, "디할로아릴", "디할로알킬", "트리할로아릴" 등은 다수의 할로젠으로 치환된 아릴 및 알킬을 지칭하며 (그러나, 반드시 다수의 동일한 할로젠은 아님); 따라서, 4-클로로-3-플루오로페닐은 디할로아릴 기이다.

- [0079] "헤테로알킬"은 1개 이상의 탄소 (모든 탄소는 아님)가 헤테로원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 헤테로알킬 기는 선형 또는 분지형 기하구조를 갖는다. 예로서, "2-6원 헤테로알킬"은 최대 6개의 원자 중 적어도 1개가 헤테로원자여야 하기 때문에 5개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있는 기이며, 상기 기는 선형 또는 분지형이다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, 헤테로알킬 기는 항상 탄소 원자로 시작하고, 즉, 헤테로알킬은 1개 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있지만, 모 분자에 대한 부착 지점은 헤테로원자가 아니다. 2-6원 헤테로알킬 기는, 예를 들어 $-\text{CH}_2\text{XCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{XCH}_2\text{CH}_3$ (여기서, X는 예를 들어 O, NH, NC_{1-6} 알킬 및 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 임) 등을 포함한다.
- [0080] 수식어로서의 "퍼할로"는 이와 같이 수식된 기가 갖는 모든 가능한 수소가 할로젠으로 대체된 것을 의미한다. 예는 "퍼할로알킬"일 것이다. 퍼할로알킬은 $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, 퍼클로로에틸 등을 포함한다.
- [0081] "히드록시" 또는 "히드록실"은 기 $-\text{OH}$ 를 지칭한다.
- [0082] "헤테로원자"는 O, S, N 또는 P를 지칭한다.
- [0083] "헤테로시클릴"은 가장 광범위한 관점에서 방향족 및 비-방향족 고리계를 포함하며, 보다 구체적으로는 탄소 원자 및 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 15-원 고리 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로시클릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있고, 이는 융합 또는 가교 고리계, 뿐만 아니라 스피로시클릭 계를 포함할 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 인, 탄소 또는 황 원자는 다양한 산화 상태로 임의로 산화될 수 있다. 구체적인 예에서, 기 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$ 는 $-\text{S}-$ (설피드), $-\text{S}(\text{O})-$ (설폭시드) 및 $-\text{SO}_2-$ (설폰) 연결을 지칭한다. 편의상, 질소, 특히 (그러나 배타적이지는 않음) 환상 방향족 질소로서 정의된 것들은, 특정 예에서 이와 같이 명백히 정의되지 않더라도 그의 상응하는 N-옥시드 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어 피리딘 고리를 갖는 화합물의 경우에; 상응하는 피리딘-N-옥시드가 본원에 개시된 화합물에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 환상 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. "헤테로사이클"은 헤테로아릴 및 헤테로알리시클릴을 포함하고, 즉, 헤테로시클릭 고리는 부분 포화, 완전 포화 또는 방향족일 수 있다. 따라서, "헤테로시클릴알킬"과 같은 용어는 헤테로알리시클릴알킬 및 헤테로아릴알킬을 포함한다. 헤테로시클릴 라디칼의 예는 아제티딘, 아크리딘, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥사닐, 벤조푸라닐, 카르바조일, 신놀리닐, 디옥솔라닐, 인돌리지닐, 나프티리디닐, 퍼히드로아제피닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라조일, 테트라히드로이소퀴놀릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 트리아졸릴, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 퀴놀리디닐, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 데카히드로이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 티아디아졸릴, 벤조피라닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 푸릴, 디아자비시클로헵탄, 디아자판, 디아제핀, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로피라닐, 티에닐, 벤조티엘리일, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭시드, 티아모르폴리닐 설폰, 디옥사포스폴라닐 및 옥사디아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0084] "헤테로아릴"은 1 내지 10개의 환상 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환상 헤테로원자를 갖는 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 1개 이상의 방향족 고리 성분을 갖지만, 헤테로아릴은 완전 불포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 기 내의 임의의 방향족 고리가 헤테로원자를 갖는 경우에, 상기 기는 예를 들어 심지어 기 내의 다른 방향족 고리가 헤테로원자를 갖지 않는 경우에도 헤테로아릴이다. 예를 들어, 2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온-7-일, 인돌릴 및 벤즈이미다졸릴은 "헤테로아릴"이다. 모 분자에 대한 부착 지점이 헤테로아릴 기의 방향족 부분의 원자를 통한 경우에, 헤테로아릴 기는 단일 고리 (예를 들어, 피리디닐, 이미다졸릴 또는 푸릴) 또는 다중 축합 고리 (예를 들어, 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴 또는 벤조티에닐)를 가질 수 있으며, 여기서 축합 고리는 방향족일 수 있거나 방향족이 아닐 수 있고/거나 헤테로원자를 함유하거나 함유하지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N-옥시드 ($\text{N}\rightarrow\text{O}$), 설피닐 또는 설포닐 모이어티를 생성한다. 헤테로시클릭 고리 내에 또는 그렇지 않더라도, 인을 함유하는 본원에 기재된 화합물은 인의 산화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭이다.
- [0085] "헤테로아릴옥시"는 $-\text{O}-$ 헤테로아릴을 지칭한다.

[0086] "헤테로아릴렌"은 통칭적으로 임의의 헤테로아릴이 그에 부착되어 있는 2개 이상의 기를 갖는 것을 지칭한다. 보다 구체적인 예를 위해, "피리딜렌"은 2가 피리딜 고리 라디칼을 지칭한다. 따라서, 피리딜렌은 부착되어 있는 2개 초과 기를 가질 수 있지만, 그에 부착된 최소 2개의 비-수소 기에 의해 정의된다.

[0087] "헤테로지환족"은 구체적으로 비-방향족 헤테로시클릴 라디칼을 지칭한다. 헤테로지환족은 불포화를 함유할 수 있지만, 방향족은 아니다. 언급된 바와 같이, 아릴 및 헤테로아릴은 방향족 고리를 통해 모 구조에 부착된다. 이에 따라, 예를 들어 2H-1,4-벤조사진-3(4H)-온-4-일은 헤테로지환족인 반면, 2H-1,4-벤조사진-3(4H)-온-7-일은 아릴이다. 또 다른 예에서, 2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온-4-일은 헤테로지환족인 반면, 2H-피리도[3,2-b][1,4]옥사진-3(4H)-온-7-일은 헤테로아릴이다.

[0088] "헤테로시클릴알킬"은, 예를 들어 알킬렌 링커를 통해 모 구조에 연결된 헤테로시클릴 기를 지칭한다. 예로서, 용어 " C_{5-14} 헤테로시클릴알킬"은 하기 도시된 (테트라히드로푸란-3-일)메틸-, (피리딘-4-일)메틸 및 4-(모르폴린-4-일)부탄-2-일과 같은 기를 포함한다.



[0089]

[0090] "헤테로시클릴옥시"는 기 -O-헤테로시클릴을 지칭한다.

[0091] "헤테로시클릴알킬옥시"는 기 -O-헤테로시클릴알킬을 지칭한다.

[0092] "니트로"는 기 $-NO_2$ 를 지칭한다.

[0093] "옥소"는 이중 결합 산소 라디칼 $=O$ 를 지칭한다.

[0094] "옥시"는 $-O\cdot$ 라디칼 (또한 $\rightarrow O$ 로도 표시됨), 즉 단일 결합 산소 라디칼을 지칭한다. 예로서, N-옥시드는 옥시 라디칼을 보유하는 질소이다.

[0095] 결합 구조를 갖는 기가 2개의 파트너에 결합된 것으로 표시되는 경우에 (즉, 2가 라디칼, 예를 들어 $-OCH_2-$), 달리 명백하게 언급되지 않는 한, 2개의 파트너 중 어느 하나가 한쪽 말단에서 특정 기에 결합될 수 있고, 다른 파트너가 반드시 2가 기의 다른 쪽 말단에 결합되는 것으로 이해된다. 또 다른 방식으로 말하자면, 2가 라디칼은 도시된 배향에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되며, 예를 들어 $-OCH_2-$ 는 도시된 바와 같이 $-OCH_2-$ 만을 의미하는 것이 아니라, $-CH_2O-$ 도 의미하는 것으로 의도된다.

[0096] "임의의" 또는 "임의로"는, 이어서 기재되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있으며, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 당업자는, 1개 이상의 임의의 치환기를 함유하는 것으로 기재된 임의의 분자와 관련하여, 합성적으로 수행가능한 화합물만을 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다. "임의로 치환된"은 용어 내의 모든 후속 수식어에 대해 적용되며, 예를 들어 용어 "임의로 치환된 아릴 C_{1-8} 알킬"에서, 임의의 치환은 아릴 C_{1-8} 알킬 기의 " C_{1-8} 알킬" 부분 및 "아릴" 부분 둘 다에 대해 일어날 수 있다. 또한 예로서, 임의로 치환된 알킬은 임의로 치환된 시클로알킬 기를 포함한다. 용어 "치환된"은 특정 기 또는 라디칼을 수식하는데 사용된 경우에, 특정 기 또는 라디칼의 1개 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로 동일하거나 상이한 하기 정의된 바와 같은 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 따라서, 기가 "임의로 치환된" 것으로 정의된 경우에, 상기 정의는 상기 기가 하기 정의된 라디칼 중 1개 이상으로 치환된 경우, 및 그렇게 치환되지 않은 경우를 포함하는 것으로 의도된다.

[0097] 특정 기 또는 라디칼 내의 포화 탄소 원자 상의 1개 이상의 수소 (단일 탄소 상의 임의의 2개의 수소는 $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ 또는 $=S$ 로 대체될 수 있음)를 치환하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-R^{60}$, 할로, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, 퍼할로알킬, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$,

$-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 이며, 여기서 R^{60} 은 C_{1-6} 알킬, 3 내지 10-원 헤테로시클릴, 3 내지 10-원 헤테로시클릴 C_{1-6} 알킬, C_{6-10} 아릴 또는 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^{70} 은 각 경우에 독립적으로 수소 또는 R^{60} 이고; 각각의 R^{80} 은 각 경우에 독립적으로 R^{70} 이거나, 또는 다르게는, 2개의 $\text{R}^{80'}$ 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, O, N 및 S (이들 중 N은 임의로 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 치환을 가짐)로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하는 3 내지 7-원 헤테로알리시클릴을 형성하고; 각각의 M^+ 는 순 단일 양 전하를 갖는 반대이온이다. 각각의 M^+ 는 각 경우에 독립적으로, 예를 들어 알칼리 이온, 예컨대 K^+ , Na^+ , Li^+ ; 암모늄 이온, 예컨대 $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$; 또는 알칼리 토류 이온, 예컨대 $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 또는 $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ (아래첨자 0.5는, 예를 들어 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대이온 중 하나가 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 이온화된 형태일 수 있고, 다른 하나가 전형적인 반대이온, 예컨대 클로라이드일 수 있거나, 또는 2개의 이온화된 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대이온으로 작용할 수 있거나, 또는 이중 이온화 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대이온으로서 작용할 수 있음을 의미함)이다. 구체적 예로서, $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 는 $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -알킬, $-\text{NH}$ -피롤리딘-3-일, N-피롤리디닐, N-피페라지닐, 4N-메틸-피페라진-1-일, N-모르폴리닐 등을 포함하는 것으로 의도된다.

[0098] 불포화 탄소를 함유하는 기 내의 불포화 탄소 원자 상의 수소를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, 할로, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$, 퍼할로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2^-\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 상기 정의된 바와 같고, 단, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우에 치환기는 $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$ 또는 $-\text{S}^-\text{M}^+$ 가 아니다.

[0099] 질소 원자를 함유하는 기 내의 상기 질소 원자 상의 수소를 대체하기 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^-\text{M}^+$, $-\text{N}(\text{R}^{80})_2$, 퍼할로알킬, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 및 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 상기 정의된 바와 같다.

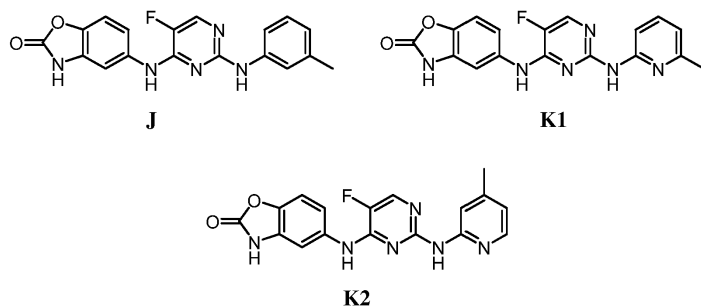
[0100] 한 실시양태에서, 치환된 기는 1, 2, 3 또는 4개의 치환기, 1, 2 또는 3개의 치환기, 1 또는 2개의 치환기, 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0101] 모든 치환된 기에 있어서, 추가의 치환기를 갖는 치환기를 자기 자신으로 정의함으로써 완성되는 중합체 (예를 들어, 치환된 아릴이 치환기로서 치환된 아릴 기를 가지며, 그 치환기 자체가 치환된 아릴 기로 치환되고, 이것이 치환된 아릴 기로 추가로 치환되는 것 등)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해된다. 표현이 이러한 다중 치환을 허용하는 경우에, 이러한 치환 반복의 최대 횟수는 3회이다.

[0102] "술폰아미드"는 기 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 알킬, $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 아릴 또는 $-\text{N}(\text{H})\text{SO}_2$ 헤테로시클릴을 지칭한다.

[0103] "술폰닐"은 기 $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2$ 알킬, $-\text{SO}_2$ 아릴, $-\text{SO}_2$ 헤테로시클릴, $-\text{SO}_2$ 아릴알킬 또는 $-\text{SO}_2$ 헤테로시클릴알킬을 지칭한다.

- [0104] "술폰닐"은 기 -SH, -S-알킬, -S-아릴, -S-헤테로시클릴, -S-아릴알킬 또는 -S-헤테로시클릴알킬을 지칭한다.
- [0105] "술폰닐"은 기 -S(O)H, -S(O)알킬, -S(O)아릴, -S(O)헤테로시클릴, -S(O)-아릴알킬 또는 -S(O)-헤테로시클릴알킬을 지칭한다.
- [0106] "적합한 이탈기"는 당업자에 의해 이해되는 용어로서; 즉, 반응시에 새로운 결합이 형성되고 새로운 결합의 형성시에 탄소가 기를 상실하는 경우의 상기 탄소 상의 기로 정의된다. 적합한 이탈기를 사용하는 전형적인 예는, 예를 들어 sp^3 하이브리드 탄소 상에서의 친핵성 치환 반응 (SN_2 또는 SN_1)이며, 예를 들어 이탈기가 할라이드, 예컨대 브로마이드, 클로라이드, 플루오라이드 또는 아이오다이드인 경우에, 반응물은 상응하는 벤질 할라이드일 수 있다. 이러한 반응의 또 다른 전형적인 예는 친핵성 방향족 치환 반응 ($SNAr$)이다. 또 다른 예는 이탈기를 보유하는 방향족 반응 파트너 사이의 결합으로의 삽입 반응 (예를 들어, 전이 금속에 의함)에 이은 환원성 커플링이다. "적합한 이탈기"는 이러한 기계론적 제한에 한정되지 않는다. 적합한 이탈기의 예는 할로젠, 임의로 치환된 아릴 또는 알킬 술폰네이트, 포스포네이트, 아지드 및 $-S(O)_2R$ (여기서, R은 예를 들어 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴임)을 포함한다. 유기 합성의 당업자는 다양한 반응 하에서 목적 반응을 수행하기 위한 적합한 이탈기를 용이하게 확인할 것이다.
- [0107] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 동일한 원자 연결성을 갖지만 공간상 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 측면에서 (R)- 또는 (S)-로서, 또는 아미노산에 대해 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명은 이러한 가능한 모든 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체, 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술, 예컨대, 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 염 또는 복합체의 형성에 의해서; 예를 들어 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분입체이성질체 유도체의 형성, 하나의 거울상이성질체와 거울상이성질체-특이적 시약의 선택적인 반응, 예를 들어 효소적 산화 또는 환원, 후속의 변형된 거울상이성질체 및 변형되지 않은 거울상이성질체의 분리를 통해서; 또는 키랄 환경에서, 예를 들어 키랄 용매의 존재 하의 또는 결합된 키랄 리간드를 갖는 실리카와 같은 키랄 지지체 상에서의 기체-액체 또는 액체 크로마토그래피를 통해서 분할될 수 있다. 목적 거울상이성질체가 상기 기재된 분리 절차 중 하나에 의해 또 다른 화학적 개체로 전환되는 경우에, 목적 거울상이성질체 형태를 유리시키기 위해 추가의 단계가 필요할 수 있음을 인지할 것이다. 다르게는, 특정 거울상이성질체는 광학 활성 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성에 의해, 또는 거울상이성질체를 비대칭 전환에 의해 다른 것으로 전환시킴으로써 합성할 수 있다. 특정 거울상이성질체가 풍부한 거울상이성질체의 혼합물의 경우에, 주 성분 거울상이성질체는 재결정화에 의해 추가로 풍부화될 수 있다 (수율의 감소가 수반됨).
- [0108] 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 기타 비대칭의 다른 중심을 함유하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기타 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0109] "호변이성질체"는 원자의 전자 결합 및/또는 양성자의 위치에 있어서만 상이한 분자의 대안적 형태, 예컨대 에놀-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 $-N=C(H)-NH-$ 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기, 예컨대 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸 및 테트라졸의 호변이성질체 형태를 지칭한다. 당업자는 다른 호변이성질체 고리 원자 배열이 가능하며 본원에서 고려된다는 것을 인지할 것이다.
- [0110] 본 발명의 목적을 위해, "메타"는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 상의 치환기의, 상기 고리 상의 또 다른 치환기에 대한 위치를 지칭한다 (상대 위치는 1,3-치환임). 즉, 6-원 고리의 제1 원자에 부착된 한 치환기로부터 출발하고, 제1 원자를 포함하여 원자를 계수함으로써, 또 다른 치환기가 6-원 고리의 원자 3 상에 있으면, 6-원 고리에 대한 치환기의 상대 배향은 "메타"이다. 예를 들어, 하기 도시된 화합물 J는 피리미딘디아민의 N2에 대해 "메타"인 메틸 기를 가지며; 화합물 K1 및 K2도 또한 피리미딘디아민의 N2에 대해 "메타"인 메틸 기를 갖는다. 따라서, 일부 경우에, 구체적 고리 원자 넘버링을 이용하기보다는 오히려 용어 "메타"가 이용된다. 이러한 경우에 두 메타 이성질체 모두가 포함되는 것으로 의도된다.



[0111]

[0112]

본 발명의 목적을 위해, "과라"는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리 상의 치환기의, 상기 고리 상의 또 다른 치환기에 대한 위치를 지칭한다 (상대 위치는 1,4-치환임). 즉, 6-원 고리의 제1 원자에 부착된 한 치환기로부터 출발하고, 제1 원자를 포함하여 원자를 계수함으로써, 또 다른 치환기가 6-원 고리의 원자 4 상에 있으면, 6-원 고리에 대한 치환기의 상대 배향은 "과라"이다. 예를 들어, 하기 도시된 화합물 L은 피리미딘디아민의 N2에 대해 "과라"인 메틸 기를 가지며; 화합물 M도 또한 피리미딘디아민의 N2에 대해 "과라"인 메틸 기를 갖는다. 따라서, 일부 경우에, 구체적 고리 원자 넘버링을 이용하기보다는 오히려 용어 "과라"가 이용된다.

[0113]

[0114]

"환자" 또는 "대상체"는 포유동물 또는 다른 동물, 특히 인간을 지칭한다. 따라서, 방법은 인간 요법 및 수의학 적용 둘 다에 적용가능하다. 한 실시양태에서, 환자 또는 대상체는 포유동물이다. 또 다른 실시양태에서, 환자 또는 대상체는 인간이다.

[0115]

"제약상 허용되는 염"은 화합물의 제약상 허용되는 염을 지칭하고, 상기 염은 당업계에서 널리 공지된 다양한 유기 및 무기 반대이온으로부터 유도되며, 이는 단지 예로써 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬 암모늄 등을 포함하고; 분자가 염기성 관능기를 함유하는 경우에, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다. 제약상 허용되는 산 부가염은 유기 염기의 생물학적 유효성을 유지하지만, 생물학적으로 안정하거나 달리 바람직하지 않은 산 파트너, 예를 들어 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 뿐만 아니라 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 살리실산, 크시나프산 (1-히드록시-2-나프토산), 파모산 (또한 엠본산 또는 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-나프토산으로도 불림) 등에 의해 형성된 염이다. 제약상 허용되는 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등과 같은 무기 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 예시적인 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 본원에 개시된 화합물의 염은 제약상 허용되는 유기 비-독성 염기로부터 유도될 수 있으며, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연 발생 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 2-아미노-2-히드록시메틸-프로판-1,3-디올 ("트리스" 염), 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다 (예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19] 참조).

[0116]

"제약 유효량" 및 "치료 유효량"은 특정 장애 또는 질환, 또는 그의 증상 중 하나 이상을 치료하기에, 및/또는 상기 질환 또는 장애의 발병을 예방하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"을 이루는 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료할 환자의 연령 등에 따라 달라질 것이다. 치료 유효량은 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0117]

"전구약물"은 생체내에서 변환되어, 예를 들어 장에서의 가수분해 또는 혈중에서의 효소적 전환에 의해 모 화합물을 생성하는 화합물을 지칭한다. 통상의 예는 카르복실산 모이어티를 보유하는 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아마이드 형태를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 에스테르

의 예는 알킬 에스테르 (예를 들어, 약 1 내지 약 6개의 탄소를 가짐) (여기서, 알킬 기는 직쇄 또는 분지쇄 임)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 허용되는 에스테르는 또한 시클로알킬 에스테르 및 아릴알킬 에스테르, 예컨대 벤질 (이에 제한되지 않음)을 포함한다. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 아미드의 예는 1급 아미드, 및 2급 및 3급 알킬 아미드 (예를 들어, 약 1 내지 약 6개의 탄소를 가짐)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 화합물의 아미드 및 에스테르는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 전구약물의 면밀한 논의는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (둘 다 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함됨)에 제공된다.

- [0118] "대사물"은 동물 또는 인간 신체에서 대사 또는 생체내변환에 의해 생성된 화합물 또는 그의 염의 분해 생성물 또는 최종 생성물을 지칭한다 (예를 들어, 산화, 환원 또는 가수분해에 의한 보다 극성 분자로의, 또는 접합체로의 생체내변환) (본원에 참조로 포함되는 문헌 [Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8th Ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds), 1990] 참조). 본원에 기재된 화합물 또는 그의 염의 대사물은 체내에서 그 자체로 생물학적 활성 화합물일 수 있다. 본원에 기재된 전구약물은 상기 기준을 충족하지만 (즉, 생체내에서 기재된 생물학적 활성 모 화합물을 형성함), "대사물"은 전구기를 잃은 것으로 고려되는 화합물이 아닌, 오히려 본원에 기재된 생물학적 활성을 보유하는 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 투여시에 생체내에서 형성되는 다른 모든 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본원에서 특히 고려되는 2,4-피리미딘 디아민 화합물이 개시된 한 측면은 본원에 기재된 화합물의 대사물이다. 예를 들어, 생물학적 활성 대사물은 우연히 발견되고, 즉, 전구약물 설계가 그 자체로 수행되지 않았다. 또 다른 방식으로 말하자면, 본원에 기재된 바와 같은 실행 방법의 결과로서 본질적으로 형성된 생물학적 활성 화합물이 본원에서 고려되고 개시된다. "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매의 일부 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸설폭사이드 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라, 제약상 허용되거나 그렇지 않은 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 용매화 형태가 본원에서 고려되며, 적어도 통칭적 용어로 본 발명에 포함된다.
- [0119] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심 있는 질환 또는 상태를 앓는 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 관심 있는 질환 또는 상태의 치료를 포함하며,
- [0120] (i) 포유동물 (특히, 상기 포유동물이 아직 상태를 앓는 것으로 진단되지는 않았지만 그에 걸리기 쉬운 경우)에서 질환 또는 상태가 발병하는 것을 예방하는 것;
- [0121] (ii) 질환 또는 상태를 억제하는 것, 예를 들어 그의 발병을 저지하거나 지연시키는 것;
- [0122] (iii) 질환 또는 상태를 경감시키는 것, 예를 들어 질환 또는 상태, 또는 그의 증상의 퇴행을 유발하는 것; 또는
- [0123] (iv) 질환 또는 상태를 안정화시키는 것
- [0124] 을 포함한다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호교환적으로 사용될 수 있거나, 또는 특정 병 또는 상태가 공지된 병원체를 갖지 않을 수 있어서 (따라서, 병인이 아직 밝혀지지 않음) 아직 질환으로서가 아니라 바람직하지 않은 상태 또는 증후군으로서만 인지되며 어느 정도의 구체적인 일련의 증상이 임상적에 의해 확인되었다는 점에서 상이할 수 있다.
- [0126] 유사하게, 상기 정의는 허용불가능한 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 플루오로 기로 치환된 메틸)을 포함하려는 의도가 아닌 것으로 이해된다. 이러한 허용불가능한 치환 패턴은 당업자에 의해 용이하게 인식된다.
- [0127] 화합물 및 조성물
- [0128] 본원에는 신규 2,4-피리미딘디아민 화합물, 상기 화합물의 전구약물, 상기 화합물의 제조 방법, 및 JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 조절 (억제 포함)이 치료상 유용한 상태의 치료에서의 이들 화합물의 사용 방법이 개시된다. 이들 상태는 백혈병, 림프종, 이식 거부 (예를 들어, 체장섬 이식 거부, 심장 이식 거부, 신장 이식 거부, 간 이식 거부, 폐 이식 거부), 골수 이식 적용 (예를 들어, 이식편-대-숙주 질환), 자가면역

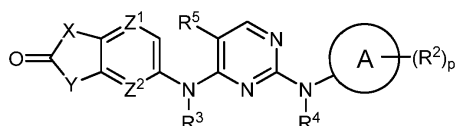
질환 (예를 들어, 당뇨병) 및 염증 (예를 들어, 천식, 알레르기 반응, 안구 장애)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 질환 및 상태의 중증도 및 유병률로 인하여, 신규 요법이 요구된다.

[0129] 화합물

[0130] 본원에 기재된 화합물 및 그의 염은 일반적으로 5-위치에서 다양한 기로 치환된; 2-아민에서 다양한 임의로 치환된 방향족 기로 치환된; 및 4-아민에서 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온, 벤조[d]티아졸-2(3H)-온, 벤조[d][1,3]디티올-2-온, 벤조[d][1,3]옥사티올-2-온, 벤조[d][1,3]디옥솔-2-온, [1,3]옥사티올로[4,5-b]피리딘-2-온, 티아졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-온, 옥사졸로[5,4-b]피리딘-2(1H)-온, [1,3]옥사티올로[5,4-b]피리딘-2-온, 티아졸로[4,5-b]피리딘-2(3H)-온, 옥사졸로[4,5-b]피리딘-2(3H)-온, [1,3]디옥솔로[4,5-b]피리딘-2-온, [1,3]디티올로[4,5-b]피리딘-2-온, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-2(3H)-온, [1,3]옥사티올로[4,5-b]피라진-2-온, 티아졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온, 옥사졸로[5,4-b]피라진-2(3H)-온, [1,3]디옥솔로[4,5-b]피라진-2-온, [1,3]디티올로[4,5-b]피라진-2-온 및 1H-이미다조[4,5-b]피라진-2(3H)-온 중 하나로 치환된 피리미딘 2,4-디아민 (각각 본원에 기재된 바와 같은 전구약물 모이어티를 포함하는 1개 이상의 기로 임의로 치환됨)이다. 상기 기재된 기 이외에도, 피리미딘디아민 계의 N2- 및 N4-아민은 또한 임의로 치환된 알킬 기 및/또는 전구약물 기를 가질 수 있다.

[0131] 보다 구체적으로, 화합물은 하기 화학식 I에 관하여 기재된다:

[0132] <화학식 I>



[0133]

[0134] 상기 식에서,

[0135] X 및 Y는 각각 독립적으로 O, S, S(O), SO₂ 또는 NR¹이고;

[0136] 각각의 R¹은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C(O)-C₁₋₆알킬, CO₂-C₁₋₆알킬 또는 R⁵⁰이고;

[0137] 각각의 R⁵⁰은 -C(R⁹)₂-A-R¹⁰이고, 여기서 A는 O 또는 S이고; 각각의 R⁹는 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 임의로 치환된 C₆₋₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₆아릴알킬이거나; 또는 다르게는, 2개의 R⁹는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬 기 또는 임의로 치환된 3-8원 헤테로알리시클릴을 형성하고; R¹⁰은 R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ 또는 -P(O)(N(R¹²)₂)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 R^a 또는 1가 양이온 기이거나; 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스페이트 기를 형성하거나, 또는 2개의 R¹¹은 함께 2가 양이온 기를 나타내고; 각각의 R¹²는 각 경우에 독립적으로 R^c 또는 -C₁₋₃알킬-N(R^c)₂이거나; 또는 각각 -P(O)(N(R¹²)₂)₂의 별개의 질소 상의 2개의 R¹²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰산 비스아미드 기를 형성하거나; 또는 기 -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂의 1개의 R¹²와 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰아미데이트 기를 형성하고;

[0138] 고리 A는 C₆₋₁₀아릴 또는 5-10원 헤테로아릴이고;

[0139] 각각의 R²는 각 경우에 독립적으로 H, R^c, R^b, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 R^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -OR^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -SR^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -C(O)R^c, R^c가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)R^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -S(O)₂R^c, R^c가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)-S(O)₂R^c, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-

R^b , $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_m-C(R^a)(R^b)_2$ 또는 $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 이고;

[0140] 각각의 R^a 는 각 경우에 독립적으로 H, 중수소, C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{4-11} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-16원 헤테로아릴알킬이고;

[0141] 각각의 R^b 는 각 경우에 독립적으로 $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, 할로 C_{1-3} 알킬옥시, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 또는 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ 이고;

[0142] 각각의 R^c 는 각 경우에 독립적으로 R^a 이거나, 또는 다르게는, 2개의 R^c 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 1개 이상의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^d 기로 임의로 치환된 3 내지 10-원 헤테로알리시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하고;

[0143] 각각의 R^d 는 $=O$, $-OR^a$, 할로 C_{1-3} 알킬옥시, C_{1-6} 알킬, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$ 할로알킬, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)C_{1-6}$ 할로알킬, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 또는 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 할로알킬이고; 2개의 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 3-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0144] 각각의 R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{4-11} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-16원 헤테로아릴알킬이고;

[0145] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0146] 각각의 m 은 1, 2 또는 3이고;

[0147] 각각의 n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0148] 2개의 R^2 기는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 및/또는 R^b 로 임의로 치환된 4-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0149] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 CH , CR^2 또는 N 이고;

[0150] R^3 은 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

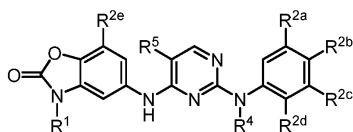
[0151] R^4 는 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

[0152] R^5 는 H, 할로, -CN, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 알킬닐, 히드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다.

[0153] 한 실시양태에서, 구조 화학식 I은 고리 A가 1개 이상의 기로 치환된 페닐 또는 피리딜인 화합물을 포함한다. 한 실시양태에서, 고리 A는 피리미딘디아민의 N2에 대해 파라인 1개 이상의 기를 갖는 페닐이다. 또 다른 실시양태에서, 고리 A는 피리미딘디아민의 N2에 대해 파라인 1개 이상의 기를 갖는 피리딜이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 고리 A는 피리미딘디아민의 N2에 대해 파라인 1개 이상의 기를 갖는 피리딘-3-일 (여기서, 피리미딘디아민의 N2는 3-일 위치에 있음)이다. 또 다른 보다 구체적인 실시양태에서, 고리 A는 피리미딘디아민의 N2에 대해 파라인 1개 이상의 기를 갖는 피리딘-2-일 (여기서, 피리미딘디아민의 N2는 2-일 위치에 있음)이다. 다른 실시양태에서, 1 또는 2개의 메타 기는 상기 기재된 실시양태의 파라 기를 대체하거나 증대시킬 수 있다. 상기 모든 실시양태에서, 파라 및/또는 메타 위치에서의 기는 질소, 예를 들어 임의로 치환된 아민 (고리 A에 직접 부착되거나, 또는 일부 실시양태에서 알킬렌을 통해 고리 A에 테더링됨)을 포함할 수 있다. 이러한 임의로 치환된 아민은 화학식 I에 관련된 바와 같은 $-N(R^c)_2$ 로 정의된 것들을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 임의로 치환된 아민은 C_{1-6} 알킬렌을 통해 고리 A에 테더링된다. 보다 더 구체적인 실시양태에서, 임의로 치환된 아민은 C_{1-3} 알킬렌을 통해 고리 A에 테더링되고, 화학식 I에 관련된 바와 같은 아민 $-N(R^c)_2$ 는 그 자체가 $-N(R^c)_2$ 기로 치환된다.

[0154] 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 특정 화합물은 고리 A가 1개 이상의 R^2 기로 치환된 페닐인 구조 화학식 I을 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 개시된 화합물은 하기 화학식 IA를 갖는다:

[0155] <화학식 IA>

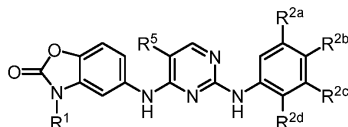


[0156]

[0157] 상기 식에서, 가변기는 화학식 I에 관하여 기재된 바와 같고, 추가로: R^1 은 H, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고; 각각의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} 및 R^{2e} 는 각 경우에 독립적으로 R^2 에 대해 정의된 바와 같고; R^5 는 H, 할로, -CN, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다. 한 실시양태에서, R^{2e} 는 할로 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^{2e} 는 할로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^{2e} 는 F 또는 메틸이다.

[0158] 한 실시양태에서, R^{2e} 및 R^4 는 둘 다 H이다. 한 이러한 실시양태는 하기 화학식 IB의 화합물이다:

[0159] <화학식 IB>



[0160]

[0161] 상기 식에서, R^1 은 H 또는 R^{50} 이고; 각각의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} 및 R^{2d} 는 각 경우에 독립적으로 화학식 I에서 R^2 에 대해 정의된 바와 같고; R^5 는 H, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다. 한 실시양태에서, R^5 는 H, 할로, -CN, C_{1-6} 알킬, 니트로, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다. 또 다른 실시양태

에서, R^5 는 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H, 할로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 할로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 F 또는 CH_3 이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 CH_3 이다.

[0162]

상기 기재된 바와 같은 화학식 IB의 화합물의 한 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-6}$ 알킬, $-N(C_{1-6}알킬)_2$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 또는 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬, $-OC_{1-4}$ 알킬, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-4}$ 알킬, $-N(C_{1-4}알킬)_2$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OR^a$ 또는 $-(CH_2)_{1-2}-R^b$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 H, C_{1-2} 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ 알킬, $-N(C_{1-2}알킬)_2$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 C_{1-2} 알킬, $-OC_{1-2}$ 알킬, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ 알킬, $-N(C_{1-2}알킬)_2$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-O(CH_2)_2-OC_{1-2}$ 알킬 또는 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 CH_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ 알킬, $-N(C_{1-2}알킬)_2$, 할로 또는 $-CF_3$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 는 독립적으로 CH_3 , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-N(H)C_{1-2}$ 알킬, $-N(C_{1-2}알킬)_2$, 할로 또는 $-CF_3$ 이고; R^{2d} 는 H 또는 F이고; 여기서 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0163]

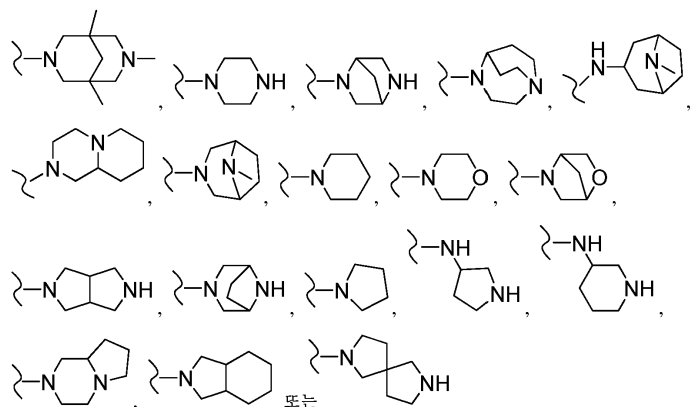
화학식 IB의 화합물에 대해 상기 기재된 각각의 실시양태에 대해, 1) R^{2a} 가 H이고, R^{2b} 및 R^{2c} 가 각각 독립적으로 기재된 비-H 기 중 하나이고, 2) R^{2b} 가 H이고, R^{2a} 및 R^{2c} 가 각각 독립적으로 기재된 비-H 기 중 하나이고, 3) R^{2c} 가 H이고, R^{2a} 및 R^{2b} 가 각각 독립적으로 기재된 비-H 기 중 하나이고, 4) R^{2a} 및 R^{2b} 가 H이고, R^{2c} 가 기재된 비-H 기 중 하나이고, 5) 4) R^{2a} 및 R^{2c} 가 H이고, R^{2b} 가 기재된 비-H 기 중 하나이고, 6) 4) R^{2b} 및 R^{2c} 가 H이고, R^{2a} 가 기재된 비-H 기 중 하나이고, 7) R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 각각 독립적으로 기재된 비-H 기 중 하나인 실시양태가 있다.

[0164]

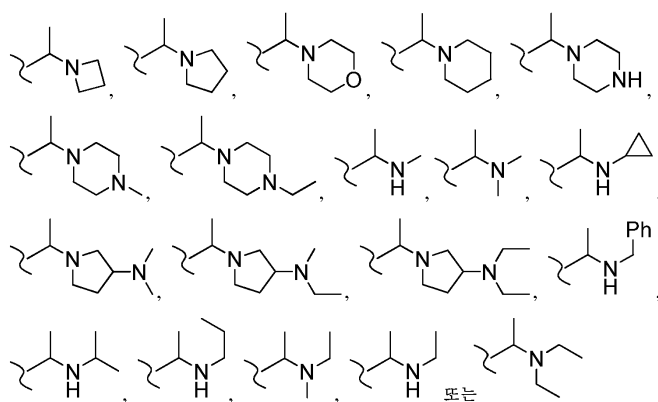
상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 C_{1-3} 알킬, F 또는 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 C_{1-3} 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 C_{1-3} 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 CH_3 이고; R^{2c} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2c} 가 $-OC_{1-3}$ 알킬이고; R^{2d} 가 F인 화합물이다. 상기 실시양태 1)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} 가 H이고; R^{2b} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2c} 가 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 F인 화합물이다.

[0165] 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 가 각각 독립적으로 CH_3 , $-OCH_3$ 또는 F이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 F이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 $-OCH_3$ 이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 F이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 다른 것이 CH_3 이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다. 상기 실시양태 7)에 따르면, 한 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 CH_3 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 $-OCH_3$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 F이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화합물이다.

[0166] 또 다른 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OCF_3$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 또는 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가



[0167] (1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b 기로 임의로 치환됨)이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화학식 IB에 따른 화합물이다. 또 다른 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OCF_3$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 또는 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가



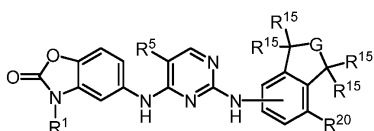
[0168] (1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b 기로 임의로 치환됨)이고; R^{2d} 가 H 또는 F인 화학식 IB에 따른 화합물이다.

[0169] 또 다른 실시양태는 R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 2개가 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OCF_3$, 할로, $-OCF_2H$, $-OCH_2F$, $-CF_3$, $-CN$, $-O(C(R^a)_2)_m-R^b$ 또는 $-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 이고; R^{2a} , R^{2b} 및 R^{2c} 중 하나가 수-가용화 기이고; R^{2d} 가 H

또는 F인 화학식 IB에 따른 화합물이다. 수-가용화 기는 기를 포함하지 않는 유사체 화합물과 비교하여 기가 포함되어 있는 화합물의 수-용해도를 개선하거나 증가시키기에 충분한 친수성 특징을 갖는 기이다. 친수성 특징은, 예를 들어 사용 조건 하에 이온화되어 하전된 모이어티를 형성하는 관능기 (예를 들어, 카르복실산, 술폰산 및 염, 인산 및 염, 아민 등); 영구 전하를 포함하는 기 (예를 들어, 4급 암모늄 기); 및/또는 헤테로원자 또는 헤테로원자 기를 포함함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, $-O-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-S-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(C(R^b)_2)_m-R^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-R^b$ 및 $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$. 보다 구체적인 예는 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- R^b , $-S-C_{1-6}$ 알킬렌- R^b , $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- R^a 를 포함하며, 여기서 R^a 는 헤테로시클릴, $-N(R^a)-C_{1-6}$ 알킬렌- R^b , $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- $CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-C_{1-6}$ 알킬렌- R^b 및 $-N((C(R^a)_2)_{1-3}R^b)_2$ 이다. 보다 구체적인 예는 $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- R^b , $-S-C_{1-4}$ 알킬렌- R^b , $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- R^a 를 포함하며, 여기서 R^a 는 헤테로시클릴, $-N(H)-C_{1-4}$ 알킬렌- R^b , $-O-C_{1-4}$ 알킬렌- $CH((CH_2)_{1-2}R^b)R^b$, $-C(O)N(H)-C_{1-4}$ 알킬렌- R^b 및 $-N((CH_2)_{1-3}R^b)_2$ 이다. 또 다른 구체적인 예에서, 수-가용화 기에 대해 상기 주어진 화학식에 따라, 수-가용화 기는 아미노산의 질소에 대한 결합을 통해 분자로부터 테더링된 아미노산이다. 보다 구체적인 예에서, 수-가용화 기는 모 고리, 예를 들어 고리 A에 부착된 α -아미노산 또는 그의 유도체 및/또는 Z^1 또는 Z^2 에서는 α -아미노산의 질소를 통해 부착된 것, 예를 들어 $-N(H)C(R^a)_2-R^b$ (여기서, R^b 는 $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)N(R^c)_2$ 임)이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 수-가용화 기는 모르폴리노, 피페리디닐, $N-C_{1-6}$ 알킬 피페리디닐, 피페라지닐, $N-C_{1-6}$ 알킬 피페라지닐, 피롤리디닐, $N-C_{1-6}$ 알킬 피롤리디닐, 디아제피닐, $N-C_{1-6}$ 알킬 아제피닐, 호모피페라지닐, $N-C_{1-6}$ 알킬 호모피페라지닐, 이미다조일 등이다. 또 다른 예에서, 수-가용화 기는 알킬렌, 알킬리덴, 알킬리딘 링커를 통해 모 분자에 테더링된 상기 언급된 고리 중 하나이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 수-가용화 기는 C_{1-6} 알킬렌을 통해 모 분자에 테더링된 상기 언급된 고리 중 하나이며, 여기서 알킬렌 탄소 중 1 또는 2개가 독립적으로 O, S 또는 NH 중 하나로 대체되지만, 상기 언급된 헤테로원자 중 임의의 2개가 링커에 접하는 경우는 없다. 다른 수-가용화 기는 널리 공지되어 있으며, 예로서 친수성 기, 예컨대 아민, 알콜, 카르복실산, 아인산, 술폰시드, 탄수화물, 당 알콜, 아미노산, 티올, 폴리올, 에테르, 티오에테르 및 4급 아민 염 중 1개 이상으로 치환된 알킬 또는 헤테로알리시클릴 기를 포함한다.

[0170] 또 다른 실시양태는 하기 구조 화학식 IC의 화학식 I에 따른 화합물이다:

[0171] <화학식 IC>



[0172]

[0173] 상기 식에서, R^1 은 H 또는 R^{50} 이고; R^5 는 H, 할로, $-CN$, C_{1-6} 알킬, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이고; R^{20} 은 H 또는 C_{1-6} 알킬이고; 각각의 R^{15} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나, 또는 동일한 탄소 상의 2개의 R^{15} 는 함께 옥소이고; G는 O 또는 NH이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H, 할로, $-CN$, C_{1-6} 알킬 또는 니트로이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H, 할로 또는 C_{1-6} 알킬이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 H, 할로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 할로 또는 메틸이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 F 또는 CH_3 이다. 또 다른 실시양태에서, R^5 는 CH_3 이다.

[0174] 구조 화학식 I, IA, IB 및 IC의 화합물의 각각의 상기 실시양태에 대해, R^1 이 H 또는 R^{50} 이고; R^{50} 이 $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ 이고; 각각의 R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 R^a 또는 1가 양이온 기이거나; 또는 2개의 R^{11} 이 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 4-8원 시클릭 포스페이트 기를 형성하거나, 또는 2개의 R^{11} 이 함께 2가 양이온 기

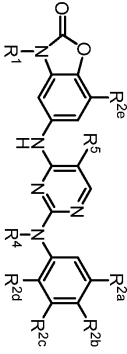
를 나타내는 실시양태가 있다. 또한, 각각의 이들 실시양태에 대해, 각각의 R^{11} 이 각 경우에 독립적으로 H, t-부틸, 또는 제약상 허용되는 양이온, 예컨대 $HOCH_2CH_2N(CH_3)_3^+$, Na^+ , Li^+ 또는 K^+ 인 보다 구체적인 실시양태가 있다.

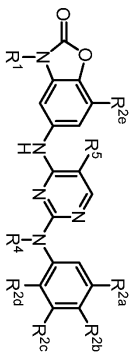
[0175] 언급된 바와 같이, 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 전구약물, 뿐만 아니라 그의 염은 또한 당업계에 널리 공지되어 있는 바와 같은 수화물, 용매화물 및 N-옥시드의 형태일 수 있다. 한 실시양태는 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염 형태이다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 수단에 의해, 예컨대 용매 또는 매질 중에서 생성물의 유리 염기 형태를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시킴으로써 형성될 수 있으며, 여기서 염은 불용성이거나 또는 용매, 예컨대 물 (진공하에, 동결 건조에 의해, 또는 적합한 이온 교환 수지 상에서 기존의 염의 음이온을 또 다른 음이온으로 교환하여 제거됨) 중에 존재한다. 본 발명은 그의 범주 내에 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 염의 용매화물, 및 그의 수화물, 예를 들어 수화된 포르메이트 염을 포함한다.

[0176] 한 실시양태는 표 I 및 II로부터 선택된 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 전구약물, 용매화물 또는 제약상 허용되는 염이다. 본원에 기재된 수많은 화합물은 모 화합물로서, 하나 이상의 염 형태로서, 또는 모 화합물 및 하나 이상의 염 둘 다로서 제조되었다. 제조된 일부 특정 염 (표 I - II의 명칭으로 지칭됨)은 아르기닌 염: 화합물 I-130; 칼슘 염: 화합물 I-118; 트리스 염: 화합물 I-132; 이칼륨 염: 화합물 I-136; 포르메이트 염: 화합물 I-1, I-8, I-16, I-67, I-84 내지 I-87, I-157 내지 I-166, I-196, I-197, I-207 내지 I-209, II-4, II-5 및 II-23 내지 II-25; 디포르메이트 염: 화합물 II-2 및 II-3; 모노트리플루오로아세테이트 염: 화합물 I-2 내지 I-7, I-10, I-11; I-13 내지 I-15, I-18, I-20 내지 I-22, I-24, I-29, I-32, I-35 내지 I-45, I-47 내지 I-49, I-51, I-54 내지 I-61, I-64 내지 I-66, I-68, I-69, I-71 내지 I-83, I-109 내지 I-112, I-116, I-117, I-120 내지 I-127, I-129, I-167, I-168, I-171 내지 I-185, I-187 내지 I-195, I-198 내지 I-202, II-1, II-6, II-7 및 II-26 내지 II-28; 디트리플루오로아세테이트 염: 화합물 I-89, I-90, I-95, I-97, I-103, I-104, I-169, I-170, I-186 및 II-29 내지 II-31; 벤젠 술폰산 염: 화합물 I-107, I-108, I-131 및 I-146; 황산 염: 화합물 I-114 및 I-151; 히드로클로라이드 염: 화합물 I-156; 이나트륨 염: 화합물 I-115; 메실레이트 염: 화합물 I-106 및 I-137; 파모산 염: 화합물 I-135; 및 리신 염: 화합물 I-216을 포함한다. 표 I 및 II를 계속해서 참조하면, 모 화합물로서 예시된 특정 화합물은 상기 단락 및 본원에 제공된 특성화 세부사항에 나타난 바와 같은 하나 이상의 염 형태로서 제조되었다.

[0177] 당업자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화학식은 본원에 구체적으로 기재된 것 뿐만 아니라 다른 염 형태를 포함한다. 유사하게, 당업자는 본원에 개시된 화학식이 용매화물, 예컨대 수화물을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

표 1

표 I								
								
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-13	H	H	H	F	H	F	H	H
I-14	H	H	Cl	F	H	F	H	H
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H
I-16	H	H	Br	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	F	H

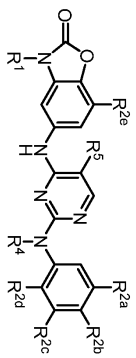


五
一

회합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ⁴
I-20	H	H	F	H	H	OCCH ₃	F	H
I-21	H	H	Cl	H	H	OCCH ₃	F	H
I-22	H	H	Br	H	H	OCCH ₃	F	H
I-23	H	H	H	H	H	OCCH ₃	F	H
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
I-27	H	H	CH ₃	H	Br	OCCH ₃	F	H
I-28	H	H	CH ₃	H	Br	H	F	H
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCCH ₃	F	H

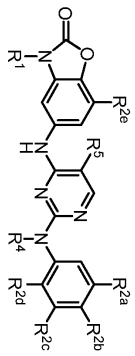
표 1

시험물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-30	H	H	CH ₃	CH ₂ C(O)H	H	H	H
I-31	H	H	CH ₃	H	C≡CH	H	H
I-32	H	H	Cl	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-33	H	H	Cl	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	H	H
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	H	H
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	H	H
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	H	H



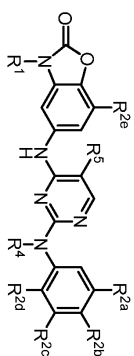
五
一

시험물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-39	H	H	CO ₂ C H ₃	H	H	H	H	H
I-40	H	H	CO ₂ C H ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCCH ₃	F	H
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCCH ₃	H	H
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-47	H	H	NO ₂	OCCH ₃	H	CF ₃	H	H



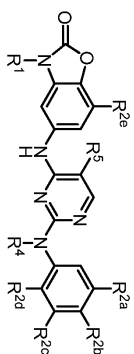
五
一

碎留号	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-48	H	H	CO ₂ C H ₃	H	F	OCH ₃	F	H
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃	OCH ₃	F	H
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-54	H	H	CO ₂ C H ₃	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-55	H	H	CO ₂ C H ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H



五
一

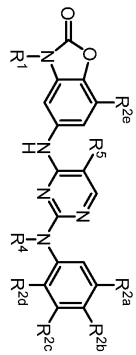
열합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-56	H	H	CO ₂ C H ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-57	H	H	CO ₂ C H ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-58	H	H	CO ₂ C H ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-59	H	H	CO ₂ C H ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-61	H	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-62	H	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H



五
一

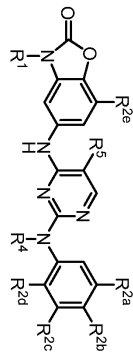
시험물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	F	H
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	F	H
I-74	H	H	CO ₂ C H ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	H
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	F	H
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-79	H	H	CH ₂ O H	CH ₃	F	CH ₃	H	H

화합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2b}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-80	H	H	CH ₂ O H	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-81	H	H	CH ₂ O H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H



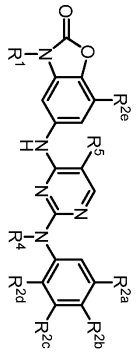
五
一

화합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-88	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-89	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H



五
一

화합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H



五
一

표 I

화합물

R^1

R^{2e}

R^5

R^{2a}

R^{2b}

R^{2c}

R^{2d}

R^4

I-94

H

CH_3

CH_3

CH_3

CH_3

H

H

I-95

H

CH_3

CH_3

CH_3

CH_3

H

H

I-96

H

CH_3

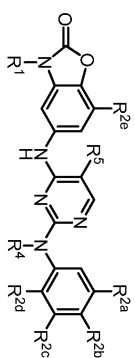
CH_3

CH_3

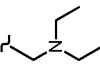
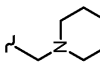
CH_3

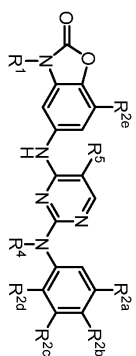
H

H



五
一

試料名	R ¹	R ^{2a}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-97	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-98	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-99	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H



五
一

試料名	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-100	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	F	H
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H

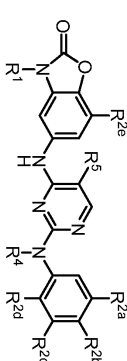
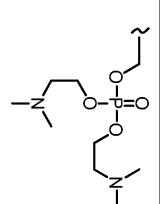
표 I

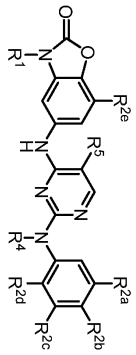
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-107	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-108	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-109	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-110	H	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-111	H	F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-112	H	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-113	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-114	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-115	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-116	H	H	CH ₃	OH	F	CH ₃	H	H

표 1								
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-117	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	H
I-118	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	F	H
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	H	H
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

표 1

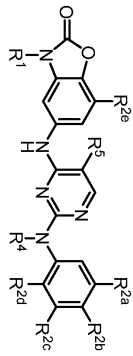
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

표 I							
							
화합물	R ¹	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	H



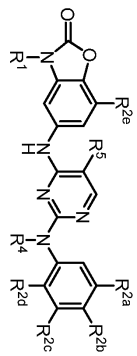
五
一

화학물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-141	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	H
I-142	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-143	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-146	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H	H
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	Br	CH ₃	H	H
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	H	H



五 一

시험물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2b}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	H	H
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	H	H
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	H	H
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-157	H	H	F	H	COOCH ₃	H	H	H
I-158	H	H	F	H		H	H	H



五
一

표 1

화합물	R ¹	R ^{2e}	R ³	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
-----	----------------	-----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----------------

I-159	H	H	F	H		H	H	H
-------	---	---	---	---	--	---	---	---

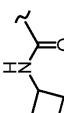
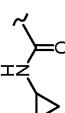
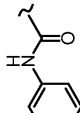
I-160	H	H	F	H		H	H	H
-------	---	---	---	---	--	---	---	---

I-161	H	H	F	H		H	H	H
-------	---	---	---	---	--	---	---	---

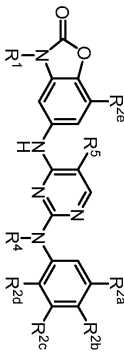
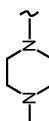
I-162	H	H	F	H		H	H	H
-------	---	---	---	---	--	---	---	---

I-163	H	H	F	H		H	H	H
-------	---	---	---	---	--	---	---	---

표 I

화합물	R ¹	R ^{2c}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{3b}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ⁴
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	H	H
I-165	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-166	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-169	H	H	F	F	H		H	H

[0200]

표 I								
								
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-170	H	H	F	F	H		H	H
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
I-173	H	CH ₃	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-175	H	H	F	CH ₃	H	OC(=O)CH ₃	H	H
I-176	H	CH ₃	F	OC(=O)CH ₃	H	CF ₃	H	H
I-177	H	CH ₃	F	OC(=O)CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-178	H	CH ₃	F	H	OC(=O)CH ₃	CH ₃	H	H

[0201]

화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃		H
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃		H
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃		H
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃		H
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃		H
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃		H
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃		H
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃		H

표 1							
화합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	H
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	H
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	H
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	H
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	F
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	F
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	H

표 1								
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃ H	H	H
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃ H	H	H
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	H	H
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	H	H
I-203	H	H	F	H	CH ₃	피리딘-3-일	H	H
I-204	H	H	F	H	CH ₃	피리딘-4-일	H	H
I-205	H	H	F	H	F	피리딘-4-일	H	H
I-206	H	H	F	H	F	피리딘-3-일	H	H

[0204]

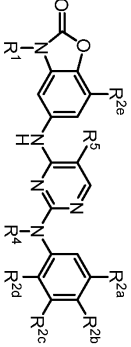
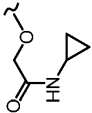
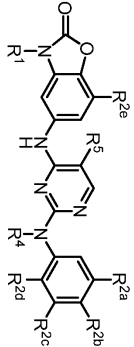
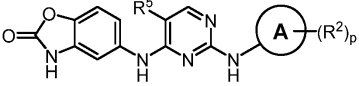
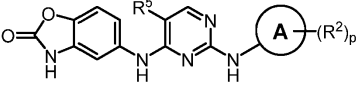
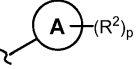
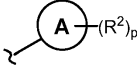
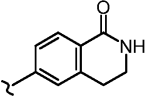
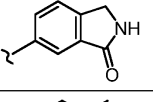
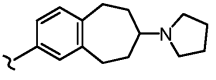
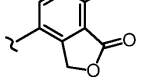
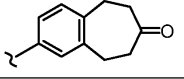
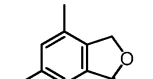
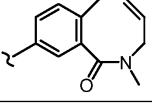
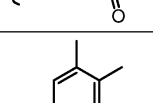
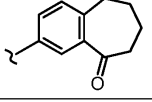
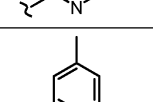
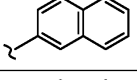
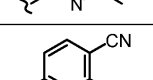
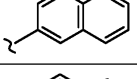
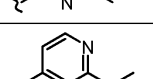
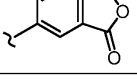
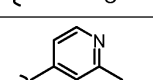
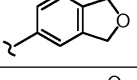
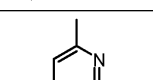
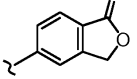
표 I							
							
화합물	R ¹	R ^{2a}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
I-207	H	H	F	OCH ₃	피리딘-4-일	H	H
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	피리딘-4-일	H
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	피리딘-3-일	H
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	H
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	H
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	H
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		H
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	H

표 1								
								
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	F	H
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-224	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	H	H
I-225	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	H	H

Ⅹ I							
화합물	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}
I-226	CH ₂ OP(O)[OC(CH ₃) ₃] ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H
I-227	CH ₂ OP(O)OH[OC(CH ₃) ₃]	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H
I-228	CH ₂ OP(O)OH ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H
I-229	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H
I-230	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H
I-231	H	H	CH ₃	OCH ₃	C(O)OH	CH ₃	H

표 II			표 II		
					
화합물	R ⁵		화합물	R ⁵	
II-1	F		II-11	CH ₃	
II-2	F		II-12	CH ₃	
II-3	F		II-13	CH ₃	
II-4	F		II-14	CH ₃	
II-5	F		II-15	CH ₃	
II-6	NO ₂		II-16	CH ₃	
II-7	CO ₂ CH ₃		II-17	CH ₃	
II-8	CH ₃		II-18	CH ₃	
II-9	CH ₃		II-19	CH ₃	
II-10	CH ₃				

[0208]

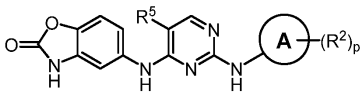
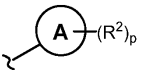
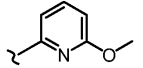
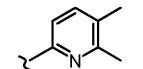
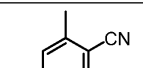
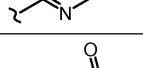
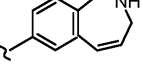
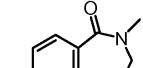
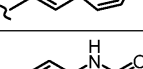
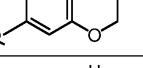
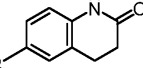
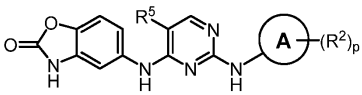
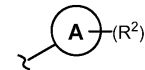
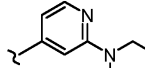
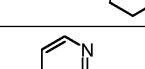
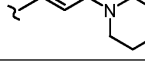
표 II		
		
화합물	R ⁵	
II-20	CH ₃	
II-21	CH ₃	
II-22	CH ₃	
II-23	F	
II-24	F	
II-25	F	
II-26	F	
II-27	F	
II-28	F	

표 II		
		
화합물	R ⁵	
II-29	CH ₃	
II-30	F	
II-31	CH ₃	

[0209]

[0210]

[0211]

전구약물

당업자는 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물이 전구기로 차폐되어 전구약물을 생성할 수 있는 관능기를 포함할 수 있음을 인지할 것이다. 반드시 그런 것은 아니나, 이러한 전구약물은 통상적으로 그의 활성 약물 형태로 전환될 때까지 약리학적으로 불활성이다. 실제로, 본 발명에 기재된 많은 2,4-피리미딘디아민 화합물들이 사용 조건 하에서 가수분해가능하거나 달리 절단가능한 프로모이어티를 포함한다. 예를 들어, 에스테르 기는 통상적으로 위의 산성 조건에 노출되는 경우에 산-촉매화된 가수분해를 겪거나, 또는 장 또는 혈액의 염기성 조건에 노출되는 경우에 염기-촉매화된 가수분해를 겪음으로써, 모 카르복실산을 생성한다. 따라서, 대상체에게 경구로 투여되는 경우에, 에스테르 모이어티를 포함하는 2,4-피리미딘디아민 화합물은 에스테르 형태가 약리학 상 활성인지 여부에 관계없이 그의 상응하는 카르복실산의 전구약물로 간주될 수 있다.

[0212]

전구기(들)가 대사되는 메카니즘은 중요하지 않으며, 이는 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 위의 산성 조건 하에서의 가수분해, 및/또는 소화관 및/또는 신체의 조직 또는 장기에 존재하는 효소에 의해 유발될 수 있다. 실제로, 전구기(들)는 체내의 특정 부위에서 대사되도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 많은 에스테르들이 위에서 발견되는 산성 조건 하에서 절단된다. 위에서 활성 2,4-피리미딘디아민으로 화학적으로 절단되도록 설계되는 전구약물은 이러한 에스테르를 포함하는 전구기를 사용할 수 있다. 다르게는, 전구기는 에스테라제, 아마이드, 리폴라제 및 포스파타제 (ATPase 및 키나제 포함) 등과 같은 효소의 존재 하에 대사되도록 설계될 수 있다. 생체내에서 대사될 수 있는 연결을 포함하는 전구기는 널리 공지되어 있고, 그 예로서 비제한적으로 에테르, 티오 에테르, 실릴에테르, 실릴티오에테르, 에스테르, 티오에스테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, 카르바메이트, 티오카르바메이트, 우레아, 티오우레아 및 카르복스아미드를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어

간의 시토크롬 P₄₅₀과 같은 산화 효소에 의해 대사가가능한 기로 산화되는 "전구체" 기가 선택될 수 있다.

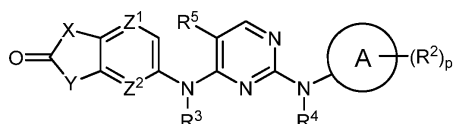
[0213] 전구약물에서, 임의의 이용가능한 관능성 모이어티는 전구기로 차폐되어 전구약물을 생성할 수 있다. 전구기로 차폐될 수 있는 2,4-피리미딘디아민 화합물 내의 관능기 (프로모이어티에 포함됨)는 아민 (1급 및 2급), 히드록실, 술폰 (티올) 및 카르복실을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물 내의 관능기를 차폐시켜 전구약물을 수득하는데 적합한 다양한 전구기 뿐만 아니라, 그로부터 생성된 프로모이어티가 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 히드록실 관능기는 술폰에이트, 에스테르 또는 카르보네이트 프로모이어티로서 차폐될 수 있으며, 이는 생체내에서 가수분해되어 히드록실 기를 제공할 수 있다. 아미노 관능기는 아마이드, 카르바메이트, 이민, 우레아, 포스페닐, 포스포릴 또는 술폰일 프로모이어티로서 차폐될 수 있으며, 이는 생체내에서 가수분해되어 아미노 기를 제공할 수 있다. 카르복실 기는 에스테르 (실릴 에스테르 및 티오에스테르 포함), 아마이드 또는 히드라지드 프로모이어티로서 차폐될 수 있으며, 이는 생체내에서 가수분해되어 카르복실 기를 제공할 수 있다. 적합한 전구기 및 그들 각각의 프로모이어티의 다른 구체적인 예는 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 모든 전구기는 단독으로, 또는 조합되어 전구약물에 포함될 수 있다.

[0214] 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 상기 화합물의 사용 방법의 일부 실시양태에서, 전구기(들)는 예를 들어 2,4-피리미딘디아민의 N2 질소 원자, 2,4-피리미딘디아민의 N4 질소 원자, 및/또는 2,4-피리미딘디아민 상의 치환기에 포함되어 있는 1급 또는 2급 질소 원자를 비롯한 임의의 이용가능한 1급 또는 2급 아민에 부착될 수 있다.

[0215] 상기 언급된 바와 같이, 목적 사용 조건 하에서, 예를 들어 위에서 발견되는 산성 조건 하에서, 및/또는 생체내에서 발견되는 효소에 의해 대사되어 생물학적 활성 기, 예컨대 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민을 생성할 수 있다면, 전구기의 정체는 중요하지 않다. 따라서, 당업자는 전구기가 사실상 모든 공지되어 있거나 최근에 발견된 히드록실, 아민 또는 티올 보호기를 포함할 수 있음을 인지할 것이다. 적합한 보호기의 비제한적 예는 예를 들어 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991] (특히 p. 10-142 (알콜), 277-308 (티올) 및 309-405 (아민)); 그 개시내용이 본원에 참조로 포함됨; 본원에서 "Green & Wuts"로 칭함)에서 찾아볼 수 있다.

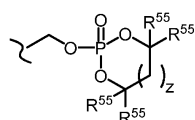
[0216] 예시적인 개시 화합물에 사용된 특히 유용한 전구기는 -CH₂OP(OH)₂ 뿐만 아니라 그의 에스테르, 혼합 산 에스테르 및 염이다. 일부 실시양태에서, -CH₂OP(OH)₂ 전구기는 모 분자의 질소 원자 (환상이거나 아님)를 통해 부착된다. 1개 초과와 이러한 전구기가 존재할 수 있다. 따라서, 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 용매화물이다.

[0217] <화학식 I>



[0218]

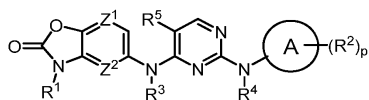
[0219] 상기 식에서, A, X, Y, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ 및 p는 상기 본원에 기재된 바와 같고, R¹ (존재하는 경우), R³ 및 R⁴ 중 1개 이상은 R⁵⁰ 이고; 여기서 R⁵⁰은 -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 H, C₁₋₆알킬 또는 1가 양이온 기이거나, 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 4-8원 시클릭 포스페이트 기



(상기 식에서, 각각의 R⁵⁵는 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 임의로 치환된 3-8원 헤테로알리시클릴, 임의로 치환된 C₆₋₁₄아릴, 임의로 치환된 C₇₋₂₀아릴알킬, 임의로 치환된 5-14원 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 6-15원 헤테로아릴알킬이고; z는 0, 1, 2 또는 3임)를 형성하거나; 또는 2개의 R¹¹은 함께 2가 유기 또는 무기 양이온 기 (여기서, 예시적인 무기 2가 양이온 기는 Ba²⁺, Bi²⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Mg²⁺, Ni²⁺, Sr²⁺ 및 Zn²⁺로부터 선택된 것들을 포함함)를 나타낸다.

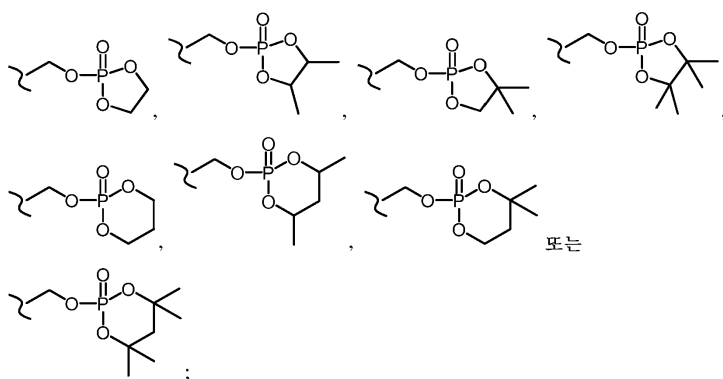
[0220] 또 다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 용매화물이다.

[0221] <화학식 II>



[0222]

[0223] 상기 식에서, A, Z¹, Z², R², R³, R⁴, R⁵ 및 p는 상기 본원에 기재된 바와 같고, R¹, R³ 및 R⁴ 중 1개 이상은 R⁵⁰ 이고; 여기서 R⁵⁰은 -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 H, C₁-6알킬 또는 1가 양이온 기이거나, 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께 5 또는 6-원 시클릭 포스페이트 기 (여기서, -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂는



[0224]

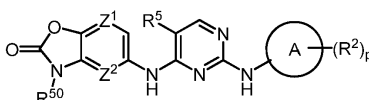
임)를 형성하거나, 또는 2개의 R¹¹은 함께 제 2가 양이온 기 (예로서, Ca²⁺, Mg²⁺ 및 Zn²⁺로부터 선택된 것들 포함)를 나타낸다.

[0225]

또 다른 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 용매화물이다.

[0226]

<화학식 III>



[0227]

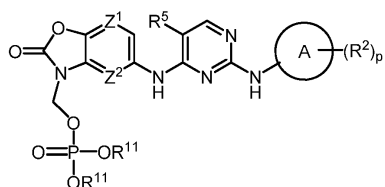
[0228] 상기 식에서, A, Z¹, Z², R², R⁵ 및 p는 상기 본원에 기재된 바와 같고, R⁵⁰은 -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 H, C₁-6알킬, Li⁺, K⁺, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, Na⁺ 또는 NH₄⁺이거나; 또는 2개의 R¹¹은 함께 Ca²⁺, Mg²⁺ 및 Zn²⁺로부터 선택된 2가 양이온 기를 나타낸다.

[0229]

또 다른 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 용매화물이다.

[0230]

<화학식 IV>



[0231]

[0232] 상기 식에서, A, Z¹, Z², R², R⁵ 및 p는 상기 본원에 기재된 바와 같고, 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 H, t-부틸, Li⁺, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, K⁺, Na⁺ 또는 NH₄⁺이거나; 또는 2개의 R¹¹은 함께 Ca²⁺, Mg²⁺ 및 Zn²⁺로부터 선택된 2가 양이온 기를 나타낸다.

[0233]

화학식 I, II, III 및 IV에 관련된 상기 4개의 단락에 기재된 각각의 전구약물 실시양태에 대해, 상기 화학식

I, IA, IB 및 IC에 관한 각각의 실시양태가 적용된다. 달리 말하면, 상기 화학식 I, IA, IB 및 IC에 관하여 기재된 각각의 실시양태에 대해, 상기 4개의 단락에 기재된 특정한 전구약물 실시양태가 적용되는 또 다른 실시양태가 있다.

[0234] 임의의 특정 작용 이론에 경계를 지으려는 의도는 없지만, 전구기 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ (예를 들어, 화학식 IV에 따름)가 하기 예시된 상응하는 히드록시메틸아민 중간체를 통해 활성 화합물로 대사되는 것으로 여겨진다.

[0235]

[0236] 상기 히드록시메틸아민 화합물은, 전형적으로 통제된 조건 하에서 단리가능하지만, 이들이 생체내에서 가수분해되는 생리적 조건 및 다양한 pH 범위하에서 불안정하여 포름알데히드 및 활성 약물 물질을 생성하는 것으로 공지되어 있다. 상기 관찰을 기초로, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 생체내에서, 예를 들어 위의 산성 조건 및/또는 소화관 또는 다른 기관 및/또는 조직 또는 체액에 존재하는 효소에 의해 대사되어 활성 약물 물질 2,4-피리미딘디아민을 생성할 수 있는 히드록시메틸 전구기를 포함한다.

[0237] 추가로, 이들 히드록시메틸아민의 아미노 및 티오 유사체가 유사하게 생리적 조건에서 불안정할 것이며 또한 생체내에서 활성 2,4-피리미딘디아민 약물로 가수분해될 것으로 예상된다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 이들 상응하는 1급 아미노 및 티오 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명은 1급 아민, 티올 및 히드록시기가, 생리적 사용 조건 하에 제거되어 상응하는 히드록시메틸, 티올메틸 및 아미노메틸 화합물을 생성하는 "보호기"로 차폐된 화합물을 포함한다 (즉, 이들 "보호기"를 사용하여 이들 화합물이 마찬가지로 적합한 전구약물을 생성할 것임).

[0238] 목적 투여 방식을 위한 임의의 특정 전구기의 적합성은 생화학적 검정으로 확인될 수 있다. 예를 들어, 전구약물이 특정 조직 또는 기관으로의 주사에 의해 투여되고 조직 또는 기관에서 발견되는 다양한 효소(들)의 정체가 공지되어 있는 경우에, 특정 전구약물은 단리된 효소(들)를 사용한 생화학적 검정으로 대사에 대해 시험될 수 있다. 다르게는, 특정 전구약물은 조직 및/또는 기관 추출물을 사용하여 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물로의 대사에 대해 시험될 수 있다. 조직 및/또는 기관 추출물의 사용은, 표적 조직 또는 기관에서 발견되는 효소의 정체(들)가 공지되어 있지 않은 경우 또는 단리된 효소가 편리하게 사용가능하지 않은 경우에 특히 편리할 수 있다. 당업자는 이러한 시험관내 시험을 이용하는 특정 적용에 적합한 대사 특성 (예컨대, 동역학)을 갖는 전구기를 용이하게 선택할 수 있을 것이다. 특정 전구약물은 또한 시험관내 동물 모델에서 적합한 대사에 대해 시험될 수 있다.

[0239] $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 전구기를 보유하는 본원에 기재된 바와 같은 화합물은, 예를 들어 화학식 IV의 화합물에 대해 하기 도시된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0240]

[0241] 전형적으로, 옥사졸리딘은 고리의 NH 상의 양성자는 적절한 포스포네이트 시약 (여기서, LG는 적합한 이탈기임)로 선택적으로 알킬화되어 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (상기 경우에 화학식 IV의 화합물)을 형성할 수 있다. 본원에 기재된 화학식 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 의 전구기의 제조 방법에 대한 추가 기재는 발명의 명칭 "피리미딘디아민 전구약물 및 그의 용도"의 미국 특허 번호 7,449,458 (그 개시내용이 그의 전문으로 본원에 참조로 포함됨)에 구체적으로 교시되어 있다.

[0242] 당업자는 본원에 기재된 바와 같은 화합물이 호변이성질현상, 형태 이성질현상, 기하 이성질현상 및/또는 광학 이성질현상을 나타낼 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 및 전구약물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 포함할 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (예컨대, 기하 이성질체), 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 그의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 또 다른 예로서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 에놀 형태, 케토 형태를 비롯한 여러 호

변이성질체 형태, 및 그의 혼합물로 존재할 수 있다. 명세서 및 특허청구범위 내의 다양한 화합물 명칭, 화학식 및 화합물 도면이 가능한 호변이성질체, 형태 이성질체, 광학 이성질체 또는 기하 이성질체 형태 중 단 하나만을 나타낼 수 있기 때문에, 본 발명이 본원에 기재된 화합물의 임의의 호변이성질체, 형태 이성질체, 광학 이성질체 및/또는 기하 이성질체 형태, 뿐만 아니라 이들 다양한 이성질체 형태의 혼합물을 포함한다는 것을 이해할 것이다. 회전이 제한되는 경우에 (예를 들어, 2,4-피리미딘디아민 코어 구조 주위로), 회전장애이성질체가 또한 가능하고, 또한 본원에 기재된 바와 같은 화합물에 명확하게 포함된다. 본원에 포함된 화합물은 이성질현상의 형태를 제외하고는, 화학적으로 안정하고 단리가능한 것으로 의도된다.

[0243] 당업자가 이해하는 바와 같이, 특정 원자는 하나 초과와 동위원소 형태로 존재한다. 예를 들어, 수소는 경수소 (^1H), 중수소 (^2H) 및 삼중수소 (^3H)로서 존재하고, 탄소는 자연적으로 3개의 상이한 동위원소, ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 로서 존재한다. 따라서, 본원에 개시된 화학식은 특정 원소, 예컨대 수소 및 탄소의 1개 이상의 상이한 동위원소 형태를 갖는 화합물을 포함한다. 당업자는 개시된 화합물의 임의의 위치에서의 임의의 원자가 동위원소 풍부하거나, 하나 이상의 동위원소로 표지되거나, 또는 이들의 조합일 수 있다는 것을 인식할 것이다 (임의의 동위원소는 현재 공지되어 있거나, 또는 미래에 발견됨). 동위원소의 특정한 예는 탄소, 수소, 질소, 산소, 인, 할로젠 (예를 들어, 염소, 플루오린, 브로민 및 아이오딘)의 동위원소, 및 그의 조합을 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 동위원소 풍부 형태로 제공된다. 특정 예에서, 화학식 I의 화합물은 경수소와 비교하여 중수소가 풍부하다. 한 실시양태에서, 고리 A에 부가된 1개 이상의 기는 H보다는 오히려 중수소를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, R^5 에서의 알킬 기는 H보다는 오히려 중수소를 갖는다. 중수소는 약 0.015%의 천연 존재비를 갖는다. 따라서, 자연에서 발생하는 대략 모두 6,500개의 수소 원자에 대해, 1개의 중수소 원자가 존재한다. 본원에는 1개 이상의 위치에서 중수소가 풍부한 화합물이 개시된다. 따라서, 중수소를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 중수소를 1개 이상의 위치에서 (상기 경우가 있을 수 있다면) 0.015% 초과와 존재비로 갖는다.

[0244] 한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 중수소를 갖는 것으로 지정된 위치에서, 화합물 내에서 중수소로 지정된 각각의 원자에서 적어도 2000 (30% 중수소 혼입) 또는 적어도 3000 (45% 중수소 혼입)의 최소 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0245] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 적어도 3500 (각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000 (60% 중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000 (75% 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000 (90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97% 중수소 혼입), 적어도 6600 (99% 중수소 혼입) 또는 적어도 6633.3 (99.5% 중수소 혼입)의 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0246] 제약 조성물

[0247] 또 다른 실시양태는 본원의 임의의 실시양태에 기재된 바와 같은 화합물을 포함하는 제약 조성물이다. 본원에 기재된 제약 조성물은 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분쇄, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 방법에 의해 제조될 수 있다. 상기 조성물은 하나 이상의 생리학상 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 활성 화합물을 제약상 사용할 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 보조제를 사용하여 통상의 방식으로 제제화될 수 있다.

[0248] 2,4-피리미딘디아민 화합물은 그 자체가 제약 조성물로 제제화될 수 있거나, 또는 본원에 기재된 바와 같은 수화물, 용매화물, N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 제제화될 수 있다. 전형적으로, 이러한 염은 상응하는 유리 산 및 염기에 비해 수용액 중에서 보다 가용성이나, 상응하는 유리 산 및 염기에 비해 보다 낮은 용해도를 갖는 염이 형성될 수 있다.

[0249] 한 실시양태는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 보존제, 안정화제 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약 제제이다.

[0250] 화합물은 다양한 제제 및 투여량으로 제공될 수 있다. 화합물은, 화합물이 그 자체가 제약 조성물로 제제화될 수 있거나 또는 본원에 기재된 바와 같은 수화물, 용매화물, N-옥시드 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 제제화될 수 있는 경우를 포함하여, 제약상 허용되는 형태로 제공될 수 있다. 전형적으로, 이러한 염은 상응하는 유리 산 및 염기에 비해 수용액 중에서 보다 가용성이나, 상응하는 유리 산 및 염기에 비해 보다 낮은 용해도를 갖는 염이 형성될 수 있다. 제제에 대한 논의에서 화합물, 2,4-피리미딘디아민 화합물 또는 "활성"이 언급되는 것은 또한 당업자에게 공지된 바와 같이 적절하다면 2,4-피리미딘디아민 화합물의 전구약물의 제제도 포함하는

것으로 의도된다는 것을 이해해야 한다.

- [0251] 한 실시양태에서, 상기 화합물은 앞서 언급된 바와 같이 비-독성의 제약상 허용되는 염으로 제공된다. 본원에 기재된 화합물의 적합한 제약상 허용되는 염은 산 부가염, 예컨대 염산, 푸마르산, p-톨루엔술포산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 형성된 것을 포함한다. 아민 기의 염은 또한, 아미노 질소 원자가 적합한 유기 기, 예컨대 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 치환된 알킬 모이어티를 보유하는 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 화합물이 산성 모이어티를 보유하는 경우에, 그의 적합한 제약상 허용되는 염은 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염; 및 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염을 포함할 수 있다.
- [0252] 2,4-피리미딘디아민 화합물의 투여를 위한 제약 조성물은 투여량 단위 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 제약 업계에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 치밀하게 회합되도록 한 후에 필요에 따라 생성물을 원하는 제제로 성형함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 활성 화합물은 제약 조성물 내에 목적 치료 효과를 생성하기에 충분한 양으로 포함된다.
- [0253] 2,4-피리미딘디아민 화합물은 경구, 비경구 (예를 들어, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식)에 의해, 비강내 흡입 스프레이, 질, 직장, 설하, 요도 (예를 들어, 요도 좌제) 또는 국소 투여 경로 (예를 들어, 겔, 연고, 크림, 에어로졸 등)에 의해 투여될 수 있고, 통상의 비-독성의 제약상 허용되는 담체, 보조제, 부형제 및 각각의 투여 경로에 적절한 비히클을 함유하는 적합한 투여량 단위 제제로 단독으로 제제화되거나 함께 제제화될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 온혈 동물, 예컨대 마우스, 래트, 말, 소, 양, 개, 고양이 및 원숭이의 치료 뿐만 아니라, 인간에서 효과적일 수 있다.
- [0254] 순수한 형태로 또는 적절한 제약 조성물로 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것은 유사한 유용성을 제공하기 위한 작용제의 허용되는 임의의 투여 방식을 통해 수행될 수 있다. 따라서, 투여는 예를 들어 경구로, 비강내로, 비경구로 (정맥내, 근육내 또는 피하), 국소적으로, 경피로, 질내로, 방광내로, 수조내로 또는 직장으로, 고체, 반고체, 동결건조 분말, 또는 액체 투여 형태, 예컨대 예를 들어 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 현탁액 또는 에어로졸 등의 형태로, 바람직하게는 정확한 투여량의 간단한 투여에 적합한 단위 투여 형태로 이루어질 수 있다.
- [0255] 국소 투여를 위해, JAK-선택적 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 당업계에 널리 공지된 바와 같은 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액 등으로 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 패치 또는 다른 경피 전달 시스템 또는 제제, 예를 들어 화합물의 피부를 통한 신체 조직으로의 전달을 보조하기 위해 특이적으로 설계된 성분을 함유하는 제제 내에 포함될 수 있다.
- [0256] 전신 제제는 주사에 의한 투여를 위해 설계된 것들 (예를 들어, 피하, 정맥내, 근육내, 경막내 또는 복강내 주사), 뿐만 아니라 경피, 경점막, 경구 또는 폐 투여를 위해 설계된 것들을 포함한다.
- [0257] 유용한 주사가능 제제는 수성 또는 유성 비히클 중 활성 화합물(들)의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전을 포함한다. 조성물은 또한 제제화 작용제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 주사용 제제는 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중용량 용기로 제공될 수 있고, 첨가된 보존제를 함유할 수 있다.
- [0258] 다르게는, 주사가능한 제제는 사용 전에 멸균된 발열원 비함유 물, 완충제 및 텍스트로스 용액을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 적합한 비히클과 함께 재구성되는 분말 형태로 제공될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대 동결건조에 의해 건조되고 사용 전에 재구성될 수 있다.
- [0259] 경점막 투여를 위해, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 공지되어 있다.
- [0260] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은 예를 들어 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 메이즈 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트)와 같은 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조된 로젠지, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 예를 들어 당, 필름 또는 장용 코팅을 사용하여 당업계에 널리 공지되어 있는 방법으로 코팅될 수 있다. 추가로, 활성 성분으로서의 2,4-치환된 피리미딘디아민 또는 그의 전구약물을 함유하는, 경구 사용에 적합한 형태의 제약 조성물은 또한, 예를 들어 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또

는 시럽 또는 엘릭시르를 포함할 수 있다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 제약 조성물의 제조에 대해 당업계에서 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 제약상 우아하고 맛우수한 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 비롯한 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 정제는 활성 성분(약물 및/또는 전구약물 포함)을 정제의 제조에 적합한 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하여 함유한다. 이들 부형제는, 예를 들어 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제(예를 들어, 옥수수 전분 또는 알긴산); 결합제(예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아) 및 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석)일 수 있다. 정제는 비코팅 상태일 수 있거나, 또는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 작용이 지속되도록 공지된 기술로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한 미국 특허 번호 4,256,108; 4,166,452; 및 4,265,874에 기재된 기술로 코팅되어 제어 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 형성할 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다.

[0261] 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어 엘릭시르, 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성되는 건조 생성물로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁화제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식물 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알콜, 크레모포어(cremophore)TM 또는 분획화된 식물성 오일); 및 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상의 수단에 의해 제조될 수 있다. 상기 제제는 또한 적절한 경우에 완충제, 보존제, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다.

[0262] 경구 투여용 제제는 널리 공지되어 있는 바와 같이 활성 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

[0263] 협측 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.

[0264] 비강 투여 또는 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우에, 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 편리하게는 건조 분말 흡입기를 형성하는 건조 분말 형태로(단독으로, 또는 혼합물로서, 예를 들어 락토스를 함유하는 건조 블렌드로, 또는 혼합된 성분 입자, 예를 들어 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 성분 입자로서), 또는 적합한 추진제(예를 들어, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 플루오로카본, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)를 사용하여 가압된 팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이로서 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계측된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴을 포함하는 캡슐 및 카트리지)는 상기 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하도록 제제화될 수 있다.

[0265] 건조 분말 또는 현탁액 제제로 사용하기 전에, 약물 제품은 전형적으로 흡입에 의한 전달에 적합한 크기(전형적으로 약 5 마이크로미터 미만)로 미분화된다. 이는 적절한 방법, 예컨대 나선 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 초임계 유체 가공, 분무 건조 등에 의해 당업자에게 공지된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0266] 제약 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 비-독성의 비경구-허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 2,4-피리미딘디아민 화합물은 또한 약물의 직장 또는 요도 투여를 위한 좌제 형태로 투여될 수 있다. 직장 및 질 투여 경로를 위해, 활성 화합물(들)은 용액(정제 관장의 경우), 좌제 또는 연고(통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유함)로 제제화될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 상기 화합물은 특히 남성에서(예를 들어, 고환 기능장애의 치료를 위해), 예를 들어 생식관련 상태의 치료에 사용하기 위한 요도 좌제로 제제화될 수 있다.

[0267] 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물은 조성물 또는 의약, 예컨대 국소 투여에 적합한 의약을 제조하는데 사용될 수 있다. 따라서, 2,4-피리미딘디아민 화합물을 포함하는 조성물을 국소 투여에 적합한 형태로 제조하는 방법이 구체적으로 고려된다. 국소 사용을 위해, 2,4-피리미딘디아민 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 겔, 용액, 현탁액 등이 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 사용하여 국소 투여용으로 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 추가의 제약상 허용되는 성분, 예컨대 희

석제, 안정화제 및/또는 보조제를 임의로 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 국소 제제는 본원에 기재된 상태 중에서도 특히 알레르기 상태 및/또는 피부 상태, 예컨대 건선, 접촉성 피부염 및 아토피성 피부염의 치료 용으로 제제화된다.

[0268] 당업자가 인지할 바와 같이, 2,4-피리미딘디아민 화합물의 제제, 제제의 전달량, 및 단일 용량의 투여 지속기간은 사용되는 흡입 장치의 유형 뿐만 아니라 기타 인자에 따라 달라진다. 일부 에어로졸 전달 시스템, 예컨대 네블라이저의 경우에, 투여 빈도 및 시스템이 활성화되는 시간의 길이는 주로 에어로졸 중 2,4-피리미딘디아민 화합물의 농도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 투여 기간이 짧을수록, 네블라이저 용액 중 2,4-피리미딘디아민 화합물을 더 높은 농도로 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 계량 용량 흡입기와 같은 장치는 목적하는 양의 2,4-피리미딘디아민 화합물을 전달하기 위해 더 높은 에어로졸 농도를 생성할 수 있고 더 짧은 기간 동안 작동할 수 있다. 건조 분말 흡입기와 같은 장치는 작용제의 주어진 충전량이 장치로부터 배출될 때까지 활성제를 전달한다. 이러한 유형의 흡입기에서는, 주어진 양의 분말 중 2,4-피리미딘디아민 화합물의 양이 단일 투여로 전달되는 용량을 결정한다. 2,4-피리미딘디아민의 제제는 선택된 흡입 장치에서 원하는 입자 크기를 생성하도록 선택된다.

[0269] 2,4-피리미딘디아민 화합물의 특정한 예를 투여하는데 사용될 수 있는 장치에는 당업계에 널리 공지되어 있는 장치, 예컨대 계량 흡입기, 액체 네블라이저, 건조 분말 흡입기, 분무기, 열 증발기 등이 포함된다. 특정 2,4-피리미딘디아민 화합물의 투여에 적합한 다른 기술은 전기수력학적 에어로졸화기를 포함한다.

[0270] 또한, 흡입 장치는 사용이 쉽고, 편리하게 휴대하기에 충분히 작고, 다중 용량을 제공할 수 있으며, 내구성이 있다는 의미에서 실용적인 것이 바람직하다. 상업적으로 입수가 가능한 흡입 장치의 일부 구체적인 예는 터보할러 (Turbohaler) (아스트라(Astra), 텔라웨어주 월링톤), 로타할러(Rotahaler) (글락소(Glaxo), 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크), 디스쿠스(Diskus) (글락소, 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크), 울트라벤트 (Ultravent) 네블라이저 (말린크로트(Mallinckrodt)), 에이콘(Acorn) II 네블라이저 (마르퀘스트 메디칼 프로덕츠(Marquest Medical Products), 뉴저지주 토토와), 벤토린(Ventolin) 계량 용량 흡입기 (글락소, 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크) 등이다. 한 실시양태에서, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 건조 분말 흡입기 또는 분무기에 의해 전달될 수 있다.

[0271] 건조 분말 흡입기로부터 투여하기 위한 2,4-피리미딘디아민 화합물의 제제는 전형적으로 2,4-피리미딘디아민 화합물을 함유하는 미분된 건조 분말을 포함할 수 있지만, 상기 분말은 또한 벌킹제, 완충제, 담체, 부형제, 또 다른 첨가제 등을 포함할 수 있다. 한 측면에서, 본 발명의 2,4-피리미딘디아민의 히드록시나프토에이트 염, 예컨대 1-히드록시- 또는 3-히드록시-2-나프탈렌카르복실레이트 염은 상응하는 유리 염기 형태와 비교하여 낮은 흡습성을 가지며, 부형제와의 탁월한 상용성, 안정성, 잘 미분화되는 특성, 및 다른 제약적 특성을 갖는다. 1-히드록시-2-나프탈렌카르복실레이트 염은 "크시나포에이트 염"으로 지칭될 수 있다. 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 크시나포에이트 염이 본원에 개시되어 있다. 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민의 크시나포에이트 염은 단독으로 투여될 수 있고, 뿐만 아니라 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제, 부형제 등과 혼합된 제제로서 투여될 수 있다. 한 실시양태는 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 크시나포산 염 형태의 건조 분말 제제이다. 담체 또는 기타 첨가제를 함유하거나 함유하지 않는 이러한 건조 분말 제제는 흡입을 통한 투여에 적합하다. 첨가제는 2,4-피리미딘디아민 화합물의 건조 분말 제제에 포함되어, 예를 들어 상기 분말을 희석시켜 특정 분말 흡입기로부터의 전달을 용이하게 하거나, 상기 제제의 가공을 용이하게 하거나, 상기 제제에 유리한 분말 특성을 제공하거나, 상기 분말이 흡입 장치로부터 분산되는 것을 용이하게 하거나, 제제를 안정화시키거나 (예를 들어, 항산화제 또는 완충제) 또는 제제에 맛을 제공하는 것 등을 가능하게 한다. 전형적 첨가제는 모노-, 디- 및 폴리사카라이드; 당 알콜 및 다른 폴리올, 예컨대 예를 들어 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레티토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 전분 또는 그의 조합; 소르비톨, 디포스파티딜 콜린 또는 레시틴과 같은 계면활성제 등을 포함한다. 예를 들어, 건조 분말 제제는 예컨대 상기 언급된, 본원에 명확히 참조로 포함되는 임의의 간행물 및 예를 들어 미국 특허 번호 5,700,904 (Baker, et al., 그의 전체 개시내용이 명확히 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 통상의 기술을 이용하여 여러가지 방식으로 제조될 수 있다. 하기도에서의 최대 침착에 적절한 크기 범위의 입자는 미분화, 분쇄 등에 의해 제조될 수 있다. 액체 제제는 하나 이상의 본 발명의 2,4-피리미딘디아민 화합물을 완충제 또는 다른 부형제를 포함하는 적절한 pH의 적합한 용매, 예컨대 물 중에 용해시킴으로써 제조될 수 있다.

[0272] 안구 투여를 위해, 2,4-피리미딘디아민 화합물(들) 또는 전구약물(들)을 안구에 투여하기에 적합한 용액, 에멀전, 현탁액 등으로 제제화할 수 있다. 안구 투여는 일반적으로 제제에 대한 안구의 국소 노출을 통해서 이루어지지만, 또한 필요한 경우에는 안구 내로의 주사를 포함한다. 화합물을 눈에 투여하기에 적합한 다양한 비히클

은 당업계에 공지되어 있다. 구체적인 비제한적 예는 미국 특허 번호 6,261,547; 미국 특허 번호 6,197,934; 미국 특허 번호 6,056,950; 미국 특허 번호 5,800,807; 미국 특허 번호 5,776,445; 미국 특허 번호 5,698,219; 미국 특허 번호 5,521,222; 미국 특허 번호 5,403,841; 미국 특허 번호 5,077,033; 미국 특허 번호 4,882,150; 및 미국 특허 번호 4,738,851에 기재되어 있다.

[0273] 전형적으로 안구 투여용 제제는 제약 유효량, 예컨대 약 0.0001% 내지 약 1.0% (중량 기준; w/w)의 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물을 함유한다. 특정 제제에서, 화합물의 제약 유효량은 0.0003% 내지 약 0.1% (w/w), 예컨대 약 0.003% 내지 약 0.5% (w/w), 또는 약 0.01% 내지 약 0.03% (w/w)이다.

[0274] 특정 예에서, 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물을 함유하는 안구 투여를 위한 안과용 조성물은 등장화제, 완충제, 또는 둘 다를 포함한다. 안과용 조성물의 특정 예에서, 등장화제는 단순한 탄수화물 또는 당 알콜이다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 등장화제는 조성물의 장성을, 바람직하게는 정상 눈물의 장성으로 조정하기 위해 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 적합한 등장화제의 예는 비제한적으로 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘, 탄수화물, 예컨대 텍스트로스, 프룩토스, 갈락토스, 폴리올, 예컨대 당 알콜 (예로서, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 락티톨, 이소말트, 말티톨 및 그의 조합 포함)을 포함한다. 완충제를 함유하는 조성물은, 일부 예에서, 포스페이트, 시트레이트, 또는 둘 다를 함유한다.

[0275] 한 측면에서, 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 안구 투여를 위한 조성물은 계면활성제, 안정화 중합체, 또는 둘 다를 임의로 함유한다. 계면활성제는 투여되는 보다 높은 농도의 2,4-피리미딘디아민 화합물의 전달을 용이하게 하기 위해 특정 조성물에 사용된다. 이러한 계면활성제는 화합물을 가용화시키기 위한 작용을 할 수 있다. 예시적인 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥실 피마자 오일, 킬록사폴, 트리톤 및 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다. 특정 실시양태에서 계면활성제는 트리톤 X114, 킬록사폴 및 그의 조합으로부터 선택된다. 안구 투여용 조성물의 또 다른 실시양태에서, 안정화 중합체는 카르보머 974p이다.

[0276] 장기간 전달을 위해, 2,4-피리미딘디아민 화합물(들) 또는 전구약물(들)은 이식 또는 근육내 주사로 투여하기 위한 데포 제제로 제제화될 수 있다. 활성 성분은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서), 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제제화될 수 있거나, 또는 난용성 유도체로서 (예를 들어, 난용성 염으로서) 제제화될 수 있다. 다르게는, 경피 흡수를 위해 활성 화합물(들)을 서서히 방출하는 접착성 디스크 또는 패치로서 제조된 경피 전달 시스템이 사용될 수 있다. 이를 위해, 활성 화합물(들)의 경피 침투를 용이하게 하기 위해 투과 증진제가 사용될 수 있다. 적합한 경피 패치는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,407,713; 미국 특허 번호 5,352,456; 미국 특허 번호 5,332,213; 미국 특허 번호 5,336,168; 미국 특허 번호 5,290,561; 미국 특허 번호 5,254,346; 미국 특허 번호 5,164,189; 미국 특허 번호 5,163,899; 미국 특허 번호 5,088,977; 미국 특허 번호 5,087,240; 미국 특허 번호 5,008,110; 및 미국 특허 번호 4,921,475에 기재되어 있다.

[0277] 다르게는, 다른 제약 전달 시스템을 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 활성 화합물(들) 또는 전구약물(들)을 전달하는데 사용될 수 있는 전달 비히클의 널리 공지된 예이다. 디메틸설폭시드 (DMSO)와 같은 특정 유기 용매가 또한 사용될 수 있지만, 통상적으로 보다 큰 독성을 대가로 한다.

[0278] 필요에 따라, 제약 조성물은 활성 화합물(들)을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배기 장치 내에 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 팩은 블리스터 팩과 같이 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 분배기 장치는 투여에 관한 지침서를 수반할 수 있다.

[0279] 또 다른 실시양태는 상기 임의의 실시양태에 기재된 바와 같은 화합물, 전구약물 또는 제약 조성물을 포함하는 키트이다. 키트 실시양태는 하기에 보다 상세히 기재된다.

[0280] 사용 방법

[0281] 본 발명은 본원에 기재된 상태에 대한 요법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 바와 같은 2,4-피리미딘디아민 화합물, 그의 전구약물 및 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다. 이들은 림프구, 대식세포 또는 비만 세포의 기능이 관여하는 상태를 포함한다. JAK 경로의 표적화 또는 JAK 키나제, 특히 JAK3의 억제가 치료상 유용한 상태는 백혈병, 림프종, 이식 거부 (예를 들어, 체장섬 이식 거부), 골수 이식 적용 (예를 들어, 이식편-대-숙주 질환), 자가면역 질환 (예를 들어, 류마티스 관절염, 건선 등), 염증 (예를 들어, 천식 등) 및 본원에 보다 상세히 기재된 바와 같은 다른 상태를 포함한다.

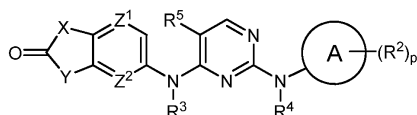
- [0282] 또 다른 실시양태에서, 방법은 본원에 기재된 상태의 치료에 대한 치료적 접근법으로서 수행될 수 있다. 따라서, 구체적 실시양태에서, 2,4-피리미딘디아민 화합물 (및 본원에 기재된 다양한 형태, 예컨대 (다양한 형태의) 화합물을 포함하는 제약 제제)은 인간을 비롯한 동물 대상체에서 본원에 기재된 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 방법은 일반적으로 대상체에게 상태를 치료하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 염, 전구약물, 수화물 또는 N-옥시드를 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물, 예컨대 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류 (이에 제한되지 않음)이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0283] 앞서 언급된 바와 같이, 수많은 상태가 2,4-치환된 피리미딘디아민 화합물, 그의 전구약물, 및 본원에 기재된 바와 같은 치료 방법을 사용하여 치료될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 환자에서 질환을 "치료하는" 것 또는 질환의 "치료"는 (1) 질환에 걸리기 쉽거나 아직 질환의 증상을 나타내지는 않는 환자에서 질환의 발병을 예방하거나; (2) 질환을 억제하거나 그의 발병을 저지하거나; 또는 (3) 질환을 완화시키거나 질환의 퇴행을 유발하는 것을 지칭한다. 당업계에서 널리 이해되는 바와 같이, "치료"는 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상적 결과를 달성하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 목적하는 결과는 하나 이상의 증상의 경감 또는 완화, 상태 (질환 포함)의 정도 감쇠, 상태 (질환 포함)의 형세 안정화 (즉, 악화되지 않음), 질환의 확산 예방, 상태 (질환 포함) 진행의 지연 또는 저속화, 상태 (질환 포함) 형세의 완화 또는 호전, 및 차도 (부분적 또는 전체적) (검출가능 또는 검출불가능의 여부와 관계 없음) 중 하나 이상을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 전체적으로 부류와 비교하여 상대적으로 강력하고 저용량으로, 바람직하게는 (반드시 그래야 하는 것은 아님) 국소적으로 투여될 수 있어, 전신 부작용을 최소화시킬 수 있는 화합물이 바람직하다.
- [0284] 본원에 기재된 화합물은 JAK 키나제의 강력하고 선택적인 억제제이며, 특히 JAK3을 함유하는 시토카인 신호전달 경로에 대해 선택적이다. 이 활성화의 결과로서, 화합물은 JAK 키나제 활성화, JAK 키나제가 역할을 하는 신호전달 캐스케이드, 및 이러한 신호전달 캐스케이드에 의해 영향을 받는 생물학적 반응을 조절하거나 억제하기 위해 다양한 시험관내, 생체내 및 생체의 관점에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서 상기 화합물을 이용하여 시험관내 또는 생체내에서, 사실상 JAK 키나제를 발현하는 임의의 세포 유형, 예컨대 조혈 세포 (예를 들어, JAK3이 우세하게 발현됨)에서 JAK 키나제를 억제할 수 있다. 또한, 이들을 사용하여 JAK 키나제, 특히 JAK3이 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드를 조절할 수 있다. 이러한 JAK-의존성 신호 전달 캐스케이드는 통상적인 감마 쇠, 예컨대 예를 들어 IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 및 IL-21을 포함하는 시토카인 수용체의 신호 전달 캐스케이드, 또는 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및 IL-21 수용체 신호전달 캐스케이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 상기 화합물을 시험관내 또는 생체내에서 사용하여 이러한 JAK-의존성 신호 전달 캐스케이드에 의해 영향을 받는 세포적 또는 생물학적 반응을 조절 (특히, 억제)할 수 있다. 이러한 세포적 또는 생물학적 반응은 IL-4/라모스 CD23 상향조절 및 IL-2 매개된 T-세포 증식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 중요하게는, 상기 화합물을 사용하여, JAK 키나제 활성화에 의해 전적으로 또는 부분적으로 매개되는 질환 (본원에서 "JAK 키나제 매개 질환"으로 지칭함)의 치료 또는 예방에 대한 치료적 접근법으로서 생체내에서 JAK 키나제를 억제할 수 있다. 본 발명의 개시 화합물로 치료되거나 예방될 수 있는 JAK 키나제 매개 질환의 비제한적 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 알레르기; 천식; 자가면역 질환, 예컨대 전신 자가면역 장애, 이식 거부 (예를 들어, 신장, 심장, 폐, 간, 췌장, 피부; 숙주 대 이식편 반응 (HVGR), 및 이식편 대 숙주 반응 (GVHR)), 류마티스 관절염 및 근위축성 측삭 경화증; T-세포 매개 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증, 건선 및 쇼그렌 증후군; 제II형 염증성 질환, 예컨대 혈관 염증 (혈관염, 동맥염, 아테롬성동맥경화증 및 관상 동맥 질환 포함); 중추신경계 질환, 예컨대 졸증; 폐 질환, 예컨대 폐쇄성 기관지염 및 원발성 폐고혈압; 고체, 지연형 제IV형 과민 반응; 및 혈액 악성종양, 예컨대 백혈병 및 림프종.
- [0285] 상기 열거된 장애 뿐만 아니라, 개시된 화합물은 모든 유형, 병인 또는 발병기전의 폐쇄성, 제한성 또는 염증성 기도 질환, 특히 상기 언급된 바와 같이 천식, 특히 아토피성 천식, 알레르기성 천식, 비-아토피성 천식, 기관지 천식, 비-알레르기성 천식, 기종성 천식, 운동-유발 천식, 감정-유발 천식, 환경 요인에 의해 유발되는 외인성 천식, 박테리아, 진균, 원충 및/또는 바이러스 감염과 연관된 감염성 천식, 세기관지염, 기침형 천식, 약물 유발 천식 등을 비롯한 폐쇄성, 제한성 또는 염증성 기도 질환의 치료에 특히 유용하다. 본원에 개시된 화합물은 또한 비제한적으로 계절성 알레르기성 비염, 통년성 알레르기성 비염, 혈관운동성 비염, 부비동염 (예컨대, 급성, 만성, 사골, 전두 상악 또는 접합 부비동염)을 비롯한 다양한 병인의 비염 또는 부비동염의 치료에 특히 유용하다. 개시된 화합물은 또한 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COLD), 만성 폐쇄성 기도 질환 (COAD), 또는 비제한적으로 만성 기관지염, 폐기종, 기관지확장증, 낭성 섬유증, 폐쇄성 세기관지염을 비롯한 소기도 폐쇄의 치료에 유용하다. 추가로, 개시된 화합물은 특히 급성 기관지염, 급성 후두기관 기관지염,

만성 기관지염, 건성 기관지염, 습성 기관지염, 감염성 천식 기관지염, 스태필로코쿠스 또는 스트렙토코쿠스 기관지염 및 폐포성 기관지염을 비롯한 기관지염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0286] 한 실시양태는 화학식 I에 따른 화합물, 또는 보다 구체적인 실시양태에서는 화학식 IA, IB, IC, II, III 또는 IV에 따른 화합물, 또는 보다 더 구체적인 실시양태에서는 본원에 기재된 종을 사용하는 본원에 기재된 바와 같은 방법이다. 간결성을 위해, 기재된 방법은 화학식 I의 화합물을 인용하지만, 다양한 화합물 및 조성물 아속 및 종에 따른 상응하는 방법이 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0287] 한 실시양태는 JAK 키나제를 JAK 키나제의 활성을 억제하는데 효과적인 양의 하기 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK 키나제의 활성의 억제 방법이다:

[0288] <화학식 I>



[0289]

[0290] 상기 식에서,

[0291] X 및 Y는 각각 독립적으로 O, S, S(O), SO₂ 또는 NR¹이고;

[0292] 각각의 R¹은 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, C(O)-C₁₋₆알킬, CO₂-C₁₋₆알킬 또는 R⁵⁰이고;

[0293] 각각의 R⁵⁰은 -C(R⁹)₂-A-R¹⁰이고, 여기서 A는 O 또는 S이고; 각각의 R⁹는 각 경우에 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁₋₆알킬, 임의로 치환된 C₆₋₁₀아릴 또는 임의로 치환된 C₇₋₁₆아릴알킬이거나; 또는 다르게는, 2개의 R⁹는 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 임의로 치환된 C₃₋₈시클로알킬 기 또는 임의로 치환된 3-8원 헤테로알리시클릴을 형성하고; R¹⁰은 R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ 또는 -P(O)(N(R¹²)₂)₂이고; 각각의 R¹¹은 각 경우에 독립적으로 R^a 또는 1가 양이온 기이거나; 또는 2개의 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스페이 트 기를 형성하거나, 또는 2개의 R¹¹은 함께 2가 양이온 기를 나타내고; 각각의 R¹²는 각 경우에 독립적으로 R^c 또는 -C₁₋₃알킬-N(R^c)₂이거나; 또는 각각 -P(O)(N(R¹²)₂)₂의 별개의 질소 상의 2개의 R¹²는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰산 비스아미드 기를 형성하거나; 또는 기 -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂의 1개의 R¹²와 R¹¹은 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 4-8원 시클릭 포스폰아미데이트 기를 형성하고;

[0294] 고리 A는 C₆₋₁₀아릴 또는 5-10원 헤테로아릴이고;

[0295] 각각의 R²는 각 경우에 독립적으로 H, R^c, R^b, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 R^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -OR^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -SR^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -C(O)R^c, R^c가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)R^c, 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -S(O)₂R^c, R^c가 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b로 치환된 -N(R^a)-S(O)₂R^c, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ 또는 -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b이고;

[0296] 각각의 R^a는 각 경우에 독립적으로 H, 중수소, C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, C₄₋₁₁시클로알킬알킬, C₆₋₁₀아릴, C₇₋₁₆아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-

16원 헤테로아릴알킬이고;

[0297] 각각의 R^b 는 각 경우에 독립적으로 $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, 할로 C_{1-3} 알킬옥시, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-S(O)_2N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-N(R^a)-S(O)_2H$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ 또는 $-[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)_2$ 이고;

[0298] 각각의 R^c 는 각 경우에 독립적으로 R^a 이거나, 또는 다르게는, 2개의 R^c 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께, 1개 이상의 동일하거나 상이한 추가의 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있고 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^d 기로 임의로 치환된 3 내지 10-원 헤테로알리시클릴 또는 5-10원 헤테로아릴을 형성하고;

[0299] 각각의 R^d 는 $=O$, $-OR^a$, 할로 C_{1-3} 알킬옥시, C_{1-6} 알킬, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, 할로, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)N(R^a)_2$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)N(R^a)_2$, $-OCO_2R^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-OC(NR^a)N(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_n-OR^a$, $-N(R^a)-S(O)_2R^a$, $-C(O)-C_{1-6}$ 할로알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$ 할로알킬, $-OC(O)R^a$, $-O(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-S(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-N(R^a)C_{1-6}$ 할로알킬, $-P(O)(OR^a)_2$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_m-OR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ 또는 $-N(R^a)C(O)C_{1-6}$ 할로알킬이고; 2개의 R^d 는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 로 임의로 치환된 3-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0300] 각각의 R^e 는 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{4-11} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 2-6원 헤테로알킬, 3-10원 헤테로알리시클릴, 4-11원 헤테로알리시클릴알킬, 5-15원 헤테로아릴 또는 6-16원 헤테로아릴알킬이고;

[0301] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0302] 각각의 m 은 1, 2 또는 3이고;

[0303] 각각의 n 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0304] 2개의 R^2 기는 이들이 부착되어 있는 원자 또는 원자들과 함께 조합되어, 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하고 1개 이상의 R^a 및/또는 R^b 로 임의로 치환된 4-10원 부분 또는 완전 포화 모노 또는 비시클릭 고리를 형성하고;

[0305] Z^1 및 Z^2 는 각각 독립적으로 CH , CR^2 또는 N 이고;

[0306] R^3 은 H , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

[0307] R^4 는 H , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 R^{50} 이고;

[0308] R^5 는 H , 할로, $-CN$, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, 알킬닐, 히드록시, 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시, 니트로, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ 또는 $-C(O)R^a$ 이다.

[0309] 또 다른 실시양태는, JAK 키나제를 JAK 키나제의 활성을 억제하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK 키나제의 활성의 억제 방법이다. 본원에 기재된 방법의 특정 실

시양태에서, 방법은 생체내에서 수행된다.

- [0310] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 시험관내에서 JAK3 키나제를 JAK 키나제의 활성을 억제하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK 키나제의 활성의 억제 방법을 제공한다.
- [0311] 구체적 실시양태에서, 화합물은 기관 및/또는 조직 이식 수용자에서 거부를 치료하고/거나 예방하는데 (즉, 동종이식 거부를 치료하고/거나 예방하는데) 사용될 수 있다. 동종이식편은 공여자 세포의 막에 존재하는 이식 (조직적합성) 항원에 대한 수용자의 세포-매개된 또는 체액 면역 반응을 통해 거부될 수 있다. 가장 강력한 항원은 인간 백혈구형 A (HLA) 항원으로 명명되는 유전자좌의 복합체에 의해 지배된다. ABO 혈액형 항원과 함께, 이들은 인간에서 검출가능한 주된 이식 항원이다.
- [0312] 일반적으로, 이식 후 거부는 초급성 (발생: 이식 후 수시간 내지 수일); 급성 (발생: 이식 후 수일 내지 수개월); 및 만성 (발생: 이식 후 수개월 내지 수년)의 3개의 카테고리로 나눌 수 있다.
- [0313] 초급성 거부는 이식편 조직을 공격하는 숙주 항체의 생성에 의해 주로 유발된다. 초급성 거부 반응에서, 항체는 이식 직후에 이식 혈관에서 관찰된다. 그 직후, 혈관 응고가 발생하고, 이는 허혈, 최종적으로 괴사 및 사망을 유발한다. 이식편 경색은 공지된 면역억제 요법에 대해 비반응성이다. HLA 항원을 시험관 내에서 동정할 수 있기 때문에, 이식전 스크리닝을 이용하여 초급성 거부 반응을 유의하게 감소시킨다. 상기 스크리닝의 결과로서, 초급성 거부는 오늘날 비교적 흔치않다.
- [0314] 급성 거부는 이식편 조직에 있는 항원 특이적 세포의 축적에 의해 매개되는 것으로 생각된다. 이들 항원에 대한 T-세포-매개 면역 반응 (즉, HVGR 또는 GVHR)이 급성 거부의 원칙적인 메카니즘이다. 이들 세포의 축적은 이식편 조직의 손상을 유발한다. CD4+ 헬퍼 T-세포 및 CD8+ 세포독성 T-세포 둘 다 이 과정에 관여하며, 상기 항원은 공여자 및 숙주 수지상 세포에 의해 제시되는 것으로 여겨진다. CD4+ 헬퍼 T-세포는 다른 이펙터 세포, 예컨대 대식세포 및 호산구를 이식편으로 동원하는 것을 보조한다. T-세포 활성화 신호 전달 캐스케이드 (예를 들어, CD28, CD40L 및 CD2 캐스케이드)의 접근에도 또한 관여한다.
- [0315] 세포-매개 급성 거부는 많은 경우에 면역요법을 강화시킴으로써 역전될 수 있다. 성공적인 역전 이후, 이식편의 심각하게 손상된 성분들은 섬유증에 의해 치유되고, 이식편의 나머지는 정상으로 나타난다. 급성 거부를 해결한 후, 면역억제 약물의 투여량은 매우 낮은 수준으로 감소될 수 있다.
- [0316] 신장 이식에서 특히 문제가 되는 만성 거부는 종종 증가된 면역억제 요법에도 불구하고 서서히 진행된다. 크게는 세포-매개 제IV형 과민증으로 인한 것으로 생각된다. 병리학적 프로파일이 급성 거부반응과는 상이하다. 동맥 내피가 혈관 내강을 점차적으로 폐쇄시킬 수 있는 과도한 증식에 주로 관여하여, 허혈, 섬유증, 내막 비후 및 아테롬성동맥경화 변화를 유발한다. 만성 거부는 주로 이식 혈관계의 진행성 소멸로 인한 것이며, 이는 느린 혈관염 과정과 유사하다.
- [0317] 제IV형 과민증에서, CD8 세포독성 T-세포 및 CD4 헬퍼 T 세포는 각각 부류 I 또는 부류 II MHC 분자와 복합체를 형성한 경우에 세포내에서 또는 세포외에서 합성된 항원을 인지한다. 대식세포는 항원-제시 세포로서 기능하며, 헬퍼 T-세포의 증식을 촉진시키는 IL-1을 방출한다. 헬퍼 T-세포는 인터페론 감마 및 IL-2를 방출하며, 이들은 함께 대식세포 활성화에 의해 매개된 지연성 과활성 반응 및 T 세포에 의해 매개된 면역성을 조절한다. 기관 이식의 경우에, 세포독성 T-세포는 접촉시 이식편 세포를 파괴한다.
- [0318] JAK 키나제가 T-세포의 활성화에 중요한 역할을 하기 때문에, 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물이 이식 거부의 수많은 측면을 치료하고/거나 예방하는데 사용될 수 있으며, T-세포에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 거부 반응 (예컨대, HVGR 또는 GVHR)의 치료 및/또는 예방에 특히 유용하다. 2,4-피리미딘디아민 화합물은 또한 이식 수용자, 특히 신장 이식 수용자에서 만성 거부를 치료하고/거나 예방하는데 사용될 수 있다. 화합물은 또한 이식 수용자에서 조직 또는 기관을 이식하기 전에 상기 조직 또는 기관에 투여될 수 있다.
- [0319] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 T-세포 매개 자가면역 질환을 앓는 환자에게 상기 자가면역 질환을 치료하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, T-세포 매개 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법의 특정 실시양태에서, 자가면역 질환은 다발성 경화증 (MS), 건선 또는 쇼그렌 증후군이다.
- [0320] 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물을 사용하는 요법은 단독으로 적용될 수 있거나, 또는 다른 일반적인 면역억제 요법, 예컨대 예를 들어 메르캅토프린; 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손; 메틸프레드니솔론 및

프레드니솔론; 알킬화제, 예컨대 시클로포스파미드; 칼시뉴린 억제제, 예컨대 시클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스; 이노신 모노포스페이트 데히드로게나제 (IMPDH)의 억제제, 예컨대 미코페놀레이트, 미코페놀레이트 모페틸 및 아자티오프린; 및 다양한 항체 (예를 들어, 항림프구 글로불린 (ALG), 항흉선세포 글로불린 (ATG), 모노클로날 항-T-세포 항체 (OKT3))를 비롯한, 수용자의 체액 면역 반응은 무손상으로 남겨두면서 세포 면역을 억제하도록 설계된 작용제, 및 조사와 조합하여, 또는 그에 보조적으로 적용될 수 있다. 이들 다양한 작용제는 상업적으로 입수가 가능한 형태의 약물을 동반하는 처방 정보에 명시된 그의 표준 또는 일반 투여량에 따라 사용될 수 있다 (또한, 문헌 [2006 Edition of The Physician's Desk Reference]의 처방 정보 참조, 그 개시내용이 본원에 참조로 포함됨). 아자티오프린은 현재 상표명 아자산(AZASAN) 하에 살릭스 파마슈티칼스 인크.(Salix Pharmaceuticals, Inc.)로부터 입수가 가능하고; 메르캅토프린은 현재 상표명 퓨린톨(PURINETHOL) 하에 게이트 파마슈티칼스 인크.(Gate Pharmaceuticals, Inc.)로부터 입수가 가능하고; 프레드니손 및 프레드니솔론은 현재 록산 래보러토리즈 인크.(Roxane Laboratories, Inc.)로부터 입수가 가능하고; 메틸 프레드니솔론은 현재 화이자 (Pfizer)로부터 입수가 가능하고; 시롤리무스 (라파마이신)는 현재 상표명 라파문(RAPAMUNE) 하에 와이어쓰-에이스트(Wyeth-Ayerst)로부터 입수가 가능하고; 타크롤리무스는 현재 상표명 프로그래프(PROGRAF) 하에 후지사와 (Fujisawa)로부터 입수가 가능하고; 시클로스포린은 현재 상표명 샌드이뮌(SANDIMMUNE) 하에 노파르티스(Novartis)로부터, 및 상표명 젠그라프(GENGRAF) 하에 애보트(Abbott)로부터 입수가 가능하고; IMPDH 억제제, 예컨대 미코페놀레이트 모페틸 및 미코페놀산은 현재 상표명 셀셉트(CELLCEPT) 하에 로슈(Roche)로부터, 및 상표명 마이포틱(MYFORTIC) 하에 노파르티스로부터 입수가 가능하고; 아자티오프린은 현재 상표명 이무란(IMURAN) 하에 글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline)으로부터 입수가 가능하고; 항체는 현재 상표명 오르토클론 (ORTHOCLONE) 하에 오르토 바이오테크(Ortho Biotech)로부터, 상표명 시물렉트(SIMULECT) (바실릭시맵) 하에 노파르티스로부터, 및 상표명 제나팍스(ZENAPAX) (다클리주맵) 하에 로슈로부터 입수가 가능하다.

[0321] 또 다른 실시양태에서, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 Syk 키나제의 억제제와 조합하여, 또는 그에 보조적으로 투여될 수 있다. Syk 키나제는 Fc γ 수용체 신호전달, 뿐만 아니라 다른 신호전달 캐스케이드, 예컨대 B-세포 수용체 신호전달 (문헌 [Tumer et al., (2000), Immunology Today 21:148-154]) 및 호중구의 인테그린 베타 (1), 베타(2) 및 베타(3) (문헌 [Mocsavi et al., (2002), Immunity 16:547-558])과 관련된 것들에서 중요한 역할을 하는 것으로 공지된 티로신 키나제이다. 예를 들어, Syk 키나제는 비만 세포에서 고친화도 IgE 수용체 신호전달에 중추적인 역할을 하며, 이는 알레르기성 공격을 촉발시키는 다중 화학적 매개자의 활성화 및 후속적인 방출을 유발한다. 그러나, 지연성 또는 세포-매개 제IV형 과민 반응에 관여하는 경로의 조절을 보조하는 JAK 키나제와는 달리, Syk 키나제는 즉각적인 IgE-매개 제I형 과민 반응에 관여하는 경로의 조절을 보조한다. Syk 경로에 영향을 미치는 특정 화합물은 또한 JAK 경로에도 영향을 미칠 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다.

[0322] 적합한 Syk 억제 화합물은, 예를 들어 2003년 1월 31일 출원된 일련 번호 10/355,543 (공보 번호 2004/0029902); WO 03/063794; 2003년 7월 29일 출원된 일련 번호 10/631,029 (공보 번호 2007/0060603); WO 2004/014382; 2004년 7월 30일 출원된 일련 번호 10/903,263 (공보 번호 2005/0234049); 2004년 7월 30일 출원된 PCT/US2004/24716 (WO005/016893); 2004년 7월 30일 출원된 일련 번호 10/903,870 (공보 번호 2005/0209224); 2004년 7월 30일 출원된 PCT/US2004/24920; 2004년 11월 24일 출원된 일련 번호 60/630,808; 2005년 1월 19일 출원된 일련 번호 60/645,424; 및 2005년 2월 18일 출원된 일련 번호 60/654,620 (이들 개시내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 및 Syk 억제 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 하나 이상의 상기 기재된 바와 같은 통상적인 이식 거부 치료와 조합하여 사용될 수 있다.

[0323] 구체적 실시양태에서, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 Syk 억제 화합물을 이용한 치료에 대해 또는 특정 질환에 대한 다른 현행 치료 중 하나에 대해 초기에 비-반응성 (내성)이거나 또는 비-반응성으로 되는 환자에서 이들 질환을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 2,4-피리미딘디아민 화합물은 또한 Syk-화합물 내성 또는 비-반응성인 환자에서 Syk 억제 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 2,4-피리미딘디아민 화합물과 함께 투여될 수 있는 적합한 Syk-억제 화합물은 상기 제공되어 있다.

[0324] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 T-세포 매개 자가면역 질환을 앓는 환자에게 상기 자가면역 질환을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I에 따른 화합물을 10 μ M 이상의 IC₅₀으로 Syk 키나제를 억제하는 화합물과 조합하여, 또는 그에 보조적으로 투여하는 것을 포함하는, T-세포 매개 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0325] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이식 수용자에게 급성 또는 만성 동종이식편 이식 거부를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 이식 수용자에서의 상기 거부반응

의 치료 방법을 제공한다. 추가 실시양태에서, 화합물은 이식 수용자에서 조직 또는 기관을 이식하기 전에 또는 그와 동시에 조직 또는 기관에 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 조직 또는 기관, 및 환자에게 투여된다. 구체적 실시양태에서, 동종이식편 이식 거부반응은 HVGR 또는 GVHR에 의해 매개된다. 또 다른 실시양태에서, 동종이식편 이식 기관은 신장, 심장, 간 또는 폐이다. 동종이식편 이식 기관이 신장, 심장, 간 또는 폐인 또 다른 실시양태에서, 화합물은 또 다른 면역억제제와 조합하여, 또는 그에 보조적으로 투여된다. 보다 구체적인 실시양태에서, 면역억제제는 시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, IMPDH의 억제제, 미코페놀레이트, 미코페놀레이트 모페틸, 항-T-세포 항체 또는 OKT3이다.

[0326] 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물은 IL-4 신호전달의 시토카인 조정자이다. 따라서, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 제I형 과민 반응의 반응을 낮출 수 있다. 따라서, 구체적 실시양태에서 2,4-피리미딘디아민 화합물은 이러한 반응, 및 이에 따라 이러한 과민 반응과 연관되거나, 그에 의해 매개되거나 유발되는 질환 (예를 들어, 알레르기)을 예방적으로 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 알레르기 환자는 알레르겐에 대한 예상된 노출 이전에 알레르기성 반응의 개시 또는 진행을 지연시키거나, 이들 모두를 제거하기 위해 하나 이상의 본원에 기재된 JAK 선택적 화합물을 복용할 수 있다.

[0327] 이러한 질환을 치료하거나 예방하는데 사용되는 경우에, 2,4-피리미딘디아민 화합물은 단독으로, 하나 이상의 2,4-피리미딘디아민 화합물의 혼합물로서, 또는 상기 질환 및/또는 상기 질환과 연관된 증상을 치료하는데 유용한 다른 작용제와의 혼합물 또는 조합물로 투여될 수 있다. 2,4-피리미딘디아민 화합물은 또한 다른 장애 또는 질병을 치료하는데 유용한 작용제, 예컨대 스테로이드, 막 안정화제, 5-리폭시게나제 (5LO) 억제제, 류코트리엔 합성 및 수용체 억제제, IgE 이소형 스위칭 또는 IgE 합성의 억제제, IgG 이소형 스위칭 또는 IgG 합성의 억제제, β -효능제, 트립타제 억제제, 아스피린, 시클로옥시게나제 (COX) 억제제, 메토타렉세이트, 항-TNF 약물, 리톡시맙, PD4 억제제, p38 억제제, PDE4 억제제 및 항히스타민제 등과의 혼합물 또는 조합물로 투여될 수 있다. 2,4-피리미딘디아민 화합물은 그 자체가 전구약물의 형태로, 또는 활성 화합물을 포함하는 제약 조성물로서 투여될 수 있다.

[0328] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 제IV형 과민 반응을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 제IV형 과민 반응의 치료 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 예방적으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 알레르겐에 대한 노출 이전에 투여된다.

[0329] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 JAK3 키나제가 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드에 관여하는 수용체를 발현하는 세포를 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, JAK3 키나제가 역할을 하는 신호 전달 캐스케이드의 억제 방법을 제공한다.

[0330] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 JAK 키나제-매개 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, JAK 키나제-매개 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0331] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에게 HVGR 또는 GVHR인 JAK 키나제-매개 질환을 치료하거나 예방하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, HVGR 또는 GVHR인 JAK 키나제-매개 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0332] 또 다른 실시양태에서, 안구 장애는 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I의 화합물을 사용하여 치료된다. 안구 장애의 치료를 위해 개시된 방법의 한 측면에서, 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물 중 하나 이상을 투여하는 것은 비처리 눈물 생성 부피와 비교하여 눈물 생성 부피를 증가시켜 안구 건조 증후군의 증상을 완화시키는데 효과적이다. 한 측면에서, 눈물 생성 부피는 5일 이내에, 예컨대 4일 미만 이내에, 그리고 일부 예에서는 2일 미만 이내에 증가된다. 한 실시양태에서, 눈물 생성 부피는 본원에 개시된 2,4-피리미딘디아민 화합물로의 초기 치료의 2일 이내에 초기 눈물 생성에 비해 약 25% 이상 만큼 증가된다. 다른 실시양태에서, 눈물 생성은 2일 미만 이내에 초기 눈물 생성에 비해 약 30% 이상, 예컨대 약 50% 이상 증가된다. 본 발명의 화합물의 투여에 따른 눈물 생성의 증가는, 일부 예에서 정상 눈물 생성에 필적하는 눈물 생성 부피를 유발한다. 전형적으로, 개시된 화합물은 안구 장애의 국소적 치료를 위해 사용되는 경우에 1일 1회 이상, 전형적으로 1일 최대 2회 투여된다.

[0333] 언급된 바와 같이, 또 다른 실시양태는 대상체에게 안구의 질환 및/또는 장애를 치료하는데 효과적인 양의 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 안구의 질환 및/또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

다. 안구의 질환 및 장애는 안구 건조 증후군, 포도막염, 알레르기성 결막염, 녹내장 및 장미증 (안구의)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 안구 건조 증후군 (DES) (다르게는 건성 각결막염 (KCS), 건성 각막염, 건성 증후군 또는 안구건조증으로도 공지되어 있음)은 인간 및 몇몇 동물에서 흔히 발견되는, 눈물 생성의 감소 또는 눈물막 증발의 증가에 의해 유발되는 안구 질환이다. 포도막염 또는 홍채섬모체염은 안구의 중간층 ("포도막")의 염증을 지칭하며, 일반적 관습에서는 안구 내부에서 일어나는 임의의 염증 과정을 지칭할 수 있다. 알레르기성 결막염은 알레르기로 인한 결막 (안구의 백색 부분을 덮는 막)의 염증이다. 녹내장은 시신경에 영향을 미치는 질환의 군을 지칭하며, 특징적 패턴으로 망막 신경절 세포가 손실되는 것, 즉 시신경병증의 유형을 포함한다. 안압 상승은 녹내장 발병의 중요한 위험 인자이며 (22 mmHg 또는 2.9 kPa 초과), 염증 과정, 예를 들어 포도막염은 이러한 안압의 상승을 유발할 수 있다. 장미증은 안면 홍반을 특징으로 하는 만성 염증성 상태이지만, 이는 안구에 영향을 미칠 수 있다. 언급된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 염증 반응을 치료하는데 사용될 수 있다. 이론에 얽매이지 않기를 바라면서, 본원에 기재된 화합물은 적어도 부분적으로 그의 JAK 억제 활성으로 인해 이들 안구 장애의 치료에 효과적인 것으로 여겨진다.

[0334] 한 실시양태에서, 안구의 질환 및/또는 장애의 치료를 위해, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태가 항히스타민성, 항생제성, 항염증성, 항바이러스성 및 녹내장 의약 중 하나 이상과 조합되어 또는 그에 부가적으로 투여된다. 안구에 사용되는 통상의 항생제의 예는 숄프아세트아미드, 에리트로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 시프로플록사신 및 오픈록사신이다. 코르티코스테로이드 (때때로 "스테로이드"로 지칭됨)는 부신에 의해 생산되는 천연 물질과 유사하고, 광범위한 안구의 문제점에 대한 매우 효과적인 항염증제이다. 코르티코스테로이드는 안구에 안전하게 사용되고, 프레드니손과 같은 경구 스테로이드와 연관된 대부분의 위험을 보유하지 않는다. 안구를 치료하는데 사용되는 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 플루오로메틸론 및 텍사메타손을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 안구를 위한 비-스테로이드성 항염증제는 이부프로펜, 디클로페낙, 케토로락 및 플루르비프로펜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 통상의 항히스타민제는 리보스틴, 판타놀, 크로몰린, 알로미드를 포함한다. 효능은 덜하지만 덜 중증의 사례에서 매우 도움될 수 있는, 안구를 위한 비-처방 항히스타민제, 예컨대 페니라민이 또한 있다. 통상의 항바이러스성 안구 의약은 트리플루오르티미딘, 아데닌, 아라비노시드 및 이독수리딘을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 녹내장 의약은 모두 안구 내부의 유체 압력인 안구의 안압을 감소시키고, 시력을 상실시키는 시신경 손상을 예방하려고 시도한다. 이러한 의약은 안구에서 생산되는 유체의 양을 감소시킴으로써, 안구의 자연적인 배출을 통해 나가는 유체의 양을 증가시킴으로써, 또는 안구에서 나가는 유체에 대한 추가의 경로를 제공함으로써 압력을 낮출 수 있다. 이들 효과가 조합되어 하나의 의약 단독에 의해 가능한 것보다 훨씬 더 압력을 낮출 수 있기 때문에, 종종 하나 초과의 녹내장 의약이 동시에 사용될 것이다. 통상의 녹내장 의약은 베타차단제, 예컨대 티몰롤, 메티프라놀롤, 카르테올롤, 베타솔롤 및 레보부놀롤; 프로스타글란딘 유사체, 예컨대 라타노프로스트; 콜린성 효능제, 예컨대 필로카르핀 및 카르바콜; 알파 효능제, 예컨대 브로모니딘 및 이오피딘; 탄산 안히드라제 억제제, 예컨대 도르졸아미드; 및 아드레날린성 효능제, 예컨대 에피네프린 및 디피베프린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0335] 본원에 기재된 활성 화합물은 전형적으로 JAK/Stat 경로를 억제한다. JAK 키나제의 억제제로서의 특정 화합물의 활성은 시험관내 또는 생체내에서 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 특정 화합물의 활성은 세포 검정에서 시험될 수 있다. 적합한 검정은 JAK 키나제의 인산화 활성 또는 ATPase 활성의 억제를 측정하는 검정을 포함한다. 따라서, 화합물이 JAK 키나제의 인산화 또는 ATPase 활성을 약 20 μ M 이하의 IC₅₀으로 억제하는 경우에, 화합물이 JAK 키나제의 활성을 억제한다고 말한다.

[0336] "세포 증식성 장애"는 세포의 비정상적 증식을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 증식성 장애는 세포 성장 속도와 관련해서는 어떠한 제한도 포함하지 않지만, 단지 성장 및 세포 분화에 영향을 미치는 정상적인 제어의 상실을 나타낸다. 따라서, 일부 실시양태에서, 증식성 장애의 세포는 정상 세포와 동일한 세포 분화 속도를 가질 수 있지만, 이러한 성장을 제한하는 신호에는 반응하지 않는다. "세포 증식성 장애"의 범위내에 비정상적인 조직 성장인 신생물 또는 종양이 있다. 암은 주변 조직으로 침윤하고/거나 새로운 콜로니화 부위로 전이하는 능력을 갖는 세포 증식을 특징으로 하는 임의의 다양한 악성 신생물을 지칭한다.

[0337] "조혈 신생물"은 조혈계의 세포로부터 발생하는 세포 증식성 장애를 지칭한다. 일반적으로, 조혈은 미분화된 세포 또는 줄기 세포가 말초 혈액에서 발견되는 다양한 세포로 발달하게 되는 생리적 과정이다. 발생의 초기 단계에서, 전형적으로 골수에서 발견되는 조혈 줄기 세포는 일련의 세포 분열 과정을 거쳐 다능 전구 세포를 형성하며, 이는 2가지의 주요 발달 경로인 림프계 및 골수계에 수임된다. 골수계의 수임 전구 세포는 적혈구, 거핵구 및 과립구/단핵구 발달 경로를 비롯한 3가지 주요 하위-분지로 분화된다. 추가의 경로는 항원 제시에 관

여하는 수지상 세포의 형성을 유발한다. 적혈구계는 적혈구 세포를 발생시키는 반면, 거핵구계는 혈소판을 발생시킨다. 과립구계/단핵구계의 수임 세포는 과립구 또는 단핵구 발달 경로로 분할되며, 과립구 발달 경로는 호중구, 호산구 및 호염기구의 형성을 유발하고, 단핵구 발달 경로는 혈액 단핵구 및 대식세포를 발생시킨다.

[0338] 림프계의 수임 전구 세포는 B 세포 경로, T 세포 경로 또는 비-T/B 세포 경로로 발달한다. 골수계와 유사하게, 추가의 림프구 경로가 항원 제시에 관여하는 수지상 세포를 발생시키는 것으로 보인다. B 세포 전구 세포는 전구체 B 세포 (프리-B)로 발달하고, 이는 이뮤노글로불린 생성을 담당하는 B 세포로 분화된다. T 세포 계열의 전구 세포는 전구체 T 세포 (프리-T)로 분화되며, 이는 특정 시토카인의 영향에 기초하여 세포 매개 면역에 관여하는 세포독성 T 세포 또는 헬퍼/서프레스 T 세포로 발달한다. 비-T/B 세포 경로는 자연 킬러 (NK) 세포의 생성을 유발한다. 조혈 세포의 신생물은 조혈 줄기 세포, 다능 전구 세포, 소기능 수임 전구 세포, 전구체 세포 및 성숙 분화 세포를 비롯한 조혈의 임의의 단계에 있는 세포를 포함할 수 있다. 조혈 신생물의 카테고리는 일반적으로 당업자가 사용하는 설명서 및 진단 기준에 따를 수 있다 (예를 들어, 문헌 [International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), World Health Organization (2003)] 참조). 조혈 신생물은 또한 분자적 특징, 예컨대 세포 표면 마커 및 유전자 발현 프로파일, 비정상적인 세포에 의해 나타나는 세포 표현형, 및/또는 만성 골수성 백혈병에서 발견되는 필라델피아(Philadelphia) 염색체와 같은 특정 조혈 신생물의 특징인 염색체 이상 (예를 들어, 결실, 전위, 삽입 등)에 기초하여 특성화될 수 있다. 다른 분류법은 국립 암 연구소 시행 기준(National Cancer Institute Working Formulation) (문헌 [Cancer, 1982, 49:2112-2135]) 및 개정된 유럽계 미국인 림프종 분류법(Revised European-American Lymphoma Classification) (REAL)을 포함한다.

[0339] "림프성 신생물"은 조혈의 림프계 세포와 관련된 증식성 장애를 지칭한다. 림프성 신생물은 조혈 줄기 세포 뿐만 아니라 림프성 수임 전구 세포, 전구체 세포 및 말단 분화 세포로부터 발생할 수 있다. 이들 신생물은 비정상적인 세포의 표현형 특징 또는 분화 상태 (그로부터 비정상 세포가 발생함)에 기초하여 세분화될 수 있다. 하위분류는 특히 B 세포 신생물, T 세포 신생물, NK 세포 신생물 및 호지킨 림프종을 포함한다.

[0340] "골수성 신생물"은 조혈의 골수계 세포의 증식성 장애를 지칭한다. 신생물은 조혈 줄기 세포, 골수성 수임 전구세포, 전구체 세포 및 말단 분화 세포로부터 발생할 수 있다. 골수성 신생물은 비정상적인 세포의 표현형 특징 또는 분화 상태 (그로부터 비정상 세포가 발생함)에 기초하여 세분화될 수 있다. 하위분류는 특히 골수증식성 질환, 골수이형성/골수증식성 질환, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병 및 급성 이중표현형 백혈병을 포함한다.

[0341] 일반적으로, 본원에 개시된 화합물로 치료가능한 세포 증식성 장애는 이상 세포 증식을 특징으로 하는 임의의 장애와 관련된다. 이들은 양성 또는 악성, 전이성 또는 비-전이성의 다양한 종양 및 암을 포함한다. 조직 침윤 또는 전이와 같은 암의 특이적 특성은 본원에 기재된 방법을 이용하여 표적화될 수 있다. 세포 증식성 장애는 특히 유방암, 난소암, 신암, 위장암, 신장암, 방광암, 췌장암, 폐 편평세포 암종 및 선암종을 비롯한 다양한 암을 포함한다. 보다 구체적으로, 신체의 특정 조직, 기관 또는 영역과 관련하여, 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골성 과오종, 중피종; 위장: 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 관상 선종, 용모성 선종, 과오종, 평활근종); 비뇨생식관: 신장 (선암종, 율름 종양 [신모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종), 전립선 (선암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 용모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); 간: 간세포암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 골: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종 (골연골성 외골종), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 신경교종), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 상의세포종, 배아종 [송과체종], 다형성 교모세포종, 핍지교종, 슈반세포종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종); 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 [장액성 낭선암종, 점액성 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리라이디히 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 [배아성 횡문

근육종], 난관 (암종); 혈액: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 본원에 제공된 용어 "암성 세포"는 상기에서 확인된 상태 중 임의의 하나에 의해 시달리는 세포를 포함한다.

[0342] 일부 실시양태에서, 치료되는 세포 증식성 장애는 조혈계 세포의 이상 성장인 조혈 신생물이다. 조혈 악성종양은 조혈에 관여하는 만능 줄기 세포, 다능 전구 세포, 소기능 수임 전구 세포, 전구체 세포 및 말단 분화된 세포에서 그의 기원을 가질 수 있다. 일부 혈액 악성종양은 자가 재생 능력을 갖는 조혈 줄기 세포로부터 발생하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 이식시에 급성 골수성 백혈병 (AML)의 특이적 아형을 발병시킬 수 있는 세포는 조혈 줄기 세포의 세포 표면 마커를 제시하며, 이는 조혈 줄기 세포가 백혈병 세포의 공급원임을 암시한다. 조혈 줄기 세포의 세포 마커 특징을 갖지 않는 모세포는 이식시 종양을 자리잡게 할 수 없는 것으로 보인다 (문헌 [Blair et al., 1997, Blood 89:3104-3112]). 특정 혈액 악성종양의 줄기 세포 기원은 또한 특정한 유형의 백혈병과 연관된 특이적 염색체 비정상인 백혈병 모세포 뿐만 아니라 조혈계의 정상 세포에서 발견될 수 있다는 관찰에 의해 뒷받침된다. 예를 들어, 만성 골수성 백혈병의 대략 95%와 연관된 상호 전위 t(9q34;22q11)는 골수계, 적혈구계 및 림프계의 세포에 존재하는 것으로 보이며, 이는 염색체 이상이 조혈 줄기 세포에서 기원함을 시사한다. 특정 유형의 CML에서 세포의 하위군은 조혈 줄기 세포의 세포 마커 표현형을 제시한다.

[0343] 조혈 신생물이 종종 줄기 세포로부터 기원함에도 불구하고, 발달 계열의 수임 전구 세포 또는 보다 말단 분화된 세포는 또한 일부 백혈병의 공급원일 수 있다. 예를 들어, 통상의 골수성 전구 세포 또는 과립구/대식세포 전구 세포에서 융합 단백질 Bcr/Abl (만성 골수성 백혈병과 연관됨)의 강제 발현은 백혈병-유사 상태를 일으킨다. 추가로, 백혈병의 아형과 연관된 일부 염색체 이상은 조혈 줄기 세포의 마커 표현형을 갖는 세포 집단에서 발견되지 않지만, 조혈 경로의 보다 분화된 상태의 마커를 제시하는 세포 집단에서는 발견된다 (문헌 [Turhan et al., 1995, Blood 85:2154-2161]). 따라서, 수임 전구 세포 및 다른 분화된 세포는 세포 분열에 대해 제한된 능력만을 가질 수 있는 반면에, 백혈병 세포는 일부 경우에 조혈 줄기 세포의 자가-재생 특징을 모방하는 조절되지 않은 성장 능력을 획득할 수 있다 (문헌 [Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9]).

[0344] 일부 실시양태에서, 치료되는 조혈 신생물은 림프성 신생물이다 (여기서 비정상 세포가 림프계 세포의 특징적인 표현형으로부터 유래하고/거나 이를 제시함). 림프성 신생물은 B-세포 신생물, T 및 NK-세포 신생물, 및 호지킨 림프종으로 세분화될 수 있다. B-세포 신생물은 전구체 B-세포 신생물 및 성숙/말초 B-세포 신생물로 추가로 세분화될 수 있다. 예시적인 B-세포 신생물은 전구체 B-림프모구성 백혈병/림프종 (전구체 B-세포 급성 림프모구성 백혈병)이고, 예시적인 성숙/말초 B-세포 신생물은 B-세포 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종, 모발상 세포 백혈병, 형질 세포 골수종/형질세포증, MALT 유형의 림프절의 변연부 B-세포 림프종, 림프절 변연부 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 외투-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 종격동 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 및 버킷 림프종/버킷 세포 백혈병이다. 본원에 개시된 화합물은 전구체 T-세포 신생물 및 성숙 (말초) T-세포 신생물로 추가로 세분화되는 T-세포 및 NK-세포 신생물의 치료에 특히 유용하다. 예시적인 전구체 T-세포 신생물은 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병 (전구체 T-세포 급성 림프모구성 백혈병)이고, 예시적인 성숙 (말초) T-세포 신생물은 T-세포 전림프구성 백혈병, T-세포 과립형 림프구성 백혈병, 공격성 NK-세포 백혈병, 성인 T-세포 림프종/백혈병 (HTLV-1), 림프절외 NK/T-세포 림프종, 비장 유형, 장병증 유형의 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종, 균상 식육종/세자리 증후군, 역형성 대세포 림프종, T/null 세포, 원발성 피부 유형, 말초 T-세포 림프종 (달리 특징화되지 않음), 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 역형성 대세포 림프종, T/null 세포, 원발성 전신성 유형이다. 림프성 신생물의 제3 구성원은 호지킨 림프종이며, 이는 또한 호지킨병으로도 지칭된다. 상기 화합물로 치료될 수 있는 이러한 부류의 예시적인 진단은 특히 결절성 림프구-우세형 호지킨 림프종, 및 다양한 부류의 형태의 호지킨병을 포함하며, 그의 예시적인 구성원은 결절성 경화성 호지킨 림프종 (등급 1 및 2), 림프구-풍부 전형적 호지킨 림프종, 혼합 세포형 호지킨 림프종, 및 림프구 결핍 호지킨 림프종이다. 다양한 실시양태에서, 이상 JAK 활성화와 연관된 임의의 림프성 신생물은 JAK 억제 화합물로 치료될 수 있다.

[0345] 일부 실시양태에서, 치료되는 조혈 신생물은 골수성 신생물이다. 이 군은 골수계 세포의 특징적인 표현형을 포함하거나 이를 제시하는 큰 부류의 세포 증식성 장애를 포함한다. 골수성 신생물은 골수증식성 질환, 골수이형성/골수증식성 질환, 골수이형성 증후군 및 급성 골수성 백혈병으로 세분화될 수 있다. 예시적인 골수증식성

질환은 만성 골수성 백혈병 (예를 들어, 필라델피아 염색체 양성 (t(9;22)(qq34;q11)), 만성 호중구성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병/과호산구 증후군, 만성 특발성 골수섬유증, 진성 적혈구증가증 및 본태성 혈소판증가증이다. 예시적인 골수이형성/골수증식성 질환은 만성 골수단핵구성 백혈병, 비정형 만성 골수성 백혈병 및 소아 골수단핵구성 백혈병이다. 예시적인 골수이형성 증후군은 환상 철적모구를 갖는, 및 환상 철적모구를 갖지 않는 불응성 빈혈, 다계열 이형성증을 수반하는 불응성 혈구감소증 (골수이형성 증후군), 과다 모세포를 수반하는 불응성 빈혈 (골수이형성 증후군), 5q- 증후군 및 골수이형성 증후군이다. 다양한 실시양태에서, 이상 JAK 활성화와 연관된 임의의 골수성 신생물은 JAK 억제 화합물로 치료될 수 있다.

[0346] 일부 실시양태에서, JAK 억제 화합물은 장애의 자체 하위분류를 갖는 큰 부류의 골수성 신생물을 나타내는 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 하위분류는 특히 재발성 세포유전 전위를 수반하는 AML, 다계열 이형성증을 수반하는 AML, 및 달리 분류되지 않은 다른 AML을 포함한다. 재발성 세포유전 전위를 수반하는 예시적인 AML은 특히 t(8;21)(q22;q22), AML1(CBF-알파)/ETO를 수반하는 AML, 급성 전골수구성 백혈병 (t(15;17)(q22;q11-12) 및 변이체, PML/RAR-알파를 수반하는 AML), 비정상적인 골수 호산구를 수반하는 AML (inv(16)(p13q22) 또는 t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X), 및 비정상 11q23 (MLL)을 수반하는 AML을 포함한다. 다계열 이형성증을 수반하는 예시적인 AML은 이전의 골수이형성 증후군과 연관되거나 연관되지 않는 것들이 있다. 어떠한 정의가능한 군으로도 분류되지 않는 다른 급성 골수성 백혈병은 최소 분화성 AML, 비성숙형 AML, 성숙형 AML, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵구성 백혈병, 급성 호염구성 백혈병, 및 골수섬유증을 수반하는 급성 범골수증을 포함한다.

[0347] 이러한 억제를 검정하는 한 수단은 하류 유전자 생성물의 상향조절에 대한 2,4-피리미딘디아민 화합물의 효과를 검출하는 것이다. 라모스(Ramos)/IL4 검정에서, B-세포를 시토카인 인터류킨-4 (IL-4)로 자극하여, JAK 패밀리카나제 JAK1 및 JAK3의 인산화를 통한 JAK/Stat 경로의 활성화를 유발하고, 이는 이어서 전사 인자 Stat-6을 인산화 및 활성화시킨다. 활성화된 Stat-6에 의해 상향조절되는 유전자 중 하나는 저친화도 IgE 수용체 CD23이다. JAK1 및 JAK3 키나제에 대한 억제제 (예를 들어, 본원에 기재된 2,4-치환된 피리미딘디아민 화합물)의 효과를 연구하기 위해, 인간 라모스 B 세포를 인간 IL-4로 자극한다. 자극 20 내지 24시간 후, CD23의 상향조절에 대해 세포를 염색하고, FACS를 이용하여 분석한다. 대조군 조건에 비해 존재하는 CD23의 양이 감소한 것은, 시험 화합물이 JAK 키나제 경로를 활성적으로 억제함을 나타낸다. 이러한 유형의 예시적인 검정은 실시예 2에서 보다 상세하게 기재된다.

[0348] 본원에 기재된 화합물의 활성화는 1차 인간 T-세포의 증식성 반응에 대한 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 효과를 검정함으로써 추가로 특징화될 수 있다. 이 검정에서, 말초 혈액으로부터 유래되고 T-세포 수용체 및 CD28의 자극을 통해 예비-활성화된 1차 인간 T-세포를 배양물 중에서 시토카인 인터류킨-2 (IL-2)에 대한 반응으로 증식시킨다. 이 증식성 반응은 전사 인자 Stat-5를 인산화 및 활성화시키는 JAK1 및 JAK3 티로신 키나제의 활성화에 따라 좌우된다. 1차 인간 T-세포를 IL-2의 존재 하에 2,4-피리미딘디아민 화합물과 함께 72시간 동안 인큐베이션하고, 검정 종점에서 세포내 ATP 농도를 측정하여 세포 생존율을 평가한다. 대조군 조건에 비해 세포 증식이 감소한 것은 JAK 키나제 경로의 억제를 나타낸다.

[0349] 본원에 기재된 화합물의 활성화는 또한 A549 폐 상피 세포 및 U937 세포에 대한 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 효과를 검정함으로써 특징화될 수 있다. A549 폐 상피 세포 및 U937 세포는 다양한 여러 자극에 반응하여 ICAM-1 (CD54) 표면 발현을 상향조절한다. 따라서, 판독물로서 ICAM-1 발현을 이용하여, 여러 신호전달 경로에 대한 시험 화합물 효과를 동일한 세포 유형에서 평가할 수 있다. IL-1 β 수용체를 통한 IL-1 β 로의 자극은 TRAF6/NF κ B 경로를 활성화시켜 ICAM-1의 상향조절을 일으킨다. IFN γ 는 JAK1/JAK2 경로의 활성화를 통해 ICAM-1 상향조절을 유도한다. ICAM-1의 상향조절을 화합물 용량 곡선을 통한 유동 세포측정법에 의해 정량화할 수 있고, EC₅₀ 값을 계산한다.

[0350] 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물은 일반적으로 본원에 기재된 검정으로 측정시 JAK 키나제 경로를 약 1 mM 이하 범위의 IC₅₀으로 억제한다. 물론, 당업자는 보다 낮은 (예를 들어, 대략 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 40 μ M, 30 μ M, 20 μ M, 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 또는 보다 더 낮은) IC₅₀을 나타내는 화합물이 치료 용도에서 특히 유용할 수 있음을 인지할 것이다. 특정 세포 유형에 대해 특이적인 활성이 필요한 경우에, 목적 세포 유형으로 활성화에 대해 화합물을 검정하고, 다른 세포 유형에 대해 활성의 결여를 역으로 스크리닝할 수 있다. 이러한 역 스크리닝에서의 목적하는 정도의 "불활성", 또는 목적하는 활성 대 불활성 비는 여러 상황에서 달라질 수 있으며, 사용자에게 의해 선택될 수 있다.

- [0351] 2,4-피리미딘디아민 활성 화합물은 또한 전형적으로 B-세포에서 CD23의 IL-4 자극된 발현을 약 20 μM 이하의 범위, 전형적으로 약 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 또는 보다 더 낮은 범위의 IC_{50} 으로 억제한다. 이용될 수 있는 적합한 검정은 실시예 2 "IL-4로 자극된 라모스 B-세포주에 대한 검정"에 기재되어 있는 검정이다. 특정 실시양태에서, 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물은 실시예 2에 기재된 검정에서 5 μM 이하, 5 μM 초과 20 μM 미만, 20 μM 초과, 또는 20 μM 초과 50 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는다.
- [0352] 추가로, 2,4-피리미딘디아민 활성 화합물은 전형적으로 인간 1차 T-세포의 활성을 약 20 μM 이하의 범위, 전형적으로 약 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 또는 보다 더 낮은 범위의 IC_{50} 으로 억제한다. 인간 1차 T-세포에 대한 IC_{50} 은 단리된 인간 1차 T-세포를 이용하는 표준 시험관내 검정으로 결정할 수 있다. 이용될 수 있는 적합한 검정은 상기 기재된 검정인 "IL-2로 자극된 1차 인간 T-세포 증식 검정"이다. 일부 실시양태에서, 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물은 상기 기재된 검정에서 5 μM 이하, 5 μM 초과 20 μM 미만, 20 μM 초과, 또는 20 μM 초과 50 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는다.
- [0353] 2,4-피리미딘디아민 활성 화합물은 또한 전형적으로 U937 또는 A549 세포에서 $\text{IFN}\gamma$ 노출에 의해 유도된 ICAM1 (CD54)의 발현을 약 20 μM 이하의 범위, 전형적으로 약 10 μM , 1 μM , 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 또는 보다 더 낮은 범위의 IC_{50} 으로 억제한다. $\text{IFN}\gamma$ 자극된 세포에서의 ICAM (CD54)의 발현에 대한 IC_{50} 은 단리된 A549 또는 U937 세포주를 이용하는 기능적 세포 검정에서 결정할 수 있다. 활성 2,4-피리미딘디아민 화합물은 전형적으로 상기 검정에서 20 μM 이하, 20 μM 초과, 또는 20 μM 초과 50 μM 미만의 IC_{50} 을 갖는다.
- [0354] 연구 도구로서의 화합물의 유용성
- [0355] 당업자는 특정 결정화된 단백질-리간드 복합체, 특히 JAK-리간드 복합체, 및 그의 상응하는 X선 구조 좌표를 이용하여 본원에 기재된 바와 같은 키나제의 생물학적 활성 이해에 유용한 새로운 구조적 정보를 밝혀낼 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 상기 언급된 단백질의 핵심적인 구조적 특징, 특히 리간드 결합 부위의 형태는 키나제의 선택적 조절제를 설계하거나 확인하는 방법에 유용하고, 유사한 특징을 갖는 다른 단백질의 구조를 밝히는 데도 유용하다. 리간드 성분으로서 본원에 기재된 화합물을 갖는 이러한 단백질-리간드 복합체는 본 발명의 한 측면이다.
- [0356] 또한, 당업자는 이러한 적합한 X선 품질 결정이 키나제에 결합할 수 있고 키나제의 활성을 조정할 수 있는 후보 작용제를 확인하는 방법의 일부로서 이용될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 방법은 하기 측면을 특징으로 할 수 있다: a) 키나제의 리간드 결합 도메인의 형태를 규명하는 정보 (예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 적합한 X선 품질 결정으로부터 수득된 X선 구조 좌표로 규명된 바와 같은 정보)를 적합한 컴퓨터 프로그램에 도입하여 이 컴퓨터 프로그램이 리간드 결합 도메인의 3차원 구조 모델을 생성하게 하고, b) 후보 작용제의 3차원 구조 모델을 컴퓨터 프로그램에 도입하고, c) 후보 작용제 모델을 리간드 결합 도메인 모델과 중첩시키고, d) 후보 작용제 모델이 리간드 결합 도메인에 공간적으로 맞는지를 평가함. 측면 a-d가 반드시 상기 언급된 순서대로 수행될 필요는 없다. 이러한 방법은 3차원 구조 모델을 사용한 합리적인 약물 설계의 수행, 및 컴퓨터 모델링과 관련된 잠재적인 후보 작용제의 선택을 추가로 수반할 수 있다.
- [0357] 추가로, 당업자는 이러한 방법이 키나제 조정에 대한 생물학적 활성 검정에서 후보 작용제를 사용하여 리간드 결합 도메인에 공간적으로 맞는지 결정하고, 상기 후보 작용제가 상기 검정에서 키나제 활성을 조정하는지의 여부를 결정하는 것을 추가로 수반할 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 방법은 또한 키나제 활성을 조정하는 것으로 결정된 후보 작용제를 키나제 조정에 의해 치료가능한 상태, 예컨대 상기 기재된 상태를 앓는 포유동물에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0358] 또한, 당업자는 본원에 기재된 화합물이, 키나제의 리간드 결합 도메인을 포함하는 분자 또는 분자 복합체와 결합하는 시험 작용제의 능력을 평가하는 방법에 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 방법은 하기 측면을 특징으로 할 수 있다: a) 키나제의 적합한 X선 품질 결정으로부터 수득된 구조 좌표를 이용하여 키나제 결합 포켓의 컴퓨터 모델을 생성하고, b) 전산 알고리즘을 이용하여 시험 작용제와 결합 포켓의 컴퓨터 모델 사이의 핏팅 작업을 수행하고, c) 핏팅 작업의 결과를 분석하여 시험 작용제와 결합 포켓의 컴퓨터 모델 사이의 결합을 정량화함.
- [0359] 스크리닝 작용제로서의 화합물의 유용성
- [0360] 본원에 기재된 화합물을 예를 들어 JAK 단백질에 결합하는 후보 작용제를 스크리닝하는 방법에 사용하기 위해,

상기 단백질을 지지체에 결합시키고 본원에 기재된 화합물을 검정에 첨가한다. 다르게는, 본원에 기재된 화합물을 예를 들어 생물학적 활성에 크게 영향을 주지 않는 링커를 통해 지지체에 결합시키고 단백질을 첨가한다. 신규 결합제를 조사해볼 수 있는 후보 작용제의 부류는 특이적 항체, 화학적 라이브러리의 스크리닝으로 확인된 비-천연 결합제, 펩티드 유사체 등을 포함한다. 특히, 인간 세포에 대한 독성이 낮은 후보 작용제의 스크리닝 검정에 관심이 있다. 표지된 시험관내 단백질-단백질 결합 검정, 전기영동 이동성 변화 검정, 단백질 결합에 대한 면역검정, 기능적 검정 (인산화 검정 등) 등을 비롯하여 광범위하게 다양한 검정을 이러한 목적에 이용할 수 있다.

[0361] 예를 들어 JAK 단백질에 대한 후보 작용제의 결합의 측정은 수많은 방법으로 수행될 수 있다. 한 예에서, 후보 작용제 (본원에 기재된 화합물)는 예를 들어 형광 또는 방사성 모이어티로 표지되고, 결합은 직접 측정된다. 예를 들어, 이는 JAK 단백질 모두 또는 그의 일부를 고체 지지체에 부착하고, 표지된 작용제 (예를 들어, 하나 이상의 원자가 검출가능한 동위원소로 대체된 본원에 기재된 화합물)를 첨가하고, 과잉량의 시약을 세척하고, 고체 지지체에 존재하는 표지의 양을 측정함으로써 수행될 수 있다. 당업계에 공지되어 있는 다양한 차단 및 세척 단계를 이용할 수 있다. "표지된"은 화합물이 검출가능한 신호를 제공하는 물질, 예를 들어 방사성동위원소, 형광 태그, 효소, 항체, 입자, 예컨대 자성 입자, 화학발광 태그, 또는 특이적 결합 분자 등으로 직접적으로 또는 간접적으로 표지된 것을 의미한다. 특이적 결합 분자는 비오틴과 스트렙타비딘, 디곡신과 안티디곡신 등과 같은 쌍을 포함한다. 특정 결합 구성원의 경우에는 일반적으로 상보적 구성원이 상기 약속된 공지된 절차에 따라 검출을 제공하는 분자로 표지될 것이다. 표지는 검출가능한 신호를 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있다.

[0362] 일부 실시양태에서, 성분들 중 오직 하나만이 표지된다. 예를 들어, JAK 단백질을 ¹²⁵I 또는 형광단을 사용하여 티로신 위치에서 표지할 수 있다. 다르게는, 하나 초과와 성분을 상이한 표지를 사용하여 표지할 수 있고; 예를 들어 단백질은 ¹²⁵I로 표지하고 후보 작용제는 형광단으로 표지한다.

[0363] 본원에 기재된 화합물은 또한 추가의 약물 후보를 스크리닝하기 위한 경쟁자로 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "후보 생물활성제" 또는 "약물 후보" 또는 문법적 등가물은 생물활성에 대해 시험할 임의의 분자, 예를 들어 단백질, 올리고펩티드, 유기 소분자, 폴리사카라이드, 폴리뉴클레오티드 등을 나타낸다. 이들은 세포의 증식 표현형 또는 세포 증식 서열 (핵산 서열 및 단백질 서열 둘 다 포함)의 발현을 직접적으로 또는 간접적으로 변경시킬 수 있다. 다른 경우에, 세포 증식 단백질의 결합 및/또는 활성의 변경을 스크리닝한다. 단백질 결합 또는 활성을 스크리닝하는 경우에, 일부 실시양태는 특정 단백질에 결합하는 것으로 이미 공지된 분자를 제외한다. 본원에 기재된 검정의 예시적인 실시양태는 내인성 천연 상태로는 표적 단백질에 결합하지 않는 후보 작용제 (본원에서, "외인성 작용제"라 칭함)를 포함한다. 한 예에서, 외인성 작용제는 JAK 단백질에 대한 항체를 추가로 제외한다.

[0364] 후보 작용제는 수많은 화학적 부류를 포함할 수 있지만, 전형적으로 이들은 약 100 달톤 초과 약 2,500 달톤 미만의 분자량을 갖는 유기 분자이다. 후보 작용제는 단백질과의 구조적 상호작용, 특히 수소 결합 및 친지성 결합에 필요한 관능기를 포함하고, 전형적으로 적어도 아민, 카르보닐, 히드록실, 에테르 또는 카르복실 기, 예를 들어 적어도 2종의 화학적 관능기를 포함한다. 후보 작용제는 종종 1개 이상의 상기 관능기로 치환된 시클릭 탄소 또는 헤테로시클릭 구조 및/또는 방향족 또는 폴리방향족 구조를 포함한다. 후보 작용제는 또한 펩티드, 사카라이드, 지방산, 스테로이드, 퓨린, 피리미딘, 그의 유도체, 구조적 유사체 또는 조합물을 비롯한 생체분자에서도 발견된다.

[0365] 후보 작용제는 합성 또는 천연 화합물의 라이브러리를 비롯한 광범위하게 다양한 공급원으로부터 수득된다. 예를 들어, 수많은 수단이 광범위하게 다양한 유기 화합물 및 생체분자의 무작위 및 지정 합성, 예컨대 무작위화된 올리고뉴클레오티드의 발현에 이용가능하다. 다르게는, 박테리아, 진균, 식물 및 동물 추출물 형태의 천연 화합물 라이브러리가 이용가능하거나 또는 용이하게 생성된다. 추가로, 천연 또는 합성에 의해 생성된 라이브러리 및 화합물은 통상적인 화학적, 물리적 및 생화학적 수단을 통해 용이하게 변형된다. 공지된 약리 작용제를 지정 또는 무작위 화학적 변형, 예컨대 아실화, 알킬화, 에스테르화, 아마이드화에 적용시켜 구조적 유사체를 생성할 수 있다.

[0366] 한 예에서, 후보 작용제의 결합을 경쟁적 결합 검정의 이용을 통해 측정한다. 이러한 예에서, 경쟁자는 JAK 단백질에 결합하는 것으로 공지된 결합 모이어티, 예컨대 항체, 펩티드, 결합 파트너, 리간드 등이다. 특정 상황에서서는 후보 작용제와 결합 모이어티 사이에 경쟁적 결합이 있을 수 있어서, 결합 모이어티가 후보 작용제를

대체한다.

- [0367] 일부 실시양태에서, 후보 작용제는 표지된다. 후보 작용제 또는 경쟁자 또는 둘 다를, 예를 들어 결합이 존재한다면 이러한 결합이 허용될 만큼 충분한 시간 동안 JAK 단백질에 우선 첨가한다. 인큐베이션은 최적의 활성을 용이하게 하는 임의의 온도, 전형적으로 4℃ 내지 40℃에서 수행될 수 있다. 인큐베이션 기간은 최적의 활성에 맞게 선택되지만, 또한 신속한 고처리량 스크리닝을 용이하게 하기 위해 최적화시킬 수 있다. 과잉량의 시약은 일반적으로 제거하거나 세척해 낸다. 이어서, 제2 성분을 첨가하고, 표지된 성분의 존재 또는 부재를 확인하여 결합을 나타낸다.
- [0368] 한 예에서, 경쟁자가 먼저 첨가되고, 이어서 후보 작용제가 첨가된다. 경쟁자의 대체는 후보 작용제가 JAK 단백질에 결합한다는 표시이고, 따라서 후보 작용제가 JAK 단백질에 결합하여 JAK 단백질의 활성을 잠재적으로 조정할 수 있음을 나타낸다. 이러한 실시양태에서는 성분 중 어느 하나를 표지할 수 있다. 따라서, 예를 들어 경쟁자가 표지된 경우에는 세척 용액 중 표지의 존재가 상기 작용제에 의한 대체를 나타낸다. 다르게는, 후보 작용제가 표지된 경우에는 지지체상의 표지의 존재가 대체를 나타낸다.
- [0369] 대안적 실시양태에서, 후보 작용제를 먼저 첨가하여 인큐베이션 및 세척하고, 이어서 경쟁자를 사용한다. 경쟁자에 의한 결합의 부재는, 후보 작용제가 JAK 단백질에 보다 높은 친화도로 결합되었음을 나타낼 수 있다. 따라서, 후보 작용제가 표지된 경우에, 경쟁자 결합이 없으면서 지지체 상에 표지가 존재하는 것은 후보 작용제가 JAK 단백질에 결합할 수 있음을 나타낼 수 있다.
- [0370] JAK 단백질의 결합 부위를 확인하는 것이 유용할 수 있다. 이는 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, JAK 단백질이 후보 작용제에 결합하는 것으로 일단 확인되면, JAK 단백질을 단편화하거나 변형시키고, 검정을 반복하여 결합에 필요한 성분을 확인한다.
- [0371] 조정은, 상기와 같이 후보 작용제를 JAK 단백질과 조합하는 단계 및 JAK 단백질의 생물학적 활성에서의 변경을 측정하는 단계를 포함하는, JAK 단백질의 활성을 조정할 수 있는 후보 작용제에 대한 스크리닝에 의해 시험된다. 따라서, 이러한 실시양태에서, 후보 작용제는 결합해야 하고 (필요하지 않을 수 있더라도), 또한 본원에 정의된 바와 같은 그의 생물학적 또는 생화학적 활성을 변경시켜야 한다. 상기 방법은 세포 생존율, 형태 등에서의 변경에 대한 세포의 시험관내 스크리닝 방법 및 생체내 스크리닝 둘 다를 포함한다.
- [0372] 다르게는, 차별적 스크리닝을 이용하여 천연 JAK 단백질에는 결합하지만 변형된 JAK 단백질에는 결합할 수 없는 약물 후보를 확인할 수 있다.
- [0373] 다양한 다른 시약을 스크리닝 검정에 포함시킬 수 있다. 이들은 최적의 단백질-단백질 결합을 용이하게 하고/거나 비-특이적 또는 백그라운드 상호작용을 감소시키는데 사용될 수 있는 시약, 예컨대 염, 중성 단백질, 예를 들어 알부민, 세제 등을 포함한다. 또한, 검정 효율을 달리 개선시키는 시약, 예컨대 프로테아제 억제제, 뉴클레아제 억제제, 항-미생물제 등이 사용될 수 있다. 성분들의 혼합물은 필요한 결합을 제공하는 임의의 순서로 첨가될 수 있다.
- [0374] 투여 방법
- [0375] 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물(들) 또는 전구약물(들) 또는 그의 조성물은 일반적으로 의도된 결과를 달성하는데 효과적인 양으로, 예를 들어 치료할 특정 상태를 치료하거나 예방하는데 효과적인 양으로 사용될 것이다. 화합물(들)은 치료 이점을 달성하기 위해 치료적으로 투여될 수 있거나, 또는 예방적 이점을 달성하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 치료 이점은 치료할 기본 장애의 근절 또는 완화 및/또는 환자가 여전히 기본 장애를 앓을 수 있다 하더라도 환자가 기분 또는 상태가 개선되었다고 보고하도록 하는 상기 기본 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 근절 또는 완화를 의미한다. 예를 들어, 알레르기를 앓는 환자에게 화합물을 투여하는 것은, 기본 알레르기 반응이 근절 또는 완화된 경우 뿐만 아니라 환자가 알레르겐에 노출된 후에 알레르기와 연관된 증상의 중증도 또는 지속기간이 감소되었다고 보고하는 경우에도 치료 이점을 제공한다. 또 다른 예로서, 천식과 관련한 치료 이점은 천식 발작의 개시 후 호흡의 개선 또는 천식 에피소드의 빈도 또는 중증도에서의 감소를 포함한다. 또 다른 구체적인 예로서, 이식 거부와 관련한 치료 이점은 급성 거부 에피소드, 예컨대 예를 들어 HVGR 또는 GVHR을 경감시키는 능력, 또는 급성 거부 에피소드의 개시 및/또는 만성 거부의 개시 사이의 기간을 연장시키는 능력을 포함한다. 치료 이점은 또한 어떤 개선이 이루어졌는지에 관계없이 질환 진행의 중지 또는 저속화를 포함한다.
- [0376] 투여되는 화합물의 양은 예를 들어 치료할 특정 상태, 투여 방식, 치료할 상태의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 특정 활성 화합물의 생체이용률을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 유효 투여량의 결정은 당업자의

능력 내에 있다.

- [0377] 당업자에게 공지된 바와 같이, 2,4-피리미딘디아민 화합물의 바람직한 투여량은 또한 치료할 개체의 연령, 체중, 전반적 건강 및 상태의 중증도에 따라서도 달라질 것이다. 투여량은 또한 개체의 성별 및/또는 흡입에 의해 투여되는 경우에는 개체의 폐 용량에 맞출 필요가 있을 수 있다. 투여량은 또한 하나 초과 상태를 앓는 개체 또는 폐 용량 및 정상적인 호흡 능력에 영향을 주는 추가의 상태, 예를 들어 기증, 기관지염, 폐렴 및 호흡기 감염이 있는 개체에게 맞출 수 있다. 화합물 또는 그의 전구약물의 투여량 및 투여 빈도는 또한 화합물이 상태의 급성 에피소드 치료용으로 제제화되었는지 또는 장애의 예방적 치료용으로 제제화되었는지의 여부에 따라서도 달라질 것이다. 예를 들어, 알레르기 상태의 급성 에피소드는 알레르기-관련 천식, 이식 거부 등을 포함한다. 숙련된 진료의는 특정한 개체에 대한 최적 용량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0378] 예방적 투여를 위해, 상기 화합물은 앞서 기재된 상태 중 하나가 발병할 위험이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 환자가 특정 약물에 알레르기성인지의 여부가 알려져 있지 않은 경우에, 해당 약물의 투여 전에 상기 화합물을 투여하여 그 약물에 대한 알레르기 반응을 피하거나 완화시킬 수 있다. 다르게는, 예방적 투여를 적용하여 기본 장애로 진단받은 환자에서의 증상 개시를 피할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 알레르겐에 대한 예상되는 노출 이전에 알레르기 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 화합물을 상기 기재된 질병 중 하나를 유도하는 것으로 공지된 작용제에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에게 예방적으로 투여하여 그 장애의 개시를 예방할 수 있다. 예를 들어, 알레르기를 유도하는 것으로 공지된 알레르겐, 예컨대 라텍스에 반복적으로 노출되는 건강한 개체에서 알레르기의 발병을 예방하기 위한 노력으로서, 화합물을 상기 개체에게 투여할 수 있다. 다르게는, 화합물을 천식을 앓는 환자에게 천식 발작을 촉발하는 활동에 참여하기 전에 투여하여 천식 에피소드의 중증도를 줄이거나 전혀 발생하지 않도록 할 수 있다.
- [0379] 이식 거부와 관련하여, 상기 화합물을 급성 거부 반응을 갖지 않는 환자에게 투여하여 거부의 개시를 피하게 할 수 있고/있거나 만성 거부의 임상적 적응증이 나타나기 전에 상기 환자에게 투여할 수 있다. 상기 화합물은 환자에게 전신 투여될 수 있고, 뿐만 아니라 환자에서의 조직 또는 장기 이식 전에 해당 조직 또는 장기에 투여될 수 있다.
- [0380] 투여되는 화합물의 양은 예를 들어 치료할 특정 적응증, 투여 방식, 목적 이점이 예방적인지 또는 치료적인지의 여부, 치료할 적응증의 중증도, 및 환자의 연령 및 체중, 및 특정 활성 화합물의 생체이용률을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 유효 투여량의 결정은 당업자의 능력 내에 있다.
- [0381] 유효 투여량은 처음에는 시험관내 검정으로 추정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 초기 투여량을, 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도가 시험관내 검정으로 측정할 때 특정 화합물의 IC₅₀이거나 그보다 높은 값이 달성되도록 설정할 수 있다. 특정 화합물의 생체이용률을 고려하면서 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하는 투여량을 계산하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 지침을 위해서는 문헌 [Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pergamagon Press] 및 그에 인용된 참고문헌을 참조한다.
- [0382] 초기 투여량은 또한 동물 모델과 같은 생체내 데이터로부터 추정될 수 있다. 상기 기재된 다양한 질환을 치료하거나 예방하는 화합물의 효능을 시험하는데 유용한 동물 모델은 당업계에 널리 공지되어 있다. 과민증 또는 알레르기 반응의 적합한 동물 모델은 문헌 [Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 및 Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033]에 기재되어 있다. 알레르기성 비염의 적합한 동물 모델은 문헌 [Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 및 Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7]에 기재되어 있다. 알레르기성 결막염의 적합한 동물 모델은 문헌 [Carreras et al., (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; 및 Kunert et al., (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489]에 기재되어 있다. 전신 비만세포증의 적합한 동물 모델은 문헌 [O'Keefe et al., (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 및 Bean-Knudsen et al., (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92]에 기재되어 있다. 과다 IgE 증후군의 적합한 동물 모델은 문헌 [Claman et al., (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53]에 기재되어 있다. B-세포 림프종의 적합한 동물 모델은 문헌 [Hough et al., (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 및 Hakim et al., (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511]에 기재되어 있다. 아토피성 장애, 예컨대 아토피성 피부염, 아토피성 습진 및 아토피성 천식의 적합한 동물 모델은 문헌 [Chan et al., (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 및 Suto et al., (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120(Suppl 1):70-75]에 기재되어 있다. 이식 거부의 적합한 동

물 모델, 예컨대 HVGR의 모델은 문헌 [O'Shea et al., (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10:1767-1784; 및 Chengelian et al., (2003), Science 302:875-878]에 기재되어 있다. 당업자는 이러한 정보를 일상적으로 적용하여 인간 투여에 적합한 투여량을 결정할 수 있다.

[0383] 특히 화합물의 활성, 그의 생체이용률, 투여 방식, 및 상기 논의된 다양한 인자에 따라, 투여량은 전형적으로 약 0.0001 또는 0.001 또는 0.01 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일의 범위일 것이나, 보다 높거나 보다 낮을 수 있다. 투여량 및 간격은 치료적 또는 예방적 효과를 유지하기에 충분한 화합물(들)의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 특히 투여 방식, 치료할 특정 적응증 및 처방의의 판단에 따라 1주 1회, 1주 수회 (예를 들어, 격일), 1일 1회 또는 1일 수회 투여될 수 있다. 국부 투여 또는 선택적 흡수, 예컨대 국부 국소 투여의 경우에, 활성 화합물(들)의 효과적인 국부 농도는 혈장 농도와 무관할 수 있다. 당업자는 과도한 실험 없이도 효과적인 국부 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0384] 바람직하게는, 화합물(들)은 실질적인 독성을 유발하지 않으면서 치료적 또는 예방적 이점을 제공할 것이다. 화합물(들)의 독성은 표준 제약 절차를 이용하여 결정할 수 있다. 독성과 치료적 (또는 예방적) 효과 사이의 용량 비율이 치료 지수이다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물(들)이 바람직하다.

[0385] 2,4-치환된 피리미딘디아민 화합물의 투여량 요건에 관한 상기 개시내용은 전구약물에 요구되는 투여량에 적절하며, 당업자는 투여되는 전구약물(들)의 양이 또한 예를 들어 특정 전구약물(들)의 생체이용률, 및 선택된 투여 경로 하에서의 활성 약물 화합물로의 전환율 및 효율을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 명백하게 인지할 것이다. 특정 용도 및 투여 방식을 위한 전구약물(들)의 유효 투여량의 결정은 당업자의 능력 내에 있다.

[0386] 유효 투여량은 처음에는 시험관내 활성 및 대사 검정으로 추정될 수 있다. 예를 들어, 동물에 사용하기 위한 전구약물의 초기 투여량을, 대사 활성 화합물의 순환 혈액 또는 혈청 농도가 시험관내 검정, 예컨대 시험관내 CHMC 또는 BMMC, 및 2003년 1월 31일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/355,543 (US2004/0029902A1), 2003년 1월 31일 출원된 국제 출원 일련 번호 PCT/US03/03022 (WO 03/063794), 2003년 7월 29일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/631,029, 국제 출원 일련 번호 PCT/US03/24087 (WO2004/014382), 2004년 7월 30일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/903,263, 및 국제 출원 일련 번호 PCT/US2004/24716 (WO005/016893)에 기재된 다른 시험관내 검정으로 측정할 때 특정 화합물의 IC₅₀이거나 그보다 높은 값이 달성되도록 설정할 수 있다. 목적 투여 경로를 통한 특정 전구약물의 생체이용률을 고려하면서 이러한 순환 혈액 또는 혈청 농도를 달성하는 투여량을 계산하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 지침을 위해서는 문헌 [Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, latest edition, Pagamonon Press] 및 그에 인용된 참고문헌을 참조한다.

[0387] 또한, 본원에 개시된 바와 같이, 2,4-피리미딘디아민, 그의 전구약물, 또는 소정 투여량의 하나 이상의 2,4-피리미딘디아민을 포함할 수 있는 화합물을 포함하는 제약 제제, 또는 하나 이상의 2,4-피리미딘디아민을 포함하는 조성물을 투여하기 위한 키트가 제공된다. 키트는 적합한 포장 및/또는 화합물의 사용 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 또한 하나 이상의 2,4-피리미딘디아민 또는 하나 이상의 2,4-피리미딘디아민을 포함하는 조성물을 전달하기 위한 수단, 예컨대 흡입기, 스프레이 분배기 (예를 들어, 비강 스프레이), 주사용 시린지, 또는 캡슐, 정제, 좌제용 압력 팩, 또는 본원에 기재된 바와 같은 다른 장치를 포함할 수 있다. 키트는 또한 화합물, 및 투여용 조성물을 제조하기 위한 시약을 제공할 수 있다. 조성물은 건조 또는 동결건조 형태일 수 있거나, 또는 용액, 특히 멸균 용액일 수 있다. 조성물이 건조 형태인 경우에, 시약은 액체 제제를 제조하기 위한 제약상 허용되는 희석제를 포함할 수 있다. 키트는 조성물을 투여하거나 분배하기 위한 장치, 예컨대 (이에 제한되지 않음) 시린지, 피펫, 경피 패치 또는 흡입제를 함유할 수 있다.

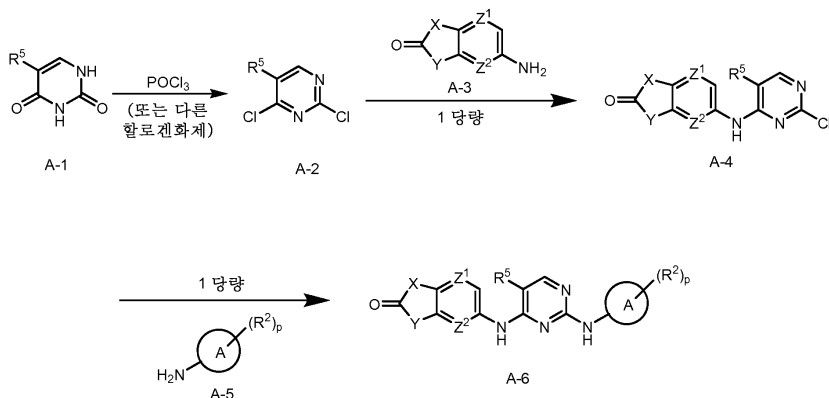
[0388] 키트는 본원에 기재된 화합물과 함께 사용하기 위한 다른 치료 화합물을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 치료제는 면역억제제 또는 항-알레르겐 화합물이다. 이들 화합물은 별개의 형태로, 또는 본 발명의 화합물과 혼합되어 제공될 수 있다.

[0389] 키트는 조성물의 제조 및 투여, 조성물의 부작용 및 임의의 다른 관련 정보에 관한 적절한 지침서를 포함할 것이다. 상기 지침서는 인쇄물, 비디오테이프, 컴퓨터 판독가능한 디스크 또는 광학 디스크를 비롯한 (이에 제한되지 않음) 임의의 적합한 포맷일 수 있다.

[0390] 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물, 포장 및 사용 지침서를 포함하는 키트이다.

- [0391] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 전구약물 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제, 희석제, 보존제, 안정화제 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약 제제, 포장 및 사용 지침서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0392] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 상태를 앎거나 그러한 상태에 걸리기 쉬운 개체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 이는 소정 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 2,4-피리미딘디아민 또는 조성물을 포함하는 용기, 및 사용 지침서를 포함한다. 용기는 보관, 및 경구, 정맥내, 국소, 직장, 요도 또는 흡입 제제의 전달에 적절한, 당 업계에 공지된 임의의 것일 수 있다.
- [0393] 또한, 개체에게 확장된 기간 동안, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주 또는 8주 이상 동안 효과적인 치료를 제공하기에 충분한 투여량의 2,4-피리미딘디아민 또는 조성물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다.
- [0394] 당업자는 상기 요약된 실시양태가 임의의 적합한 조합으로 함께 사용되어 상기에 명확하게 언급되지 않은 추가의 실시양태를 구성할 수 있으며, 이러한 실시양태가 본 발명의 일부로 간주된다는 것을 인지할 것이다.
- [0395] 제조 방법
- [0396] 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물은 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질 및/또는 통상적인 합성 방법으로 제조된 출발 물질을 사용하여 다양한 상이한 합성 경로를 통해 합성될 수 있다. 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 전구약물을 합성하는데 일상적으로 적용될 수 있는 적합한 예시적인 방법은 미국 특허 번호 5,958,935에서 발견된다 (그 개시내용이 본원에 참조로 포함됨). 수많은 2,4-피리미딘디아민 화합물 및 전구약물, 뿐만 아니라 중간체의 합성을 기재한 구체적인 예는 따라서, 2003년 1월 31일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/355,543 (US2004/0029902A1) (그 내용이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 활성 2,4-치환된 피리미딘디아민 화합물을 합성하는데 일상적으로 이용되고/거나 적용될 수 있는 적합한 예시적인 방법은 또한 2003년 1월 31일 출원된 국제 출원 일련 번호 PCT/US03/03022 (WO 03/063794), 2003년 7월 29일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/631,029, 국제 출원 일련 번호 PCT/US03/24087 (WO2004/014382), 2004년 7월 30일 출원된 미국 출원 일련 번호 10/903,263 및 국제 출원 일련 번호 PCT/US2004/24716 (WO005/016893) (이들의 개시내용이 본원에 참조로 포함됨)에서 찾아볼 수 있다. 모든 본원에 기재된 화합물 (전구약물 포함)은 이들 방법의 일상적 적용에 의해 제조될 수 있다.
- [0397] 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민 화합물의 합성에 이용될 수 있는 예시적인 합성 경로가 하기 반응식 I-II에 도시되어 있다. 이러한 방법을 통상적으로 적용하여 본원에 기재된 2,4-치환된 피리미딘디아민 화합물을 합성할 수 있다. 각각의 반응 단계 후에, 생성물은 정제될 수 있거나, 또는 화학에 따라서 정제 없이 다음 단계에서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 2,4-치환된 피리미딘디아민의 특정한 예시적 제조 방법은 또한 하기 실시예에도 기재되어 있다. 당업자는 또한 본원에 기재된 바와 같은 추가의 2,4-치환된 피리미딘디아민의 합성에 이러한 예를 쉽게 적용할 수 있을 것이다.
- [0398] 본원에 개시된 화합물은, 예를 들어 하기 반응식 I에서 예시된 바와 같이 치환 또는 비치환된 우라실로부터 합성될 수 있다. 반응식 I에서, 고리 A, R^5 , $(R^2)_p$, X, Y, Z^1 및 Z^2 는 본원에 정의된 바와 같다. 반응식 I에 따라, 우라실 A-1은 표준 할로젠화제, 예컨대 $POCl_3$ (또는 다른 표준 할로젠화제)을 사용하여 표준 조건 하에 2- 및 4-위치에서 디할로젠화되어 2,4-디클로로피리미딘 A-2를 생성한다. 피리미딘디아민 A-2에서는 R^5 치환기에 따라 C4 위치의 클로라이드가 C2 위치의 클로라이드보다 친핵체에 대해 보다 반응성일 수 있다. 이러한 차별적인 반응성을 이용하여, 2,4-디클로로피리미딘 A-2를 우선 1 당량의 아민 A-3과 반응시켜 4N-치환된-2-클로로-4-피리미딘아민 A-4를 수득하고, 이어서 아민 A-5와 반응시켜 화학식 A-6의 2,4-피리미딘디아민 (R^3 및 R^4 각각이 H인 화학식 I의 화합물)을 수득함으로써 2,4-피리미딘디아민 I (예를 들어, R^5 가 F임)을 합성할 수 있다. R^3 및 R^4 중 하나 또는 둘 모두가 비-H인 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 피리미딘-2,4-디아민의 C2 또는 C4에서의 NH기의 알킬화를 통해 제조될 수 있다.

[0399] <반응식 I>



[0400]

[0401] 전형적으로, C4 할라이드가 친핵체에 대해 보다 반응성이다. 그러나, 당업자가 인식할 바와 같이, R⁵ 치환기의 정체에 따라 이러한 반응성은 변경될 수 있다. 예를 들어, R⁵가 트리플루오로메틸인 경우에는 4N-치환된-4-피리미딘아민 A-4 및 상응하는 2N-치환된-2-피리미딘아민의 50:50 혼합물 (도시되지 않음)이 수득된다. 또한, 상기 반응의 위치선택성은 당업계에 널리 공지되어 있는 바와 같이 용매 및 다른 합성 조건 (예를 들어, 온도)을 조정하여 제어될 수 있다. 예를 들어 분자 A-6을 제조하는 경우에, 대안적 합성 방법은 완전한 위치선택성을 감안한다. 이러한 한 방법이 하기 반응식 II에 관련하여 기재되어 있다.

[0402]

A-4 및 A-6을 제조하기 위한 반응식 I에 도시된 반응 (및 하기 반응식 II에서 A-6)은 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 통해 가열하는 경우에 보다 신속하게 진행될 수 있다. 이러한 방식으로 가열하는 경우에 하기 조건이 이용될 수 있다: 에탄올 중에서 5-20분 동안 스미스 반응기(Smith Reactor) (퍼스널 케미스트리(Personal Chemistry), 스웨덴 옉살라)에서 밀봉된 튜브에서 (20 bar 압력에서) 175℃로 가열함.

[0403]

우라실 A-1 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 구입할 수 있거나, 또는 유기 화학의 표준 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 반응식 I에서 출발 물질로 사용될 수 있는 상업적으로 입수가 가능한 우라실은, 예로서 비제한적으로 우라실 (알드리치(Aldrich) #13,078-8; CAS 등록번호 66-22-8); 5-브로모우라실 (알드리치 #85,247-3; CAS 등록번호 51-20-7); 5-플루오로우라실 (알드리치 #85,847-1; CAS 등록번호 51-21-8); 5-아이오도우라실 (알드리치 #85,785-8; CAS 등록번호 696-07-1); 5-니트로우라실 (알드리치 #85,276-7; CAS 등록번호 611-08-5); 5-(트리플루오로메틸)-우라실 (알드리치 #22,327-1; CAS 등록번호 54-20-6)을 포함한다. 추가의 5-치환된 우라실은 제너럴 인터미디에츠 오브 캐나다, 인크.(General Intermediates of Canada, Inc., 캘리포니아주 에드몬튼) 및/또는 인터킴(Interchim, 프랑스 세텍스)으로부터 입수가 가능하거나, 또는 표준 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 적합한 합성 방법을 교시하는 수많은 교재 참고문헌이 하기 제공된다.

[0404]

아민 A-3 및 A-5는 상업적 공급업체로부터 구입할 수 있거나, 또는 다르게는 표준 기술을 이용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 표준 화학을 이용하여 적합한 아민을 니트로 전구체로부터 합성할 수 있다. 아닐린을 제조하는데 사용된 특정 예시적인 반응이 실시예 섹션에 제공된다. 또한, 문헌 [Vogel, 1989, Practical Organic Chemistry, Addison Wesley Longman, Ltd. and John Wiley & Sons, Inc.]을 참조한다.

[0405]

당업자는 일부 경우에 아민 A-3 및 A-5, 및/또는 우라실 A-1 상의 치환기 X가 합성 동안에 보호를 필요로 하는 관능기를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 사용될 임의의 보호기(들)의 정확한 정체는 보호될 관능기의 정체에 따라 다를 것이고, 이는 당업자에게 명백할 것이다. 적절한 보호기, 뿐만 아니라 그의 부착 및 제거를 위한 합성 전략을 선택하는 것에 관한 지침은, 예를 들어 상기 문헌 [Green & Wuts]에서 찾아볼 수 있다.

[0406]

따라서, 보호기는 분자 내 반응성 관능기에 부착되는 경우에 그 관능기의 반응성을 차단, 감소 또는 방지하는 원자의 군을 지칭한다. 전형적으로, 보호기는 합성 과정 동안에 원한다면 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 또한 문헌 [Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY]에서 찾아볼 수 있다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 ("CBZ"), tert-부톡시카르보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴 ("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄술포닐 ("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 ("Fmoc"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 ("NVOC") 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 히드록실 보호기는 히드

록실 기가 아실화되어 아세테이트 및 벤조에이트 에스테르를 형성하거나 또는 알킬화되어 벤질 및 트리틸 에테르, 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 (예를 들어, TMS 또는 TIPPS 기) 및 알릴 에테르를 형성하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0407]

일반적으로 피리미딘을 합성하는데 유용한 방법, 뿐만 아니라 반응식에 기재된 출발 물질에 대해 교시하는 수많은 참고문헌이 당업계에서 공지되어 있다. 구체적인 지침을 위해서는 하기 문헌을 참조한다:

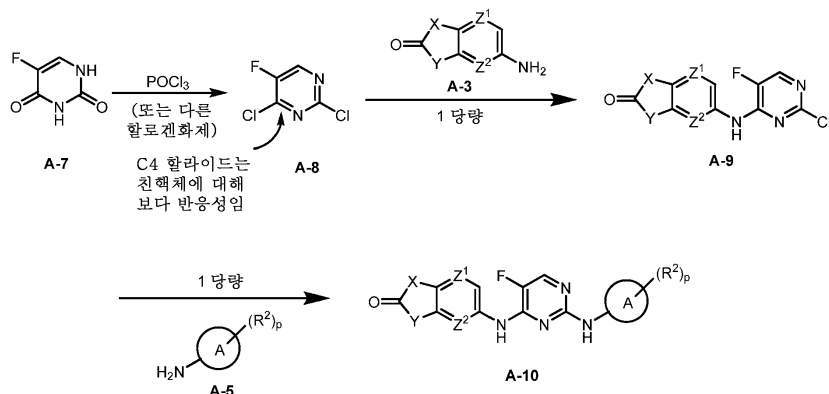
Brown, D. J., "The Pyrimidines",
in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 16* (Weissberger, A., Ed.),
1962, Interscience Publishers, (A Division of John Wiley & Sons), New York
("Brown I"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", in *The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Volume 16, Supplement I* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.),
1970, Wiley-Interscience, (A Division of John Wiley & Sons), New York (Brown
II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", in *The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Volume 16, Supplement II* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.),
1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), New York ("Brown III");
Brown, D. J., "The Pyrimidines" in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds,
Volume 52* (Weissberger, A. and Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc.,
New York, pp. 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. and Todd, A., in *Heterocyclic
Compounds, Volume 6*, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, New York,
Chapter 7 (pyrimidines); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic
Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., New York, pp. 1 – 401 (uracil synthesis pp.
313, 315; pyrimidinediamine synthesis pp. 313-316; amino pyrimidinediamine
synthesis pp. 315); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*,
3rd Edition, 1995, Chapman and Hall, London, UK, pp. 1 – 516; Vorbrüggen, H. and
Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, New
York, 2001, pp. 1-631 (protection of pyrimidines by acylation pp. 90-91; silylation
of pyrimidines pp. 91-93); Joule, J. A., Mills, K. and Smith, G. F., *Heterocyclic
Chemistry*, 4th Edition, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, UK, pp. 1 – 589; 및
Comprehensive Organic Synthesis, Volumes 1-9 (Trost, B. M. and Fleming, I., Ed.),
1991, Pergamon Press, Oxford, UK.

[0408]

[0409]

5-플루오로우라실 (알드리치 #32,937-1)을 출발 물질로서 사용한 반응식 I의 구체적인 실시양태가 하기 반응식 Ia에 예시되어 있다. 반응식 Ia에서, 고리 A, $(R^2)_p$, X, Y, Z^1 및 Z^2 는 반응식 I 및 화학식 I에 대해 앞서 정의된 바와 같다. 화합물 A-10 2N,4N-이치환된-5-플루오로-2,4-피리미딘디아민은, 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 A-8 (상업적으로 입수가 가능하거나, 또는 도시된 바와 같이 예를 들어 우라실로 출발하고 예를 들어 $POCl_3$ 으로 탈수소할로젠화하여 A-7로부터 제조함)을 최적으로는 1 당량의 아민 A-3과 반응시켜 2-클로로-N4-치환된-5-플루오로-4-피리미딘아민 A-9를 수득하고, 이어서 이를 1 당량 이상의 아민 A-5, 전형적으로 약 1.1 당량의 A-5 내지 약 2 당량의 A-5와 반응시켜 수득할 수 있다. A-9의 A-5와의 반응은, 예를 들어 종래의 가열을 통해, 마이크로웨이브 조사에 의해, 및 금속 촉매를 사용한 부호발트 유형 커플링, 예를 들어 팔라듐 커플링에 의해 수행할 수 있다. 후자의 금속 촉매화된 커플링 반응은 전형적으로 친핵성 파트너 A-5가 충분히 친핵성이 아닌 경우에 이용되며, 따라서 결합 삽입 및 환원성 커플링이 잘 이루어지는 반응을 이용하여 변환을 일으킨다.

[0410] <반응식 Ia>

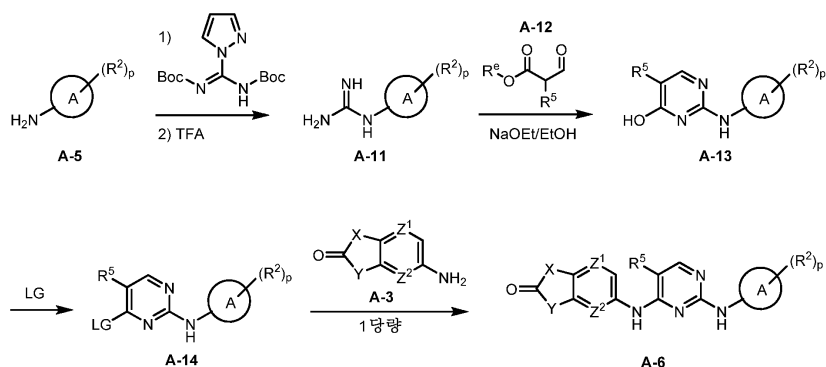


[0411]

[0412] 상기 논의된 합성 반응식 중 많은 것들이 보호기의 사용을 예시하고 있지는 않지만, 당업자는 일부 경우에 특정 치환기, 예컨대 예를 들어 R² 및/또는 다른 기가 보호를 필요로 하는 관능기를 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 사용될 보호기의 정확한 정체는 특히 보호될 관능기 및 특정 합성 반응식에서 이용될 반응 조건의 정체에 따라 다를 것이고, 이는 당업자에게 명백할 것이다. 특정 용도에 적합한 보호기의 선택, 그의 부착 및 제거에 관한 지침은, 예를 들어 상기 문헌 [Green & Wuts]에서 찾아볼 수 있다.

[0413] 상기 반응식 I 및 Ia에는 피리미딘 이친전자체, 예를 들어 2,4-디할로피리미딘에 2개의 아민 친핵체를 첨가하는 것에 의한 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민의 합성이 기재되어 있다. 본원에 기재된 화학식 I에 따른 화합물 및 화학식 IA, IB, IC, II, III 및 IV의 화합물을 비롯한 본원에 개시된 화합물은 반응식 I 및 Ia에 따라 합성할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 화합물은 또한, 고리 A 아닐린으로부터 출발하고, 구아닐 유사체를 통해 아닐린 상에 피리미딘 시스템을 구축하고, 이어서 4N-헤테로아릴 고리계를 설치하는 본원에 기재된 화합물의 신규 합성이 기재되어 있는 하기 반응식 II에 따라 합성할 수 있다. 첫째로, 아민 A-5를 상응하는 구아니딘 유도체 A-11로 전환시킨다. 예를 들어, 아민 A-5를 예를 들어 염기, 예를 들어 3급 아민 염기의 존재 하에 적절하게 보호된 구아닐 친전자성 파트너, 예를 들어 N,N-비스-Boc-1-구아닐피라졸과 반응시킨다. 반응물을 전형적으로 (반드시는 아님) 약 24시간 내지 약 48시간 동안 약 40℃ 내지 약 60℃로 가열한다. 이 단계 후에, 임의의 보호기를 제거한다.

[0414] <반응식 II>



[0415]

[0416] 예를 들어, N,N-비스-Boc-1-구아닐피라졸을 사용하는 경우에, 산을 혼합물에 첨가하여 (임의로 먼저 휘발성 물질을 반응물로부터 제거함) Boc 보호기를 제거하고 A-11을 제공한다. 구아니딘 A-11을 적절한 1,3-이친전자체, 예를 들어 β-알데히드 에스테르 A-12 (여기서, R^e는 화학식 I에서와 같이 정의됨)와, 예를 들어 염기의 존재 하에 알콜성 용매 중에서 구아니딘을 가열함으로써 반응시킨다. 한 예에서, 에탄올 중 나트륨 에톡시드를 사용한다. 반응물을 약 24시간 내지 약 48시간 동안 약 40℃ 내지 약 80℃로 가열하여 상응하는 4-히드록시-피리미딘디아민-2-아민 A-13을 제공한다. 당업자는 다른 1,3-이친전자체를 사용하여 피리미딘 중간체 A-13, 예를 들어 2-치환된 시아노아세트알데히드 및 α,β-불포화 에스테르, 예컨대 알킬 2-(아세톡시메틸)아크릴레이트 (베일리스-힐만(Baylis-Hillman) 아세테이트, 예를 들어 문헌 [Bull. Korean Chemical Soc. 2007, Vol. 28, No. 12, 2505-2507] (모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함됨)에 보고된 바와 같음) 등을 제조할 수 있다는 것을 인

지할 것이다. 중간체 A-13을 일부 경우에 정제하거나, 또는 이들을 상응하는 4-이탈기-피리미딘디아민-2-아민 A-14로 전환시키는 다음 반응에 "그대로" 사용할 수 있다. 예를 들어, 중간체 A-13을 예를 들어 POCl_3 과 반응시켜 상응하는 4-클로로-피리미딘-2-아민, 즉, LG가 염소인 아민 A-14를 제공할 수 있다. 당업자는 다른 이탈기가 사용가능하다는 것, 예를 들어 중간체 A-13의 히드록시 기를 메실레이트로 전환시키고, 이어서 다음 단계에 예를 들어 4-할로 중간체 대신에 사용할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 화합물 A-6 (R^3 및 R^4 가 H 인 화학식 I의 화합물)을, 중간체 A-14를 예를 들어 각각 중간체 A-2 및/또는 A-8과의 반응에 관련하여 반응식 I 및 Ia에 상기 기재된 바와 같이 아민 A-3과 반응시킴으로써 형성한다. 당업자가 알 바와 같이, R^3 및/또는 R^4 가 비-H 인 화학식 I의 화합물을, 예를 들어 화합물 A-6을 적절한 알킬화 시약으로 알킬화함으로써 제조한다. 다르게는, NH 보유 고리 A가 NR^4 (여기서, R^4 는 예를 들어 알킬임)가 아닌 A-11과 같은 구아니딘을 사용하여 R^4 가 H 이외의 것인 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

- [0417] 따라서, 한 실시양태는
- [0418] (i) 화학식 A-11의 구아니딘을 1,3-이친전자체와 반응시켜 화학식 A-13의 4-히드록시-피리미딘-2일-아민을 제조하는 것;
- [0419] (ii) A-13을 화학식 A-14의 4-이탈기-피리미딘-2일-아민으로 전환시키는 것; 및
- [0420] (iii) 4-이탈기-피리미딘-2일-아민 A-14를 아릴 또는 헤테로아릴 아민 A-3과 반응시키는 것
- [0421] 을 포함하는, 가변기가 화학식 I에 관련하여 정의된 바와 같은 화학식 A-6의 화합물의 제조 방법이다.
- [0422] 한 실시양태에서 1,3-이친전자체는 β -알데히드 에스테르 A-12이다. 한 실시양태에서, A-14의 이탈기는 할로이고, 보다 구체적인 실시양태에서는 클로로 기이다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴 아민 A-3은 화학식 I에 따른 기로 치환된 5-아미노벤조[d]옥사졸-2(3H)-온이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 아민 A-3은 화학식 I에 따른 기로 치환된 6-아미노벤조[d]옥사졸-2(3H)-온이다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴 아민 A-3은 화학식 I에 따른 기로 치환된 5-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온이다.
- [0423] 실시예
- [0424] 본 발명은 하기 실시예를 참조함으로써 추가로 이해되지만, 이는 제한하려는 의도가 아니다. 기능적으로 동등한 임의의 합성 방법은 본 발명의 범위 내에 속한다. 본원에 기재된 실시양태의 다양한 변형은 상기 기재 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속한다.
- [0425] 한 실시양태는 하기 실시예에 기재된 바와 같은 화학식 I에 따른 화합물이다.
- [0426] 하기 실시예 뿐만 아니라 본 출원 전반에 걸쳐, 하기 약어는 하기 의미를 갖는다. 정의되지 않은 경우에, 용어는 그의 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다.

TFA	=	트리플루오로아세트산	mmol	=	밀리몰
MeOH	=	메탄올	nM	=	나노몰
EtOAc	=	에틸 아세테이트	DMSO	=	디메틸설폭시드
			mL		
<i>i</i> -PrOH	=	이소프로판올	또는	=	밀리리터
			ml		
EtOH	=	에탄올	mg	=	밀리그램
s	=	단일선	psi	=	제곱인치 당 파운드
d	=	이중선	N	=	노르말
t	=	삼중선	μM	=	마이크로몰
q	=	사중선	rpm	=	회전/분
m	=	다중선	rt	=	실온
dd	=	이중선의 이중선	aq.	=	수성
br	=	넓음	μL	=	마이크로리터
MS	=	질량 스펙트럼	FBS	=	소 태아 혈청
MS (ES)	=	질량 분광측정법 (전기분무)	LCMS	=	액체 크로마토그래피 질량 분광측정법
RP-HPLC	=	역상 고압 액체 크로마토그래피	FACS	=	형광 활성화 세포 분류 (유동 세포측정법)
DMF	=	디메틸포름아미드	THF	=	테트라히드로푸란
MeCN	=	아세토니트릴	TLC	=	박층 크로마토그래피
HPLC	=	고압 액체 크로마토그래피	DCM	=	디클로로메탄
LRMS	=	저해상도 질량 분광측정법	LC	=	액체 크로마토그래피
		2,2'-			
BINAP	=	비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸	NMP	=	N-메틸피롤리디논
MEK	=	메틸 에틸 케톤	M	=	물

[0427]

[0428]

실시예 1: 아닐린의 합성

[0429]

본원에 기재된 화합물을 제조하는데 사용된 아닐린은 상업적으로 구입하고/거나, 본원에 교시되고 당업자에게 공지된 방법에 의해 합성할 수 있었다. 하기 반응식 III - VII에는 일부 아닐린을 합성한 방법이 기재되어 있다.

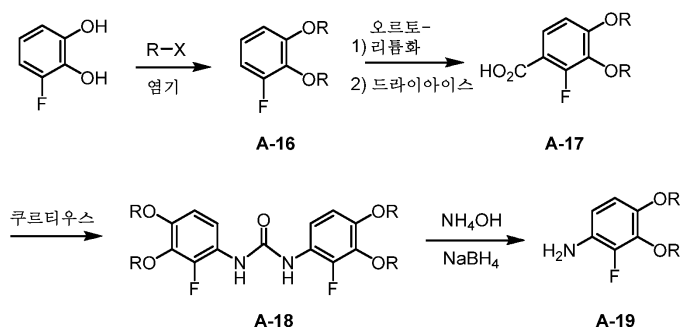
[0430]

반응식 III에는 화학식 A-16의 아닐린까지의 일반적 합성 경로가 도시되어 있고, 여기서 기 "OR"은 R^2 에 대한 약어로서 사용되고, 여기서 R^2 는 화학식 I에 관련하여 정의된 바와 같은 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^a 및/또는 R^b 치환된 $-OR^c$ 이다. 첫째로, 3-플루오로카테콜을 염기, 예를 들어 K_2CO_3 의 존재 하에 적절한 알킬화제, 예를 들어 알킬 할라이드로 알킬화하였다 (전형적으로 2.5 당량의 알킬 할라이드 및 염기). 한 예에서, 혼합물을 아세톤 중에서 환류 하에 밤새 가열하였다. 용매의 절반을 감압 하에 제거하고, 염을 여과하였다. 남아있는 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 (구배 0% 에틸 아세테이트 → 15% 에틸 아세테이트)로 용리하여 추가로 정제함으로써 중간체 A-16을 수득하였다.

[0431]

생성물 A-16을 건조 THF 중에 용해시키고, 플라스크를 고무 격막으로 밀봉하였다. N,N,N',N',N"-펜타메틸디에틸렌트리아민 (PMDTA, 1.2 당량)을 시린지를 통해 첨가하고, 플라스크를 아세톤/드라이아이스조를 사용하여 -75 °C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (1.2 당량)을 시린지를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 후속적으로 분쇄된 드라이아이스를 함유하는 비커에 붓고, 실온으로 가온되도록 하였다. 2M NaOH 용액을 조 생성물에 첨가하고, 혼합물을 Et_2O (2x) 및 EtOAc (1x)로 세척하였다. 수성 상을 HCl을 사용하여 중화시켰다. 침전된 생성물 A-17을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켰다.

[0432] <반응식 III>



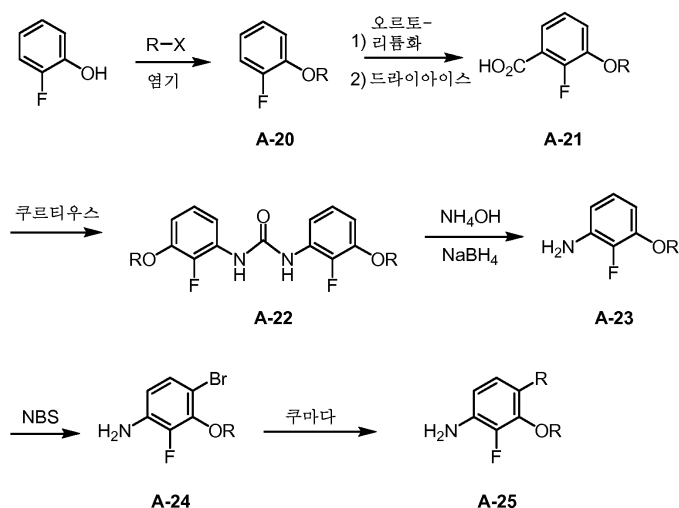
[0433]

[0434] 카르복실산 A-17을 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA, 1.3 당량), 트리에틸아민 (1.3 당량)과 합하고, 톨루엔 중에 용해시켰다. 생성된 투명한 용액을 6시간 동안 환류시키고, 이어서 감압 하에 농축시켜 쿠르티우스 재배열 생성물을 수득하였다. 조 생성물 A-18을 추가로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 디클로로메탄/MeOH (구배 0% → 5% MeOH)로 용리하여 정제하였다.

[0435] 우레아 A-18을 NH_4OH 용액 및 NaBH_4 (5.0 당량)와 함께 압력 플라스크에 넣었다. 용기를 밀봉하고, 2일 동안 140°C 에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피를 이용하여 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ [2M NH_3 함유] (구배 0% → 5%)로 용리하여 정제함으로써 아닐린 A-19를 수득하였다. 상기 절차를 이용하여 화합물 I-50, I-77, I-101 및 I-102를 위한 아닐린 (고리 A)을 제조하였다.

[0436] 하기 반응식 IV에는 화학식 A-25의 아닐린까지의 일반적 합성 경로가 도시되어 있고, 여기서 기 "R"은 R^2 에 대한 약어로서 사용되고, 여기서 R^2 는 화학식 I에 관련하여 정의된 바와 같은 1개 이상의 동일하거나 상이한 R^3 및 /또는 R^b 로 치환된 $-\text{R}^c$ 이다. 반응식 III에 관련하여 상기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로, 오르토-플루오로 페놀을 알킬화하여 중간체 A-20을 수득하였다. 오르토-리튬화 및 이산화탄소 켄칭을 수행하여 산 A-21을 수득하였다. 쿠르티우스 재배열을 수행하여 상응하는 아닐린 A-22를 수득하고, 이를 상기 기재된 바와 같이 아미노 분해를 이용하여 우레아 카르보닐로부터 유리시킴으로써 아닐린 A-23을 수득하였다. 아닐린 A-23을 사용하여, 예를 들어 화합물 I-19 내지 I-23을 제조하였다.

[0437] <반응식 IV>



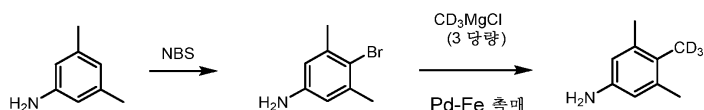
[0438]

[0439] 아닐린 A-23을 또한, 이를 MeCN 중에 용해시키고, NBS (1.0 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반함으로써, N-브로모숙신이미드 (NBS)를 사용하여 브로민화하였다. 브로민화는 NH_2 기에 대해 파라로 위치-선택적으로 일어났다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 (9/1)로 용리하여 정제함으로써 아닐린 A-24를 수득하였다. 아닐린 A-24를 사용하여, 예를 들어 화합물 I-27을 제조하였다.

[0440] 아닐린 A-24를 또한, 이를 THF 중에 용해시키고, 용액을 압력 용기에 첨가함으로써 쿠마다 커플링 처리하였다. 목적 알킬 마그네슘 할라이드 (THF 중 3M, 3.3 당량)를 시린지를 통해 적가하였다. 알킬MgX의 처음 2 당량이 아닐린 양성자를 제거하기 때문에, 기체 발생 및 가열이 관찰되었다. 그리냐르 시약을 첨가한 후, Pd-촉매 ([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 5 mol%)를 조금씩 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응을 퀀칭하기 위해, 물을 매우 주의깊게 첨가하였다. 혼합물을 후속적으로 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO₄ 플러그로 통과시켜 잔류 수분을 제거하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 추가로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 CHCl₃/MeOH [2M NH₃] (구배 0% → 5%)로 용리하여 정제함으로써 아닐린 A-25를 수득하였다. 아닐린 A-25를 사용하여 화합물 I-29, I-53 및 I-68을 제조하였다.

[0441] 하기 반응식 V에는 쿠마다 커플링 반응을 이용하여 아닐린 고리 상에 알킬 기를 설치하는 추가의 예가 예시되어 있다. 특히, 반응식 V에는 3,4(d₃),5-트리메틸아닐린의 합성이 도시되어 있다. 첫째로, 3,5-디메틸 아닐린 (10.0 g, 82.5 mmol)을 MeCN 중에 용해시켰다. NBS (15.4 g, 86.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. TLC 및 HPLC에 의한 분석은 목적 생성물 뿐만 아니라 여러 부산물이 형성되었음을 나타내었다 (위치-이성질체 및 디-브로민화 부산물). 실리카 겔을 반응 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 생성된 건조 조 생성물을 크로마토그래피 칼럼 상에 로딩하고, 헥산/에틸 아세테이트 (구배 0% → 15% 에틸 아세테이트)로 용리하여 정제하였다. 생성물 4-브로모-3,5-디메틸아닐린을 50% 수율 (8.21 g)로 수득하였다. MS (ES) 200/202 (M+H).

[0442] <반응식 V>



[0443]

[0444] 브로마이드 (5.00 g, 24.9 mmol)를 건조 THF (50 ml) 중에 용해시키고, 압력 용기에 넣었다. 메틸-d₃ 마그네슘 클로라이드 (82.2 ml, 82.2 mmol, Bu₂O 중 1M)를 시린지를 통해 적가하였다. 처음 2 당량을 첨가하는 동안 아닐린 양성자가 그리냐르 시약과 반응하기 때문에 강한 반응, 기체 발생 및 가열이 관찰되었다. 첨가가 완결된 후, Pd-촉매 ([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]-디클로로팔라듐(II), 0.911 g, 5 mol%)를 조금씩 첨가하였다. 플라스크를 밀봉하고, 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 물로 주의깊게 퀀칭하였다. 혼합물을 후속적으로 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 MgSO₄ 플러그로 통과시켜 잔류 수분을 제거하였다. 용매를 증발시킨 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH (구배 0% → 1% MeOH)로 용리하면서 정제하였다. 4-과중수소화 3,4,5-트리메틸아닐린을 43% 수율 (1.48 g)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ

[0445] 6.19 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 139 (M+H).

[0446] 화합물 I-35를 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.

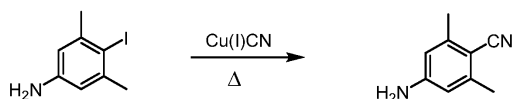
[0447] 하기 반응식 VI에 4-아미노-2,6-디메틸벤조니트릴의 합성을 나타내었다. 첫째로, 3,5 디메틸-4-아이오도 아닐린 (5.0 g, 20.2 mmol), Cu(I)CN (2.17 g, 24.3 mmol) 및 DMF (80 ml)를 압력 용기에 넣었다. 밀봉한 플라스크를 185℃에서 오일조에서 가열하였다. 10분 후, 플라스크를 오일조로부터 제거하고, 실온으로 냉각시켰다. LCMS에 의한 반응 혼합물의 분석은 피크 투 피크(peak to peak) 반응을 나타내었다. 대부분의 DMF를 회전 증발기를 사용하여 고진공 하에 제거하였다. 남아있는 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 칼럼 상에 로딩하고, CHCl₃/MeOH [2M NH₃] (구배 0% → 2%)로 용리하여 정제하였다. 생성물을 62% 수율 (2.21 g)로 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ

[0448] 6.29 (s, 2H), 5.92 (s br, 2H), 2.23 (s, 6H) ppm; MS (ES) 147 (M+H).

[0449] 화합물 I-64를 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.

[0450] <반응식 VI>



[0451]

[0452] 하기 반응식 VII에는 4-플루오로-3-메톡시-5-메틸아닐린의 합성이 도시되어 있다. 첫째로, 0℃에서, 2-플루오로-3-메틸페놀 (1, 12.6 g, 100 mmol) 및 HOAc (12 mL, 210 mmol)의 CH₂Cl₂ (150 mL) 용액에 브로민 (10.5 mL, 205 mmol)의 CH₂Cl₂ (50 mL) 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 15분 후, 반응이 완결되었음을 LCMS에 의해 모니터링하였고, H₂O (200 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 2개의 층을 잘 혼합하고, 이어서 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 4,6-디브로모-2-플루오로-3-메틸페놀을 고체로서 수득하였다: 28.4 g (>99% 수율);

[0453]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 2.1, 1H), 5.49 (d, *J* = 2.8, 1H), 2.30 (d, *J* = 2.8, 3H); LRMS (M⁻) *m/z* 282.94.

[0454]

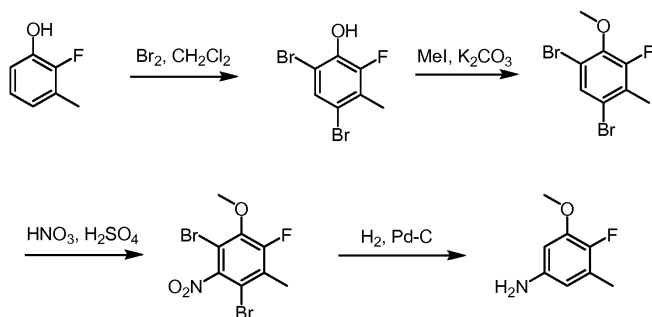
실온에서 4,6-디브로모-2-플루오로-3-메틸페놀 (2, 28.4 g, 100 mmol)의 균질 CH₃CN (200 mL) 용액에 K₂CO₃ (16.59 g, 120 mmol)을 첨가하고, 이어서 MeI (9.3 mL, 150 mmol)를 첨가하였다. 흐린 용액을 밤새 30℃에서 교반하였다. 반응이 완결되었음을 LC 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (100 mL) 및 포화 수성 NH₄Cl (100 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 2개의 층을 잘 혼합하고, 이어서 분리하고, 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물 오일을 CH₂Cl₂ (약 80 mL) 중에 용해시키고, 용액을 CH₂Cl₂ (약 100 mL)로 세척하면서 실리카 겔 패드 (실리카 겔 약 50 g)로 통과시켰다. 여과물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 1,5-디브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸벤젠을 고체로서 수득하였다: 31.62 g (>99% 수율);

[0455]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 2.1, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 2.8, 3H).

[0456]

<반응식 VII>



[0457]

[0458]

반응식 VII에 관하여, 0℃에서, 2-플루오로-3-메틸페놀 (원다 사이언스(Wonda Science, 캐나다 몬트리올)로부터 상업적으로 입수가가능) (100 g, 792.8 mmol) 및 HOAc (95 mL, 1.66 mol)의 CH₂Cl₂ (600 mL) 용액에 브로민 (83 mL, 1.625 mol)의 CH₂Cl₂ (200 mL) 용액을 2시간에 걸쳐 적가하였다. LC-MS에 의하면 반응은 >99% 완결되었고, 이를 H₂O (500 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 2개의 층을 잘 혼합하고, 이어서 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (200 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 4,6-디브로모-2-플루오로-3-메틸페놀을 회백색 고체로서 수득하였다: 247.96 g (>99% 수율);

[0459]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, *J* = 2.1, 1H), 5.42 (br s, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.8, 3H); LRMS (M⁻) *m/z* 282.92.

[0460]

1,5-디브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸벤젠, 4,6-디브로모-2-플루오로-3-메틸페놀 (약 225.1 g, 792.8

mmol)의 균질 CH_3CN (1 L) 용액으로부터 실온에서 K_2CO_3 (131.5 g, 1.18 mol)을 첨가하고, 이어서 MeI (74 mL, 951 mmol)를 첨가하여 제조하였다. 흐린 용액을 30℃에서 교반하고, LC에 의해 모니터링하였을 때 반응은 21시간째에 완결되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 CH_2Cl_2 (약 100 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 여과하였다. 여과물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 CH_2Cl_2 (200 mL) 중에 현탁시키고, 용액을 CH_2Cl_2 (약 100 mL x 3)로 세척하면서 실리카 겔 패드 (실리카 겔 약 50 g)로 통과시켰다 (주: 일부 보다 어두운 색의 기준선 불순물 및 고체를 제거하기 위해 처음에 CH_3CN 중에 용해시킴). 여과물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 1,5-디브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸벤젠을 회백색 고체로서 수득하였다: 249.46 g (>99% 수율);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J = 2.1$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.29 (d, $J = 2.8$, 3H).

[0461]

1,5-디브로모-3-플루오로-2-메톡시-4-메틸벤젠 (3, 30 g, 100 mmol)의 H_2SO_4 (100 mL) 현탁액에 HNO_3 (90% 수성, 5.0 mL, 110 mmol)을 가끔 빙조 냉각시키면서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 교반을 추가로 30분 동안 30℃에서 계속하였다. 반응이 완결되었음을 LC에 의해 모니터링하였다. 농후한 페이스트 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음 (약 600 mL 고체 부피)에 부었다. 침전물을 물 (약 100 mL, 최종 수성 부피: 약 600 mL)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 추가로 진공 하에 건조시켰다. 조 1,3-디브로모-5-플루오로-4-메톡시-6-메틸-2-니트로벤젠을 황색 고체 (33.7 g)로서 수득하고, 밤새 50℃에서 EtOH 90 mL 중에서 교반하였다. 이어서, 흐린 용액을 실온으로 냉각시키고, 고체를 빙냉 EtOH로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 1,3-디브로모-5-플루오로-4-메톡시-6-메틸-2-니트로벤젠의 제1 수확물을 밝은 황색 고체로서 수득하였다: 22.6 g; 제2 수확물을 모액으로부터 황색 고체로서 수득하였다: 3.90 g (77%의 합한 수율);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 3.0$, 3H).

[0463]

N_2 분위기 하에 1,3-디브로모-5-플루오로-4-메톡시-6-메틸-2-니트로벤젠 (4, 102.9 g, 300 mmol) 및 탄산나트륨 (33.4 g, 315 mmol)을 함유하는 파르 플라스크에 MeOH (600 mL)를 첨가하고, 이어서 Pd-C (활성 탄소 상 10%, 50% 습윤, 5.0 g)를 첨가하였다. 파르 플라스크를 30 - 45 psi의 수소 하에 파르 진탕기 상에 위치시켰다. 21시간 후, 반응이 완결되었음을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 고체를 셀라이트 패드를 통한 여과에 의해 제거하고, MeOH로 세척하였다. 여과물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 밝은 베이지색 고체를 수득하고, EtOAc (200 mL) 및 H_2O (200 mL)로 처리하고, 2개의 층을 잘 혼합하고, 이어서 분리하고, 수성 층을 EtOAc (150 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 진한 수성 HCl 25 mL를 함유하는 플라스크에 교반하면서 첨가하였다. 침전된 고체를 EtOAc로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 추가로 건조시켰다. 백색 솜털모양 고체를 제1 수확물로서 수득하였다: HCl 염으로서 29.99 g; 보다 백색의 침전물을 여과물로부터 제2 수확물로서 수집하였다: HCl 염으로서 17.12 g; 제3 수확물을 여과물로부터, 용매를 제거하고 고체를 EtOAc 중에 재현탁시킨 후에 수득하였다: 회백색 고체, HCl 염으로서 8.90 g. 합한 HCl 염으로서의 4-플루오로-3-메톡시-5-메틸벤젠아민: 56.01 g (97% 수율);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 6.92 (dd, $J = 6.9$, 2.5, 1H), 6.82 (dd, $J = 5.3$, 2.5, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (d, $J = 2.4$, 3H); LRMS (M^+) m/z 156.21.

[0465]

화합물 I-58, I-80, I-105 내지 I-107, I-114, I-118, I-127, I-181, I-190 및 I-191을 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.

[0466]

3-메톡시-4,5-디메틸아닐린을 반응식 VII에 관련하여 기재된 것과 유사한 방식으로 2,3-디메틸페놀 (61.08 g, 500 mmol)로 출발하여 제조하였다. 브로민화 반응으로 4,6-디브로모-2,3-디메틸페놀을 고체로서 수득하였다: 140.74 g (>99% 수율);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); LRMS (M^-) m/z 278.97.

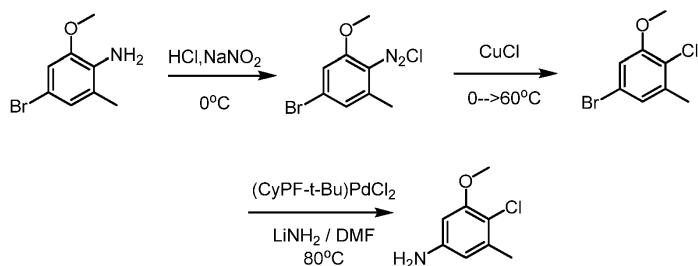
[0468]

알킬화 반응으로 1,5-디브로모-2-메톡시-3,4-디메틸벤젠을 실온에서 밝은 갈색 오일로서 수득하였고, 이는 드라이아이스로 냉각시킨 후에는 황색 고체로 변화하였다: 144.97 g (2 단계에 걸쳐 98.6% 수율);

[0469]

- [0470] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
- [0471] 니트로화로 1,3-디브로모-4-메톡시-5,6-디메틸-2-니트로벤젠을 회백색 고체로서 수득하였다: 58.3 g (2개의 결정화 수확물로부터 35%의 합한 수율);
- [0472] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
- [0473] 환원 반응으로 3-메톡시-4,5-디메틸벤젠아민을 백색 고체 (HCl 염)로서 24 g (77%)의 3개의 결정화 수확물로부터의 합한 수율로 수득하였다:
- [0474] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 152.20.
- [0475] 화합물 I-52, I-59, I-81, I-108 내지 I-113, I-115, I-125 및 I-195를 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.
- [0476] 하기 반응식 VIII에는 문헌 [Journal of Medicinal Chemistry, 44(12), 1866-1882; 2001]에 보고된 것과 유사한 4-클로로-3-메톡시-5-메틸아닐린의 합성이 도시되어 있다. 28% HCl (2 mL) 중 4-브로모-2-메톡시-6-메틸아닐린 (1 g, 4.63 mmol)의 현탁액을 빙조에서 냉각시켰다. 이것에 물 (1 mL) 중 아질산나트륨 (323 mg, 4.68 mmol)의 냉각된 용액을 격렬히 교반하면서 적가하였다. 별도의 플라스크에서 진한 HCl (2 mL) 중 염화제1구리 (2.29 g, 23.1 mmol)의 용액을 제조하고, 이를 또한 빙조에서 냉각시켰다. 아닐린 혼합물을 상기 반응 플라스크에 신속하게 부었다. 플라스크를 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 추가의 28% HCl 1 mL를 첨가하고, 반응물을 LCMS에 의해 모니터링하면서 3시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 조 5-브로모-2-클로로-1-메톡시-3-메틸벤젠을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-20% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 밝은 황색 고체 3 0.9g (83%)을 수득하였다.
- [0477] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
- [0478] 촉매 (CyPF-t-Bu) PdCl_2 를 문헌 [Q. Shen and J.F. Hartwig in J. Am. Chem. Soc. 2006, 128(31), including 10028-29 supplementary information]에 따라 제조하였다. 바이알에서 아르곤 하에 퍼징한 1,2-디메톡시에탄 (2 mL) 중에서 5-브로모-2-클로로-1-메톡시-3-메틸벤젠 (235 mg, 1.0 mmol), 리튬 아미드 (95%, 230 mg, 10 mmol) 및 (CyPF-t-Bu) PdCl_2 (7.3 mg, 0.01 mmol)를 합하였다. 반응물을 24시간 동안 80°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 빙수 (2 mL)에 붓고, 1M HCl (1 mL)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 포화 NaHCO_3 용액을 사용하여 중화시키고, 디클로로메탄 3 x 10 mL로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다. 4-클로로-3-메톡시-5-메틸아닐린 30 mg을 수득하였다.
- [0479] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); LCMS (m/z): 172 (MH^+).
- [0480] 화합물 I-124를 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.

[0481] <반응식 VIII>



[0482]

[0483] 하기 반응식 IX에는 3-플루오로-5-메톡시-4-메틸아닐린의 합성이 도시되어 있다. 둥근 바닥 플라스크에서 무수 THF (10mL) 중에 용해시킨 1-클로로-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (500 mg, 3.11 mmol)의 용액을 제조하였다. -78 °C로 냉각시킨 후, N,N,N',N',N"-펜타-메틸디에틸렌트리아민 (PMDTA, 715 μ L, 3.42 mmol)을 첨가하였다. 20 분 후, n-부틸리튬을 내부 온도를 -78°C에서 유지하면서 적가하였다. 3시간 후, 아이오도메탄을 첨가하고, 냉각조를 제거하고, 반응물을 밤새 실온으로 가온되도록 하였다. 1:1 에틸 아세테이트/헥산 중에서의 TLC는 출발 물질이 전혀 없음을 나타내었다. 용매 부피를 회전 증발을 통해 감소시키고, 이어서 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 1N HCl로 2회, 포화 NaHCO₃ 용액으로 1회, 염수로 1회 세척하고, 이어서 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 1-클로로-4-플루오로-2-메톡시-3-메틸벤젠 474 mg (87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

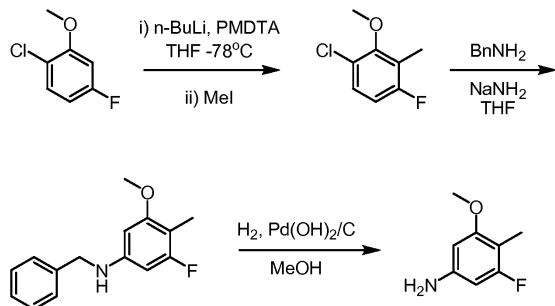
[0484]

[0485] THF (5.5 mL) 중 1-클로로-4-플루오로-2-메톡시-3-메틸벤젠 (470 mg, 2.69 mmol)의 -78°C 냉각된 용액에 나트륨 아마이드 (95%, 276 mg, 6.72 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 용액을 -20 내지 -30°C로 가온하고, 이어서 벤질아민 (441 μ L, 4.05 mmol)을 1분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 밤새 교반하였고, LCMS는 출발 물질이 전혀 없음을 나타내었다. 반응물을 빙조에서 냉각시키고 이어서 포화 NH₄Cl 및 물을 적가하여 채청하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 믹스를 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 회전 증발을 통해 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (0-30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 N-벤질-3-플루오로-5-메톡시-4-메틸아닐린 223 mg (34%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.06 – 6.00 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); LCMS (m/z): 246 (MH⁺).

[0486]

[0487] <반응식 IX>

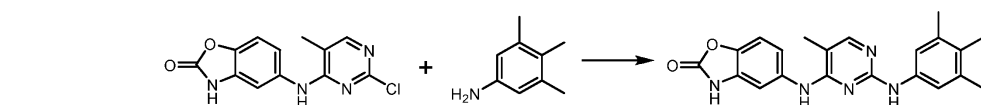


[0488]

[0489] 파르 진탕기 플라스크 중에서 제조한 메탄올 (25 mL) 중 N-벤질-3-플루오로-5-메톡시-4-메틸아닐린 (223 mg, 0.91 mmol)의 용액에 수산화팔라듐 (탄소 상 20%)을 첨가하였다. 이를 LCMS가 완전한 전환을 나타낼 때까지 밤새 45 psi의 수소 기체 처리하였다. 촉매를 여과하고, 용액을 진공 하에 농축시켜 3-플루오로-5-메톡시-4-메틸아닐린 117 mg (83%)을 오일로서 수득하였다.

- [0490] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); LCMS (m/z): 156 (MH^+).
- [0491] 화합물 I-120을 상기 아닐린을 사용하여 제조하였다.
- [0492] 실시예 2: 2-할로-피리미딘-4-아민의 합성
- [0493] 5-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온의 합성:
- [0494] 5-아미노벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (300.1 mg, 2.0 mmol) 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 (423.8 mg, 2.6 mmol)을 함유하는 바이알에 MeOH (8 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼탁한 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물로부터의 침전물을 EtOAc (3 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 추가로 건조시켰다. 5-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온을 회백색 고체로서 수득하였다: 394 mg (71% 수율);
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 0.8$, 1H), 6.97 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.0$, 8.1, 1H), 2.15 (s, 3H); LCMS (M^+) m/z 277.10.
- [0495]
- [0496] 5-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온의 합성:
- [0497] 5-아미노-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온 (298.3 mg, 2.0 mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘 (434.1 mg, 2.6 mmol)을 함유하는 바이알에 MeOH (8 mL) 및 H_2O (2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼탁한 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물로부터의 침전물을 EtOAc (3 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 추가로 건조시켰다. 5-(2-클로로-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-온을 회백색 고체로서 수득하였다: 390.3 mg (70% 수율);
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.9$, 1H), 7.18 (dd, $J = 1.9$, 8.3, 1H), 6.93 (d, $J = 8.3$, 1H); LCMS (M^+) m/z 279.80.
- [0498]
- [0499] 6-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온의 합성:
- [0500] 6-아미노벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (1.0 g, 6.7 mmol) 및 2,4-디클로로-5-메틸피리미딘 (1.4 g, 8.7 mmol)을 함유하는 바이알에 용매 MeOH (20 mL) 및 H_2O (5 mL)를 첨가하였다. 상기 혼탁한 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물로부터의 침전물을 H_2O (3 mL x 2) 및 EtOAc (3 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 추가로 건조시켰다. 6-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온을 밝은 황갈색 고체로서 수득하였다: 1.59 g (86% 수율);
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.3$, 1H), 2.14 (s, 3H).
- [0501]
- [0502] 실시예 3: 2-할로-피리미딘-4-아민을 사용한 2,4-피리미딘디아민의 합성.
-
- [0503]
- [0504] 5-플루오로-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤즈사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- [0505] 2-클로로-5-플루오로-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤즈사졸-5-일)-4-피리미딘아민 (50 mg) 및 3,4,5-트리메틸아닐린 (50 mg)을 이소프로판올 (1 mL) 및 TFA (5 방울) 중에 현탁시켰다. 용액을 밀봉된 튜브에서 밤새 100℃에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 용액을 메탄올 중 2.0 M NH_3 (5 mL)으로 희석하였다. 용액을 초음파처리하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올 (10 mL)로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0506] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ
 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 3.6$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$, 1H),
 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{19}F NMR
 (282 MHz, DMSO) δ - 181.06; LCMS: 순도: 100%; MS (m/e): 380.13 (MH+).



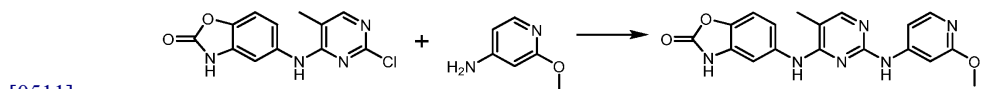
[0507]

[0508] N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0509] 2-클로로-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-4-피리미딘아민 (300 mg) 및 3,4,5-트리메틸아닐린 (300 mg)을 이소프로판올 (3 mL) 및 TFA (10 방울) 중에 현탁시켰다. 용액을 밀봉된 튜브에서 30분 동안 160°C에서 마이크로웨이브로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 용액을 메탄올 중 2.0 M NH_3 (5 mL)으로 희석하였다. 용액을 초음파처리하였다. 침전물을 여과하고, 메탄올 (10 mL)로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0510] ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.3$, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 순도 : 96.73%; MS (m/e): 376.27 (MH+).

[0510]

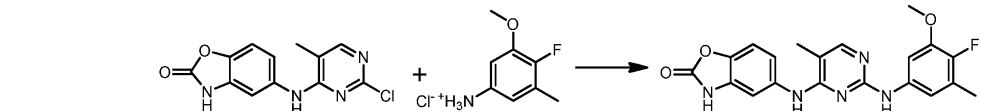


[0511]

[0512] N2-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 -클로로-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-4-피리미딘아민 (50 mg), 2-메톡시-4-아미노피리딘 (50 mg), 아세트산팔라듐 (30 mg), BINAP (30 mg) 및 탄산세슘 (30 mg)을 디옥산 (1 mL) 및 NMP (0.5 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에서 30분 동안 180°C에서 마이크로웨이브로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 반응 용액을 메탄올 (5 mL)로 희석하고, 초음파처리하였다. 이를 셀라이트를 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득하였다.

[0513] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ
 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H),
 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.39%; MS (m/e):
 365.35 (MH+).

[0513]



[0514]

[0515] 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0516] 3구 둥근 바닥 플라스크에 5-(2-클로로-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (33.2 g, 120 mmol) 및 4-플루오로-3-메톡시-5-메틸벤젠아민 히드록로라이드 (32.19 g, 168 mmol)를 첨가하고, 이어서 i-PrOH (750 mL) 및 TFA (23.1 mL, 300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 완만하게 환류시키면서 교반하였다 (주: 75 - 80°C의 내부 온도에서 오버헤드 교반기를 사용함). 22시간 후, LC-MS에 의하면 반응은 >95% 완결되었다 (주: 2-클로로피리미딘 출발 물질의 ≤3%가 남았을 때, 반응은 심지어 1일 또는 2일 후에도 추가로 진행되지 않았음). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 i-PrOH (약 50 mL × 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 화합물 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트산을 밝은 황갈색 고체 (여전히 약간 축축함)로서 수득하고,

NaHCO₃ 수용액 (NaHCO₃ 15.12 g (180 mmol)을 H₂O 1 L 중에 용해시킴)에 첨가하였다. 수성 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 고체를 H₂O (약 150 mL x 3)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 추가로 건조시켰다. 유리 염기 화합물 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온을 회백색 고체로서 수득하였다: 44.51 g (93.8% 수율).

[0517]

예시된 생성물의 벤젠술폰산 (베실레이트) 염을 하기와 같이 수득하였다: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 (유리 염기; 39.5 g, 100 mmol)의 MeOH (400 mL) 현탁액에, 교반하면서 벤젠술폰산 (16.61 g, 105 mmol)을 첨가하였다 (주: 반응 혼합물은 잠시 거의 균질한 밝은 갈색 용액으로 변했고, 곧 침전물이 나타났음). 흐린 용액을 50℃에서 90분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 고체를 EtOAc (약 150 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 추가로 건조시켰다. 화합물 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 베실레이트를 매우 밝은 황갈색 고체로서 수득하였다: 52.09 g (94% 수율);

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M⁺) *m/z* 396.15

[0518]

실시예 4: 피리미딘 코어가 고리 A 구아닐 유사체를 통해 설치된 2,4-피리미딘디아민의 합성.

[0519]

하기 반응식 X에는 3,5-디메틸-4-플루오로아닐린으로부터 출발하는 N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민의 합성이 도시되어 있다. 첫째로, 3,5-디메틸-4-플루오로아닐린 (500 mg), N,N-비스-Boc-1-구아닐피라졸 (1.7 g, 1.5 당량) 및 트리에틸아민 (0.75 mL, 1.5 당량)을 무수 THF (10 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액을 2일 동안 50℃에서 가열하고, 이어서 증발 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 트리플루오로아세트산을 용액에 첨가하였다 (9 mL). 용액을 밤새 실온에서 교반하였다. LCMS로 구아니딘의 형성을 확인하였다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화시켜 3,5-디메틸-4-플루오로페닐구아니딘 TFA 염으로서의 베이지색 고체 (740 mg, 70%)를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 6.96 (d, *J* = 6.3, 2H), 2.20 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 139.45.

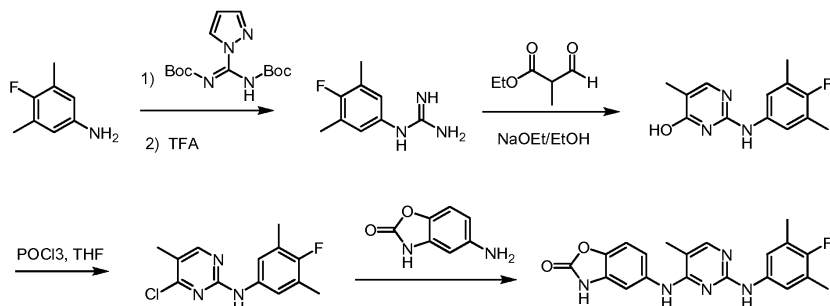
[0521]

3,5-디메틸-4-플루오로페닐구아니딘 TFA 염 (700 mg) 및 2-포르밀프로피온산 에틸 에스테르 (724 mg)를 무수 에탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. 상기 용액에 나트륨 에톡사이드 (1.18 g)를 첨가하였다. 반응 용액을 2일 동안 70℃에서 가열하였다. LCMS는 10%의 구아니딘 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 = 0 – 30% (35분))에 의해 정제하여 N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-4-히드록시-5-메틸-2-피리미딘아민 (320 mg, 60%)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.76 (br, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.0, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.79 (s, 3H); LCMS: 순도: 93.45%; MS (*m/e*): 248.07 (MH⁺).

[0523]

[0524] <반응식 X>



[0525]

[0526]

N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-4-히드록시-5-메틸-2-피리미딘아민 (120 mg)을 무수 THF (2 mL) 중에 현탁시켰다. 이어서, POCl₃ (0.2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 용액을 1시간 동안 60℃에서 가열하였다. LCMS는 4-히드록시 출발 물질의 상응하는 4-클로로 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응물을 물 (40 mL)로 키텔하고, 에틸 아세테이트 (40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc = 0 - 60% (35분))에 의해 정제하여 4-클로로-N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-2-피리미딘아민 (100 mg, 77%)을 수득하였다.

¹H NMR

(300 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.6, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -145.51; LCMS: 순도: 97.40%; MS (m/e): 266.06 (MH⁺).

[0527]

[0528]

4-클로로-N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-2-피리미딘아민 (80 mg) 및 5-아미노-2(3H)-벤조사졸론 (80 mg)을 이소프로판올 (1 mL) 및 트리플루오로아세트산 (5 방울) 중에 용해시켰다. 용액을 밤새 75℃에서 가열하고, 이어서 메탄올 중 2.0 M 암모니아 (10 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 초음파처리하고, 침전물을 여과하고, 메탄올로 세척하고, 건조시켜 N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.59

(s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 9.0, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -147.88; LCMS: 순도: 99.86%; MS (m/e): 380.21 (MH⁺).

[0529]

[0530]

유리 염기 화합물을 베실레이트 염 화합물 I-146 및 황산 염 화합물 I-151로 전환시켰다.

[0531]

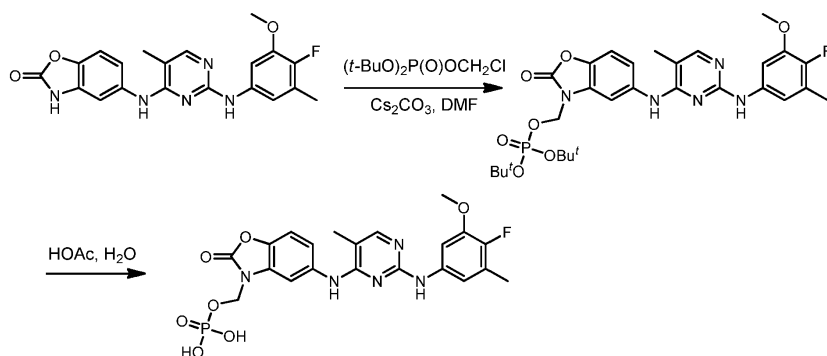
실시예 5: 예시적인 전구약물 화합물의 합성

[0532]

본원에 개시된 예시적인 전구약물 화합물을 하기 반응식 XI에 예시된 바와 같이 합성하였다.

[0533]

<반응식 XI>



[0534]

[0535]

반응식 XI에 관하여, 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-

2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 (실시예 3에 기재된 바와 같이 제조함)(40.38 g, 79 mmol) 및 Cs_2CO_3 (78.3 g, 238 mmol)의 DMF (300 mL) 현탁액을 질소 분위기 하에 실온에서 교반하고, 2.5시간 후, 디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트 (26.6 g, 103 mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 계속하였다. 49시간 후, LC-MS에 의한 반응은 >90% 완결되었다 (주: 이 배치의 알킬화제의 상대적으로 부족한 품질로 인해, 추가의 디-tert-부틸 클로로메틸 포스페이트 약 7 g을 첨가하였음). 교반하면서, 반응 혼합물을 H_2O 1.2 L에 부었고, 약간 덩어리진 침전물이 형성되었고, 비-점착성 고체의 형성을 보증하기 위해 추가의 H_2O 500 mL를 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 추가로 건조시켰다. 화합물 디-tert-부틸 (5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트를 밝은 갈색 고체로서 수득하고, 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0536] 조 디-tert-부틸 (5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트에 HOAc (280 mL) 및 H_2O (70 mL)를 첨가하고, 생성된 밝은 갈색 균질 용액을 65 °C에서 교반하였다 (주: 보다 밝은 색의 침전물이 15 - 45분 사이에 형성되었음). 반응물을 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 H_2O (약 50 mL x 2)로 세척하면서 여과에 의해 수집하였다. 생성물 (5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로젠 포스페이트를 밝은 분홍빛 베이지색 고체로서 수득하고, 염 형성에 직접 사용하였다.

[0537] 교반하면서, 조 (5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로젠 포스페이트의 H_2O (500 mL) 현탁액에 1N NaOH (수정, 163 mL, 163 mmol)를 15분에 걸쳐 빙조 냉각시키면서 적가하였다. 빙조를 제거하고, 최종 부피가 약 1 L에 도달할 때까지 추가의 H_2O 를 첨가하였다. 고체를 H_2O 로 세척하면서 여과지를 통한 여과에 의해 제거하였고, 고체 (약 3 g)가 잔류물 및 모 화합물 (I-105) (이전 가수분해 반응 동안 형성됨)의 1:1 혼합물로서 생성되었다. 여과물을 수집하고, 대부분의 H_2O 를 동결건조에 의해 제거하였다 (H_2O 약 20 mL가 고체 얼음으로 남았음). 교반하면서, i-PrOH (800 mL)를 고체에 첨가하고, 교반을 고체가 용액 중에 고르게 분산될 때까지 1시간 동안 계속하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, i-PrOH (약 100 mL x 3)로 세척하고, 고진공 하에 추가로 건조시켰다. 화합물 이나트륨 (5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트를 밝은 베이지색 고체로서 수득하였다: 38.87 g (3 단계에 걸쳐 89% 수율, 상기 기재된 TFA 염으로부터 출발함);

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.63 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 2H), 5.41 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.01 (br s, 3H), 1.99 (br s, 3H); LRMS (M-) m/z 504.12.

[0538]

[0539] 실시예 5: 예시적인 합성된 화합물

[0540] 하기 화합물을 상기 실시예와 유사한 방식으로, 또는 본원에 기재되거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조하였다. 분석 데이터 및/또는 선택된 화합물을 제조하기 위한 예시적인 실험 절차는 하기 그의 명칭을 따른다.

[0541] I-1: 5-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-메틸벤조니트릴 포르메이트 염

[0542] I-2: 4-(4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염

[0543] I-3: 3-(4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염

[0544] I-4: 5-(5-클로로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0545] I-5: 5-(5-클로로-2-(3,4-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0546] I-6: 5-(5-클로로-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세

테이트 염

- [0547] I-7: 5-(5-클로로-2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0548] I-8: 5-(5-클로로-2-(3-클로로-5-플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- [0549] I-9: 5-(5-클로로-2-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0550] I-10: 5-(5-클로로-2-(3,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0551] I-11: 4-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염
- [0552] I-12: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0553] I-13: 5-(2-(3,5-디플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0554] I-14: 5-(5-클로로-2-(3,5-디플루오로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0555] I-15: 5-(5-클로로-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0556] I-16: 5-(5-브로모-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- [0557] I-17: 5-[2-(3-디메틸아미노-4-메틸-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 8.32

(d, *J* = 13.0, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 16.0, 3H), 7.10 (d, *J* = 8.7, 1H),

6.92 (t, *J* = 8.3, 1H), 6.78 (t, *J* = 8.0, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)

ppm; MS (ES) 391 (M+H).

[0558]

- [0559] I-18: 5-[5-에티닐-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염

[0560] MS (ES) 386 (M+H).

- [0561] I-19: 5-[2-(2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.65

(s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 – 7.06 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 5.6, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.12 (s,

3H) ppm; MS (ES) 382 (M+H).

[0562]

- [0563] I-20: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

- [0564] I-21: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

- [0565] I-22: 5-(5-브로모-2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

- [0566] I-23: 5-(2-(2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

- [0567] I-24: 5-[2-(3-디메틸아미노-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 (s, 3H), 7.03 (t, *J* = 8.1, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.1, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.2, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.12 (s, 3H); ppm; MS (ES) 377 (M+H).

[0568]

I-25: 5-[2-(4-디메틸아미노-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.63 (s br, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.9, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.18 (d, *J* = 9.0, 1H), 6.57 (d, *J* = 9.0, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 377 (M+H).

[0570]

I-26: 5-[5-메틸-2-(메틸-페닐-아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 – 7.22 (m, 5H), 7.13 (t, *J* = 7.1, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 348 (M+H).

[0572]

I-27: 5-[2-(4-브로모-2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 8.5, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.3, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.06 (s, 2H) ppm; MS (ES) 460/462 (M+H).

[0574]

I-28: 5-[2-(4-브로모-2-플루오로-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 10.3, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.6, 1H), 7.38 – 7.02 (m, 4H), 2.12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 430/432 (M+H).

[0576]

I-29: 5-[2-(2-플루오로-3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세트레이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.9, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 396 (M+H).

[0578]

I-30: {4-[5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-아세트알데히드

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (q, *J* = 8.9, 3H), 7.28 (m, 2H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H).

[0580]

I-31: 5-[2-(3-에틸닐-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 14.0, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.3, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.5, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 358 (M+H).

[0582]

I-32: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트레이트 염

[0583]

I-33: 5-(5-클로로-2-(3-(디메틸아미노)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0584]

- [0585] I-34: 5-[2-(3-아미노-4-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.03 (d, $J = 2.2$, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.3, 8.6$, 1H), 6.57 (d, $J = 8.7$, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).
- [0586]
- [0587] I-35: 5-[5-메틸-2-(3,5-디메틸-4- d_3 -메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세트이트 염
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99 (s, 6H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).
- [0588]
- [0589] I-36: 5-(5-클로로-2-(3,5-디메틸-4- d_3 -메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0590] I-37: 5-(5-플루오로-2-(3,5-디메틸-4- d_3 -메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0591] I-38: 5-(2-(3,5-디메틸-4- d_3 -메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0592] I-39: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-페닐아미노-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세트이트 염
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.97 (d, $J = 30.6$, 2H), 8.70 (d, $J = 3.4$, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.43 – 7.08 (m, $J = 20.8$, 5H), 6.96 (s, 1H), 3.83 (s, $J = 3.4$, 3H), 3.40 (s, 2H) ppm; MS (ES) 378 (M+H).
- [0593]
- [0594] I-40: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세트이트 염
- ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 4.8$, 1H), 7.49 – 7.19 (m, 3H), 7.12 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 420 (M+H).
- [0595]
- [0596] I-41: 5-(5-니트로-2-(페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0597] I-42: 5-(5-니트로-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0598] I-43: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0599] I-44: 5-(2-(3-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0600] I-45: 5-(2-(3-(디메틸아미노)-4-메틸페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염
- [0601] I-46: 5-(5-메틸-2-(3,5-디메틸-4- d_3 -메틸)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0602] I-47: 5-(2-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트이트 염

- [0603] I-48: 2-(2,4-디플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염
- [0604] MS (ES) 444 (M+H).
- [0605] I-49: 4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-5-카르복실산 트리플루오로아세테이트 염
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.71 – 7.49 (m, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 2H), 3.42 (s, 12H), 2.48 (s, 5H), 2.02 (s, 3H) ppm; MS (ES) 406 (M+H).
- [0606]
- [0607] I-50: 5-[2-(2-플루오로-3,4-디메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, *J* = 5.3, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.2, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 412 (M+H).
- [0608]
- [0609] I-51: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3,4-디메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0610] I-52: 5-(5-클로로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0611] I-53: 5-{2-[2-플루오로-3-(2-메톡시-에톡시)-4-메틸-페닐아미노]-5-메틸-피리미딘-4-일아미노}-3H-벤조옥사졸-2-온
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.6, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).
- [0612]
- [0613] I-54: 2-(4-카르바모일-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.86 – 8.62 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm; MS (ES) 421 (M+H).
- [0614]
- [0615] I-55: 2-(3-메톡시-5-트리플루오로메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.20 – 7.03 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 473 (M+H).
- [0616]
- [0617] I-56: 2-(3-메톡시-4-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염
- [0618] MS (ES) 422 (M+H).
- [0619] I-57: 2-(3-디메틸아미노-4-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 10.25 – 9.90 (m, 2H), 8.79 – 8.64 (m, 1H), 7.81 – 7.44 (m, 2H), 7.44 – 7.20 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.30 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435 (M+H).

[0620]

I-58: 2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.98 – 9.66 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.44 – 7.01 (m, *J* = 37.0, 5H), 3.81 (d, *J* = 2.7, 3H), 3.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).

[0622]

I-59: 2-(3-메톡시-4,5-디메틸-페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.89 – 9.68 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.44 – 7.17 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.06 – 6.86 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436 (M+H).

[0624]

I-60: 4-(5-니트로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 트리플루오로아세테이트 염

[0625]

I-61: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0626]

I-62: 5-(2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0627]

I-63: 5-[5-히드록시메틸-2-(3,4,5-트리메틸-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온

[0628]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 – 11.40 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.3, 15.4, 3H), 5.12 (t, *J* = 5.6, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.3, 2H), 2.48 (d, *J* = 1.7, 6H), 2.01 (s, 3H) ppm; MS (ES) 392 (M+H).

[0629]

I-64: 2,6-디메틸-4-[5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염

[0630]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.47 – 9.99 (m, 1H), 9.55 – 9.23 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 – 7.07 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 387 (M+H).

[0631]

I-65: 5-[5-메틸-2-(3-비닐-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염

[0632]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 – 7.04 (m, 5H), 6.37 (dd, *J* = 10.9, 17.6, 1H), 5.50 (d, *J* = 17.7, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.9, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 360 (M+H).

[0633]

I-66: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-(2-메톡시에톡시)-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0634]

I-67: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0635]

I-68: 5-[2-(4-에틸-2-플루오로-3-메톡시-페닐아미노)-5-메틸-피리미딘-4-일아미노]-3H-벤조옥사졸-2-온 트리플루오로아세테이트 염

[0636]

¹H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 11.73 (s, 1H), 10.11 – 9.84 (m, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 1H), 7.34 – 7.05 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (dd, *J* = 6.6, 14.2, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.10 (t, *J* = 7.5, 2H) ppm; MS (ES) 410 (M+H).

[0637]

[0638]

I-69: 4-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2,6-디메틸벤조니트릴] 트리플루오로아세테이트 염

[0639]

I-70: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2,6-디메틸벤조니트릴

[0640]

I-71: 5-(5-클로로-2-(4-에틸-2-플루오로-3-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0641]

I-72: 2-플루오로-3-(5-메틸-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염

[0642]

I-73: 3-(5-클로로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-플루오로벤조니트릴 트리플루오로아세테이트 염

[0643]

I-74: 메틸 2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-5-카르복실레이트 트리플루오로아세테이트 염

[0644]

I-75: 5-(2-(2-플루오로-4-메톡시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0645]

I-76: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-4-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0646]

I-77: 5-(2-(2-플루오로-3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0647]

I-78: 5-(5-클로로-2-(2-플루오로-3,4-비스(2-메톡시에톡시)페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0648]

I-79: 5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-5-(히드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0649]

I-80: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-(히드록시메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0650]

I-81: 5-(5-(히드록시메틸)-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0651]

I-82: 5-(2-(3-(디메틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0652]

I-83: 5-(5-클로로-2-(3-(디메틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0653]

I-84: 5-(2-(3-(디에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0654]

I-85: 5-(2-(3-(에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0655]

I-86: 5-(5-클로로-2-(3-(디에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0656]

I-87: 5-(5-클로로-2-(3-(에틸아미노)-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

- [0657] I-88: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-(벤조[d][1,3]디옥솔-6-일)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0658] $C_{28}H_{25}N_5O_4$. MS (ESI) m/z 496.27 (M+1)⁺.
- [0659] I-89: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((디메틸아미노)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0660] $C_{24}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 433.19 (M+1)⁺.
- [0661] I-90: 7-((디에틸아미노)메틸)-5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0662] $C_{26}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 461.24 (M+1)⁺.
- [0663] I-91: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피롤리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0664] $C_{26}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 459.23 (M+1)⁺.
- [0665] I-92: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피페리딘-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0666] $C_{27}H_{32}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 473.22 (M+1)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.70 (s, 1H, NH), 8.41 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, ArH), 7.31 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 3H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.96 (s, 9H, 3CH₃), 1.53 (m, 4H, 3CH₂).
- [0667] I-93: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0668] $C_{27}H_{33}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 488.25 (M+1)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.67 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, NH), 7.81 (s, 1H, ArH), 7.27 (s, 1H, ArH), 7.21 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 3.53 (s, 2H, CH₂), 2.43 (m, 8H, 4CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.95 (s, 9H, 3CH₃).
- [0669] I-94: tert-부틸 4-((5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-7-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트
- [0670] $C_{31}H_{39}N_7O_4$. MS (ESI) m/z 574.36 (M+1)⁺.
- [0671] I-95: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((피페라진-1-일)메틸)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0672] $C_{26}H_{31}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 474.45 (M+1)⁺.
- [0673] I-96: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-((E)-3-클로로프로프-1-에닐)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0674] $C_{24}H_{24}ClN_5O_2$. MS (ESI) m/z 450.17 (M+1)⁺.
- [0675] I-97: 5-(5-((디에틸아미노)메틸)-2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0676] $C_{25}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 447.41 (M+1)⁺.

- [0677] I-98: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((피롤리딘-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- $C_{25}H_{28}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 445.42 (M+1)⁺. ¹H
- NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.88 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.30 (m, 3H, ArH), 7.16 (m, 2H, ArH), 3.55 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.77 (m, 4H, 2CH₂).
- [0678]
- [0679] I-99: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((피페리딘-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- $C_{26}H_{30}N_6O_2$. MS (ESI) m/z 459.44 (M+1)⁺. ¹H
- NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, NH), 7.30-7.20 (m, 6H, ArH), 3.32 (s, 2H, CH₂), 2.52 (m, 4H, 2CH₂), 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.57 (m, 4H, 2CH₂), 1.46 (m, 4H, 2CH₂).
- [0680]
- [0681] I-100: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- $C_{26}H_{31}N_7O_2$. MS (ESI) m/z 474.48 (M+1)⁺.
- [0682]
- [0683] I-101: 5-(2-(3,4-디에톡시-2-플루오로페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- $C_{22}H_{22}FN_5O_4$. MS (ESI) m/z 440.23 (M+1)⁺.
- ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.54 (s, 1H, NH), 7.85 (m, br, 2H, 2NH), 7.77 (s, 1H, ArH), 7.32 (m, 1H, ArH), 7.21 (m, 2H, ArH), 7.09 (d, J = 10.0, 1H, ArH), 6.74 (d, J = 10.0, 1H, ArH), 4.03 (q, J = 6.7, 2H, CH₂), 3.94 (q, J = 6.7, 2H, CH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.32 (t, J = 6.7, 3H, CH₃), 1.19 (t, J = 6.7, 3H, CH₃).
- [0684]
- [0685] I-102: 5-(2-(2-플루오로-3,4-d₆-디메톡시페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0686] I-103: 5-(2-(3-에톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0687] I-104: 5-(5-클로로-2-(3-에톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염
- [0688] I-105: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0689] I-106: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 메탄술폰산 염
- ¹H NMR (300 MHz,
- DMSO) δ 12.03 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 6.97 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.14.
- [0690]
- [0691] I-107: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 벤젠술폰산 염
- ¹H NMR (300 MHz,
- DMSO) δ 11.99 (br s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.96 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396.15.
- [0692]
- [0693] I-108: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 벤젠술폰산 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (br d, *J* = 3.3, 1H), 7.63 (br d, *J* = 1.5, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 392.26.

[0694]

I-109: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.06 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (br s, 6H); LRMS (M+) *m/z* 410.09.

[0696]

I-110: 5-(5-플루오로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

I-111: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.15 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 414.05.

[0699]

I-112: 7-플루오로-5-(5-플루오로-2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 414.05.

[0701]

I-113: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 – 7.37 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 392.09.

[0703]

I-114: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 황산염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.08 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 396.06.

[0705]

I-115: 이나트륨 (5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.95 (br s, 6H), 1.93 (s, 3H); LRMS (M-) *m/z* 500.22.

[0707]

[0708] I-116: 5-(2-(4-플루오로-3-히드록시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 9.76 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 382.27.

[0709]

[0710] I-117: 5-(2-(3-히드록시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.21 – 10.08 (m, 1H), 9.77 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 378.06.

[0711]

[0712] I-118: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로겐 포스페이트 칼슘 염

[0713] I-119: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메톡시페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

[0714] I-120: 5-(2-(3-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.20, (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 396 (MH⁺).

[0715]

[0716] I-121: 5-(5-플루오로-2-(3-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0717] I-122: 5-(2-(2-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 396 (MH⁺).

[0718]

[0719] I-123: 5-(5-플루오로-2-(2-플루오로-5-메톡시-4-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0720] I-124: 5-(2-(4-클로로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 412 (MH⁺).

[0721]

[0722] I-125: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (s, 6H); LCMS (*m/z*): 406 (MH⁺).

[0723]

I-126: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트레이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS (*m/z*): 390 (MH⁺).

[0725]

I-127: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)-3-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세트레이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 410 (MH⁺).

[0727]

I-128: 에틸 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤조에이트

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 5H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); LCMS (*m/z*): 450 (MH⁺).

[0729]

I-129: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤질알콜 트리플루오로아세트레이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 408 (MH⁺).

[0731]

I-130: 5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 아르기닌 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.10 (br, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (br, 2H), 7.28-7.19 (m, 4H), 5.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (q, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 2H); LCMS: 순도: 91.62%; MS (*m/e*): 486.33 (MH⁺).

[0733]

I-131: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 벤젠술폰산 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (s, 9H); LCMS: 순도: 95.77%; MS (*m/e*): 376.39 (MH⁺).

[0735]

I-132: 5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조옥사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-

[0736]

2,4-피리미딘디아민 트리스 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.43 (br, 1H), 9.14 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 5.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LCMS: 순도: 97.81%; MS (m/e): 486.30 (MH+).

[0737]

I-133: N4-{3-[2-(N,N-디메틸아미노)에톡시]포스포닐옥시메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일}-5-메틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (br, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (br, 1H), 7.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 순도: 97.97%; MS (m/e): 557.40 (MH+).

[0739]

I-134: N4-{3-비스[2-(N,N-디메틸아미노)에톡시]포스포닐옥시메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일}-5-메틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.20 (br, 1H), 8.86 (br, 1H), 8.50 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 5.51 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.52 (br, 4H), 3.01 (s, 8H), 2.14 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 순도: 98.27%; MS (m/e): 628.63 (MH+).

[0741]

I-135: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 과 모산 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.26 (m, 5H), 7.14 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.99 (s, 3H); LCMS: 순도: 95.55%; MS (m/e): 376.37 (MH+).

[0743]

I-136: 5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 이칼륨 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.18 (br, 4H), 5.39 (d, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LCMS: 순도: 99.19%; MS (m/e): 486.38 (MH+).

[0745]

I-137: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 메탄 술폰산 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); LCMS: 순도: 99.23%; MS (m/e): 376.24 (MH+).

[0747]

I-138: N2-(3,5-디메틸-4-메톡시카르보닐)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS: 순도: 99.74%; MS (m/e): 420.27 (MH+).

[0749]

I-139: N2-에틸-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0750]

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.71 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.06 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); LCMS: 순도: 93.99%; MS (m/e): 404.33 (MH⁺).

[0751]

I-140: N2-(4-카르복시-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 N2-(4-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 (500 mg)을 메탄올 (5 mL) 중에 현탁시켰다. 디옥산 중 4.0 M HCl (1.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 40℃에서 가열하고, 6시간 동안 50℃에서 가열하였다. 용액을 증발시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. NaHCO₃을 용액에 첨가하여 pH 3이 되게 하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 산 (440 mg)을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 6H); LCMS: 순도 : 99.92%; MS (m/e): 406.32 (MH⁺).

[0753]

I-141: N2-(4-벤질옥시카르보닐-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 9.86 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.98 (s, 6H); LCMS: 순도 : 100%; MS (m/e): 496.33 (MH⁺).

[0755]

I-142: N2-(3,5-디메틸-4-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 N2-(4-카르복시-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 (440 mg)에 BH₃ (THF 중 1.0 M, 4mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 0℃ 내지 실온에서 교반하고, 이어서 메탄올 (10 mL)로 켄칭하고, 디옥산 중 4.0 M HCl을 첨가하여 pH 7이 되게 하였다. 반응 용액을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 = 0 - 30% (30분))에 의해 정제하여 목적 벤질 알코올을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 2.06 (s, 3H); LCMS: 순도 : 88.12%; MS (m/e): 392.20 (MH⁺).

[0757]

I-143: N2-(3,5-디메틸-4-메톡시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 N2-(3,5-디메틸-4-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민을 메탄올 중에 용해시키고, 디옥산 중 1.0 M HCl (0.1 mL)로 처리하였다. 용액을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 = 0 - 30% (30분))에 의해 정제하여 벤질 메틸 에테르를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.07 (s, 9H); LCMS: 순도 : 85.20%; MS (m/e): 406.25 (MH⁺).

[0759]

I-144: N2-(3,4-디메틸-5-메톡시카르보닐)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 2,3-디메틸벤조산 (1 g) 및 K₂CO₃ (1.1 g, 1.2 당량)을 DMF (10 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물에 아이오도메탄 (0.5 mL, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하고, 이어서 물 (80 mL)로 희석하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (80 mL)로 추출하고, 증발시켜 메틸 에스테르를 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

[0761]

메틸 2,3-디메틸벤조에이트를 진한 황산 (10 mL) 중에 용해시켰다. KNO₃ (808 mg, 1.2 당량)을 0℃에서 용액

[0762]

에 첨가하고, 이어서 밤새 실온으로 천천히 가온하였다. 반응물을 물 (80 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (2 x 80 mL)로 추출하였다. 유기 층을 증발시켜 니트로화 에스테르 및 산의 혼합물 (1: 1)을 수득하였다. 혼합물을 DMF (10 mL) 중에 재용해시켰다. K₂CO₃ (1.1 g) 및 아이오도메탄 (0.5 mL)을 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 이어서 물 (80 mL)로 희석하였다. 이를 에틸 아세테이트 (3 x 80 mL)로 추출하고, 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc = 0 - 30% (45분))에 의해 정제하여 목적 니트로벤조에이트 에스테르를 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0763]

메틸 2,3-디메틸-5-니트로벤조에이트를 메탄올 중에 용해시키고, 10% Pd-C로 채웠다. 혼합물을 1시간 동안 40 psi에서 수소 하에 반응시켰다. 촉매를 셀라이트 상에서 여과하고, 메탄올로 세척하고, 증발시켜 아닐린 (500 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.74 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

[0765]

2-클로로-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-4-피리미딘아민 (500 mg) 및 메틸 5-아미노-2,3-디메틸벤조에이트 (500 mg)를 이소프로판올 (5 mL) 및 TFA (20 방울) 중에 현탁시켰다. 용액을 밀봉된 튜브에서 밤새 100℃에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 용액을 메탄올 중 2.0 M NH₃ (10 mL)으로 희석하였다. 용액을 초음파처리하였다. 침전물을 여과하고, 여과물 용액이 무색으로 변할 때까지 메탄올 (50 mL)로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물 (630 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.93%; MS (m/e): 420.38 (MH⁺).

[0767]

I-145: N2-(3-카르복시-4,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 N2-(3,4-디메틸-5-메톡시카르보닐)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 (500 mg)을 THF (6 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 혼합물에 1.0 M KOH 수용액 (6 mL)을 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 2시간 동안 가열하고, 이어서 메탄올 (10 mL)로 희석하고, 1N HCl 수용액을 사용하여 pH 약 6으로 중화시켰다. 반응 혼합물을 증발시키고, 이어서 물 (20 mL)로 희석하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 건조시켜 목적 산 (420 mg)을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); LCMS: 순도 : 96.84%; MS (m/e): 406.23 (MH⁺).

[0769]

I-146: N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 벤젠술폰산 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.4, 7.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.02 (s, 6H); LCMS: 순도 : 97.04%; MS (m/e): 380.24 (MH⁺).

[0771]

I-147: N2-(3,4-디메틸-5-히드록시메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 N2-(3-카르복시-4,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 (270 mg)을 무수 THF (2mL) 중에 현탁시키고, 이어서 BH₃ (THF 중 1.0 M, 2mL)을 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 이어서 메탄올 (10 mL) 및 디옥산 중 HCl (1.0 M, 3 방울)로 켄칭하였다. 반응 용액을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중 메탄올 = 0 - 30% (30분))에 의

[0772]

해 정제하여 목적 벤질 알콜 (150 mg)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 순도 : 88.60%; MS (m/e): 392.24 (MH+).

[0773]

I-148: N2-(4-n-부틸-3-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.72 (s, 1H), 9.52 (br, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 – 7.04 (m, 6H), 2.27 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (m, 4H), 0.80 (m, 3H); LCMS: 순도 : 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH+).

[0775]

I-149: N2-(4-브로모-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.59 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.80%; MS (m/e): 442.13 (MH+).

[0777]

I-150: N2-(4-tert-부톡시카르보닐-3,5-디메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 3,5-디메틸아닐린 (3 g)을 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (4.8 mL, 1.4 당량)을 수조에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 브로민 (1.27 mL, 1당량)을 수조에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 mL)으로 킨칭하였다. 용액을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 이어서, 이를 활성탄으로 처리하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 헥산으로부터 결정화시켜 N1-(4-브로모-3,5-디메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (6.2 g, 84% 2 단계)를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.23 (br, 1H), 7.46 (s, 2H), 2.34 (s, 6H).

[0779]

N1-(4-브로모-3,5-디메틸페닐)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (3 g)를 THF (50 mL) 중에 용해시켰다. -78°C 에서 에테르 중 MeLi (1.6 M, 8.9 mL, 1.4 당량)를 용액에 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, 시클로헥산 중 s-BuLi (1.4 M, 10 mL, 1.4 당량)를 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 이어서, Boc 무수물 (4 g, 1.8 당량)을 -78°C 에서 첨가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 3.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 킨칭하였다. 용액을 디클로로메탄 (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc = 0 - 50% (45분))에 의해 정제하여 목적 tert-부틸 에스테르를 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.22 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.52 (s, 9H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO) δ -89.51.

[0781]

N1-[4-(tert-부톡시)카르보닐-3,5-디메틸페닐]-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 메탄올 (50 mL) 및 NaOH 수용액 (1.0 N, 50 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 60°C 에서 1시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 가열하였다. 이를 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 EtOAc = 0 - 50% (45분))에 의해 정제하여 목적 아닐린을 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 6.17 (s, 2H), 5.22 (br, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.47 (s, 9H).

[0783]

2-클로로-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤조사졸-5-일)-4-피리미딘아민 (500 mg) 및 tert-부틸 4-아미노-2,6-디메틸벤조에이트 (500 mg)를 이소프로판올 (5 mL) 및 TFA (15 방울) 중에 현탁시켰다. 용액을 밀봉된 튜브에서 밤새 100°C 에서 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 용액을 메탄올 중 2.0 M NH_3 (20 mL)으로 희석하였다. 용액을 초음파처리하였다. 침전물을 여과하고, 여과물 용액이 무색으로 변할 때까지 메탄올 (50 mL)로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물 (560 mg)을 수득하였다.

[0784]

- [0785] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.49 (s, 9H); LCMS: 순도 : 91.21%; MS (m/e): 462.28 (MH+).
- [0786] I-151: N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민 황산 염
- [0787] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.41 (br, 1H), 9.09 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); LCMS: 순도 : 98.02%; MS (m/e): 380.26 (MH+).
- [0788] I-152: N2-(3-카르복시-4-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- [0789] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 9.50 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 순도 : 99.90%; MS (m/e): 392.28 (MH+).
- [0790] I-153: N2-(4-플루오로-3-메톡시카르보닐-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- [0791] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 140.96; LCMS: 순도 : 97.45%; MS (m/e): 424.28 (MH+).
- [0792] I-154: N2-(4-플루오로-3-히드록시메틸-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- [0793] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ – 144.80; LCMS: 순도 : 90.56%; MS (m/e): 396.31 (MH+).
- [0794] I-155: N2-(3-카르복시-4-플루오로-5-메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- [0795] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.84 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (t, 2H), 7.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H); LCMS: 순도 : 94.88%; MS (m/e): 410.21 (MH+).
- [0796] I-156: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 염산 염
- [0797] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.02 (s, 9H); LCMS: 순도 : 98.50%; MS (m/e): 376.19 (MH+).
- [0798] I-157: 5-(2-(4-아세틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

- [0799] I-158: 5-(2-(4-(1-(시클로프로필아미노)에틸)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- [0800] I-159: N-시클로부틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염
- [0801] I-160: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-프로필벤즈아미드 포르메이트 염
- [0802] I-161: N-시클로프로필-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염
- [0803] I-162: N-에틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 포르메이트 염
- [0804] I-163: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-이소프로필벤즈아미드 포르메이트 염
- [0805] I-164: N-시클로부틸-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤즈아미드 포르메이트 염
- [0806] I-165: N-시클로프로필-4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 포르메이트 염
- [0807] I-166: 4-(5-플루오로-4-(2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)-N-페닐-2-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 포르메이트 염
- [0808] I-167: 5-(2-(4-메틸-3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0809] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.19 – 8.17 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.58 (s, 3H);); LRMS (M+) m/z 429.97.
- [0810] I-168: 5-(2-(4-플루오로-3-(메틸술포닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0811] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 2H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H);); LRMS (M+) m/z 433.94.
- [0812] I-169: 5-(2-(3-플루오로-5-모르폴리노페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0813] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.35 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 4H), 3.01 – 2.98 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 441.03.
- [0814] I-170: 5-(2-(3-플루오로-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 430.99.

[0815]

I-171: 3-(5-플루오로-4-(7-메틸-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤젠술폰아미드 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 430.99.

[0817]

I-172: 5-(2-(3-(메틸술폰닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.20 – 8.18 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 429.94.

[0819]

I-173: 5-(2-(4-플루오로-3-(메틸술폰닐)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.14 – 8.10 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 447.95.

[0821]

I-174: 3-(5-플루오로-4-(7-플루오로-2-옥소-2,3-디히드로벤조[d]옥사졸-5-일아미노)피리미딘-2-일아미노)벤젠술폰아미드 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.02 (ddd, *J* = 7.7, 3.0, 3.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 13.1, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 3.0, 3.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H); LRMS (M+) *m/z* 434.89.

[0823]

I-175: 5-(5-플루오로-2-(3-d₃-메톡시-5-메틸페닐아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.16 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 385.07.

[0825]

I-176: 5-(2-(3-(트리플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 450.06.

[0827]

I-177: 5-(2-(3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리

[0828]

플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 11.59 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H),
7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.31
(s, 3H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 396.08.

[0829]

I-178: 5-(2-(4-메톡시-3-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 11.64 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m,
3H), 7.20 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);
LRMS (M+) *m/z* 396.08.

[0831]

I-179: 5-(2-(3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 12.00 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 13.0
Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 – 7.08 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.21 (s, 3H);
LRMS (M+) *m/z* 400.07.

[0833]

I-180: 5-(2-(4-메톡시-3-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 11.99 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.17 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* =
13.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.78 (s,
3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 400.08.

[0835]

I-181: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.47
(dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H),
3.67 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 400.01.

[0837]

I-182: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.16 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.49
(dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s,
1H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 412.04.

[0839]

I-183: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.35 (s,
1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H),
2.07 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 426.08.

[0841]

I-184: 5-(2-(3,4-디메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-

[0842]

2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.99 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.19 (br d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430.04.

[0843]

I-185: 5-(2-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.18 (br d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 432.17.

[0845]

I-186: 5-(2-(4-(2-모르폴리노에톡시)-3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 4.07 – 3.57 (m, 10H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 495.11.

[0847]

I-187: 5-(2-(3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.20 (s, 6H); LRMS (M+) m/z 384.03.

[0849]

I-188: 5-(2-(3,4,5-트리메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 11.99 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.09 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 398.06.

[0851]

I-189: 5-(2-(4-플루오로-3,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz, DMSO)

δ 12.00 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 2.15 (br s, 6H); LRMS (M+) m/z 402.03.

[0853]

I-190: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300

MHz, DMSO) δ 11.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 5.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H); LRMS (M+) m/z 414.05.

[0855]

I-191: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사

[0856]

졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 13.0, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H); LRMS (M+) *m/z* 418.02.

[0857]

I-192: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-메틸벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 3.90 (br s, 3H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 418.08.

[0859]

I-193: 5-(2-(2,4-디플루오로-3-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)-7-플루오로벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 7.33 (br dd, *J* = 14.3, 8.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H); 422.04.

[0861]

I-194: 5-(2-(3,5-디메톡시-4-메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 3.61 (s, 6H), 1.95 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 412.40.

[0863]

I-195: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 396.21.

[0865]

I-196: 5-(2-(4-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 368 (MH+).

[0867]

I-197: 5-(2-(3-(디플루오로메틸)-4-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 61.4, 49.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.77 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 418 (MH+).

[0869]

I-198: 5-(2-(3-(디플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0870]

- [0871] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.58 (s, 1H), 9.44 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79 (t, J = 57.0 Hz 1H), 6.60 (s, 1H), 3.65 (s, 3H); LCMS (m/z): 418 (MH+).
- [0872] I-199: 5-(2-(3-(플루오로메틸)-5-메톡시페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0873] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 5.21 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H); LCMS (m/z): 400 (MH+).
- [0874] I-200: 5-(2-(4-이소프로필페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0875] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.79 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LCMS (m/z): 380 (MH+).
- [0876] I-201: 5-(2-(4-tert-부틸페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0877] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); LCMS (m/z): 394 (MH+).
- [0878] I-202: 5-(2-(p-톨릴아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염
- [0879] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); LCMS (m/z): 352 (MH+).
- [0880] I-203: 5-(2-(4-메틸-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0881] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H); LCMS (m/z): 429 (MH+).
- [0882] I-204: 5-(2-(4-메틸-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0883] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H); LCMS (m/z): 429 (MH+).
- [0884] I-205: 5-(2-(4-플루오로-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- [0885] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 9.50 (s, 2H), 8.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.34 – 7.22 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H); LCMS (m/z): 433 (MH+).

- [0886] I-206: 5-(2-(4-플루오로-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.47 (s, 1H),
9.49 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); LCMS (m/z): 433 (MH+).
- [0887]
- [0888] I-207: 5-(2-(3-메톡시-4-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ
9.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.87 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).
- [0889]
- [0890] I-208: 5-(2-(4-메톡시-3-(피리딘-4-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ
9.32 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).
- [0891]
- [0892] I-209: 5-(2-(4-메톡시-3-(피리딘-3-일)페닐아미노)-5-플루오로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ
9.31 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 4H), 6.99 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H); LCMS (m/z): 445 (MH+).
- [0893]
- [0894] I-210: 5-플루오로-N2-[3-(1-히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸)]페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO)
 δ 11.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 3.9$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.1, 8.7$, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.01 (d, $J = 8.1$, 1H), 6.77 (br, 1H), 4.93 (q, $J = 6.9$, 1H);
 $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO) δ – 92.49 (d, $J = 9$); LCMS: 순도 : 98.08%; MS (m/e): 436.14 (MH+).
- [0895]
- [0896] I-211: 5-플루오로-N2-(3-메톡시-5-트리플루오로메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.53 (br, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 3.9$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.7$, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.68 (s, 3H);
 $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO) δ – 76.96, - 179.03; LCMS: 순도 : 96.31%; MS (m/e): 436.20 (MH+).
- [0897]
- [0898] I-212: 5-플루오로-N2-(4-메톡시-3-트리플루오로메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0899] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.6, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.3, 1H), 7.40 (d, J = 9.0, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7, 1H), 7.10 (d, J = 8.7, 1H), 3.79 (s, 3H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 76.38, - 180.13; LCMS: 순도 : 98.02%; MS (m/e): 436.19 (MH+).

[0900] I-213: N2-[3-(시클로프로필아미노카르보닐메톡시)-4-메톡시]페닐-5-플루오로-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0901] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.02 (d, J = 3.6, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.47 (d, J = 8.4, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1, 2H), 7.18 (d, J = 8.7, 1H), 6.83 (d, J = 8.4, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 0.60 (q, J = 5.7, 2H), 0.45 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 180.69; LCMS: 순도 : 83.84%; MS (m/e): 481.23 (MH+).

[0902] I-214: 5-플루오로-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0903] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.98 (br, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.04 (d, J = 3.6, 1H), 7.42 (d, J = 8.7, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.7, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 181.06; LCMS: 순도 : 100%; MS (m/e): 380.13 (MH+).

[0904] I-215: N2-(3,5-디메틸-4-플루오로)페닐-5-플루오로-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0905] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.27 (br, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.9, 1H), 7.39 (d, J = 8.4, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 9.0, 1H), 2.04 (s, 6H); 19F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 119.33, - 180.66; LCMS: 순도 : 100%; MS (m/e): 384.10 (MH+).

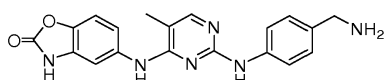
[0906] I-216: 5-메틸-N4-[3-(포스포노옥시)메틸-2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일]-N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-2,4-피리미딘디아민 리신 염

[0907] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.44 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.598 (s, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.10 (t, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.41 (m, 4H); LCMS: 순도 : 92.76%; MS (m/e): 486.33 (MH+).

[0908] I-217: N2-(3,4,5-트리메틸)페닐-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0909] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.39 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, J = 6.3, 2H), 7.21 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H); LCMS: 순도 : 96.73%; MS (m/e): 376.27 (M+H).

[0910] I-220: 5-(2-(4-(아미노메틸)페닐아미노)-5-메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

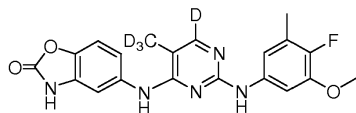


[0911] MS (ES) 363 (M+H), 361 (M-H).

[0912] 중수소화 화합물을 일반적으로 상기 언급된 바와 같이, 및 추가로 하기과 같이 제조하였다. d₄-티민 (3.00 g, 23.1 mmol)을 압력 용기에 넣고, POCl₃ (25 ml)을 첨가하였다. 백색 현탁액을 130℃에서 3시간 동안 가열하였다. 대략 1시간 후, 현탁액은 투명한 황색 용액이 되었다. 이어서, 반응 혼합물을 분쇄된 얼음을 함유하는 비

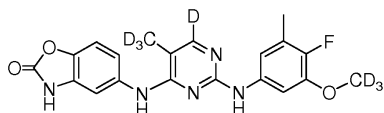
커에 천천히 부어 반응물을 캔칭하였다. 이어서, 수성 상을 DCM (3x50 ml)으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매의 증발 후, 반응 생성물을 백색 고체 (3.72 g, 96%)로서 수득하였다. LHS 카르바메이트 아닐린을 사용한 제1 S_NAr 반응 및 RHS 아닐린 또는 d₃-아닐린 (중수소화 아닐린을 MeI 대신에 CD₃I를 사용하여 비-중수소화 아닐린과 동일한 방식으로 제조하였음)을 사용한 제2 S_NAr 반응의 표준 순서에 의해 JAK 억제제를 제조하였다.

[0913] I-221: 5-(2-(4-플루오로-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0914] MS (ES) 400 (M+H), 398 (M-H).

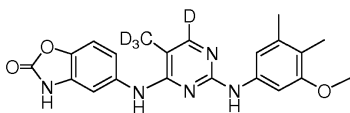
[0915] I-222: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.37 – 7.13 (m, 3H), 6.88 (ddd, J = 7.6, 6.5, 2.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H); MS (ES) 403 (M+H), 401 (M-H).

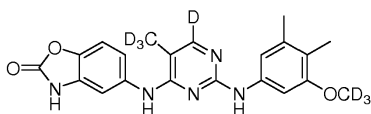
[0916]

[0917] I-223: 5-(2-(3-메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



[0918] MS (ES) 396 (M+H), 394 (M-H).

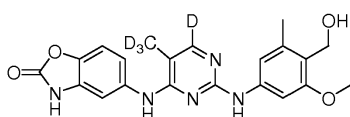
[0919] I-224: 5-(2-(3-트리듀테로메톡시-4,5-디메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온



¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.97 (s, 6H); MS (ES) 399 (M+H), 397 (M-H).

[0920]

[0921] I-225: 5-(2-(4-(히드록시메틸)-3-메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온

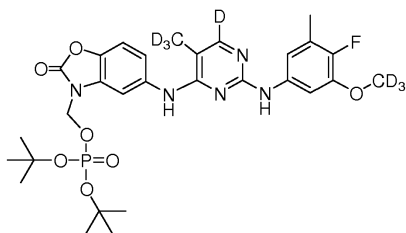


¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.26 – 7.02 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s br, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ES) 412 (M+H), 410 (M-H).

[0922]

[0923] I-226: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-

옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디-tert-부틸 포스페이트

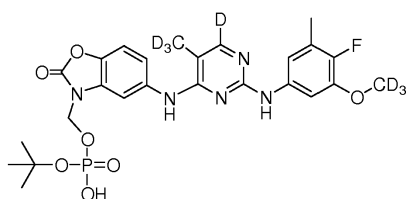


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (s, 18H); MS (ES) 625 (M+H), 623 (M-H).

[0924]

[0925]

I-227: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 tert-부틸 히드로젠 포스페이트

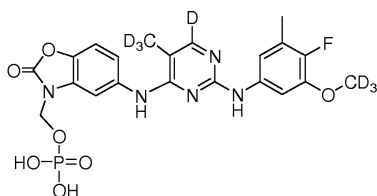


MS (ES) 569 (M+H), 567 (M-H).

[0926]

[0927]

I-228: 5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 디히드로젠 포스페이트

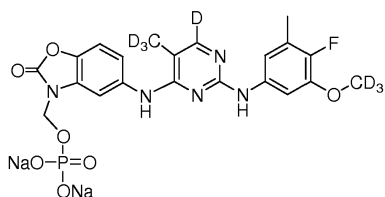


MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

[0928]

[0929]

I-229: 이나트륨 (5-(2-(4-플루오로-3-트리듀테로메톡시-5-메틸페닐아미노)-6-D-5-트리듀테로메틸피리미딘-4-일아미노)-2-옥소벤조[d]옥사졸-3(2H)-일)메틸 포스페이트

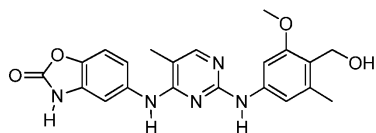


^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H); MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

[0930]

[0931]

I-230: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤질 알콜

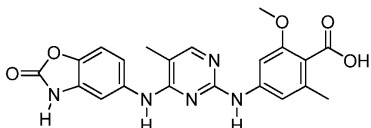


^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.36 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LCMS (m/z): 408.4 (MH^+).

[0932]

[0933]

I-231: 4-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-메틸피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시-6-메틸벤조산



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.71 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). LCMS (m/z): 422.2 (MH^+).

[0934]

[0935]

II-1: 5-(5-플루오로-2-(1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0936]

II-2: 5-(5-플루오로-2-(7-(피롤리딘-1-일)-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디포르메이트 염

[0937]

II-3: 5-(5-플루오로-2-(7-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디포르메이트 염

[0938]

II-4: (Z)-5-(5-플루오로-2-(2-메틸-1-옥소-1,2,3,6-테트라히드로벤조[c]아조신-9-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0939]

II-5: 5-(5-플루오로-2-(5-옥소-6,7,8,9-테트라히드로-5H-벤조[7]아놀렌-2-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0940]

II-6: 5-(2-(나프탈렌-2-일아미노)-5-니트로피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

[0941]

II-7: 2-(나프탈렌-2-일아미노)-4-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-5-일아미노)-피리미딘-5-카르복실산 메틸 에스테르 트리플루오로아세테이트 염

^1H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.29 – 10.14 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 – 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 4H), 7.25 – 6.99 (m, 1H), 3.85 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428 (M+H).

[0942]

[0943]

II-8: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-6-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ

11.50 (br, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.10 (s, 3H); LCMS: 순도: 88.61%; MS (m/e): 390.40 (MH^+).

[0944]

[0945]

II-9: N2-(1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.42 (br, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.07 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.34%; MS (m/e): 376.30 (MH+).

[0946]

II-10: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-이소벤조푸란-5-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.04 (br, 1H), 8.98 (br, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.13 (s, 3H); LCMS: 순도 : 81.74%; MS (m/e): 390.19 (MH+).

[0948]

II-11: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-6-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.34 (br, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.09 (s, 3H); LCMS: 순도 : 100%; MS (m/e): 389.21 (MH+).

[0950]

II-12: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-7-메틸이소벤조푸란-4-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 9.73 (br, 1H), 9.53 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: 순도 : 90.64%; MS (m/e): 404.26 (MH+).

[0952]

II-13: 5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-N2-(1-옥소-1,3-디히드로-4-메틸이소벤조푸란-6-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 9.96 (br, 1H), 9.37 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.52%; MS (m/e): 404.29 (MH+).

[0954]

II-14: N2-(4,5-디메틸피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); LCMS: 순도 : 96.43%; MS (m/e): 363.38 (MH+).

[0956]

II-15: N2-(4,6-디메틸피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS: 순도 : 95.84%; MS (m/e): 363.39 (MH+).

[0958]

II-16: N2-(5-시아노-6-메틸피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

[0959]

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 2.17 (s, 3H); LCMS: 순도 : 86.13%; MS (m/e): 374.36 (MH+).

[0960]

II-17: N2-(2-메톡시피리딘-4-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 10.16 (br, 1H), 9.11 (br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); LCMS: 순도 : 97.39%; MS (m/e): 365.35 (MH+).

[0962]

II-18: 5-메틸-N2-(2-메틸피리딘-4-일)-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS: 순도 : 98.95%; MS (m/e): 349.35 (MH+).

[0964]

II-19: N2-(2,6-디메틸피리딘-4-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (br, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.15 (s, 3H); LCMS: 순도 : 99.04%; MS (m/e): 363.37 (MH+).

[0966]

II-20: N2-(6-메톡시피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LCMS: 순도 : 90.96%; MS (m/e): 365.34 (MH+).

[0968]

II-21: N2-(5,6-디메틸피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 11.14 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LCMS: 순도 : 98.29%; MS (m/e): 363.35 (MH+).

[0970]

II-22: N2-(5-시아노-4-메틸피리딘-2-일)-5-메틸-N4-(2-옥소-2,3-디히드로-1,3-벤족사졸-5-일)-2,4-피리미딘디아민

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.53 (br, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS: 순도 : 78.01%; MS (m/e): 374.32 (MH+).

[0972]

II-23: 5-(5-플루오로-2-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0974]

II-24: 5-(5-플루오로-2-(2-메틸-1-옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[c]아제핀-7-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 포르메이트 염

[0975]

II-25: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 포르메이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H); LCMS (*m/z*): 409 (MH+).

[0976]

II-26: 6-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 407 (MH+).

[0978]

II-27: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 2H, DMSO 피크와 중첩됨), 2.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.98 (dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 421 (MH+).

[0980]

II-28: 7-(4-(2,3-디히드로-2-옥소벤조[d]옥사졸-5-일아미노)-5-플루오로피리미딘-2-일아미노)-4,5-디히드로-1-메틸-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온 트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.93 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 435 (MH+).

[0982]

II-29: 5-(5-메틸-2-(2-모르폴리노피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.70 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.66 – 3.63 (m, 4H), 3.25 – 3.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 419.98.

[0984]

II-30: 5-(5-플루오로-2-(2-모르폴리노피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.69 – 3.66 (m, 4H), 3.32 – 3.30 (m, 4H); LRMS (M+) *m/z* 423.96.

[0986]

II-31: 5-(5-메틸-2-(피리딘-4-일아미노)피리미딘-4-일아미노)벤조[d]옥사졸-2(3H)-온 디트리플루오로아세테이트 염

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.75 (br s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H); LRMS (M+) *m/z* 335.03.

[0988]

[0989] 실시예 6: 크시나포산 염

[0990] 제조 실시예: 하기 실시예는 본원에 기재된 2,4-피리미딘디아민의 크시나포에이트 염의 제조를 예시한다. 케톤 용매 (2,4-피리미딘디아민 1 g 당 약 20 ml 용매, 예를 들어 MEK) 중 본원에 기재된 바와 같은 2,4-피리미딘디아민 (1 당량)의 현탁액을 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열하였다. 물 (2,4-피리미딘디아민 1 g 당 약 1ml 물)을 첨가하여 용액을 생성하였다. 필요한 경우에, 용액을 정화를 위해 필터로 통과시킬 수 있었다. 용액을 약 30 분 내지 약 1.5시간 동안 약 50℃ 내지 약 60℃로 유지하였다. 케톤 용매 (나프토산 1 g 당 약 4 ml 용매, 예를 들어 MEK) 중 1-히드록시-2-나프토산 (1.1 당량)의 균질 용액을 첨가하였고, 약 5분 내지 15분 후에 고체의 침전물이 생성되었다. 반응물을 주위 온도로 냉각시키고, 약 15시간 내지 약 20시간 동안 교반하고, 이어서 약 1시간 내지 약 2시간 동안 약 0℃ 내지 약 10℃로 냉각시켰다. 이어서, 침전된 크시나포산 염을 여과하고, 수 집하였다. 여과된 고체를, 예를 들어 케톤 용매 (약 2ml/g, 예를 들어 MEK)로 2회 세척하고, 약 10시간 내지 약 20시간 동안 약 40℃ 내지 약 60℃에서 감압 하에 건조시켰다. 크시나포산 염을, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 미분화하고 제제화하여, 예를 들어 흡입에 의한 투여를 위한 제제로 적당히 가공하였다. 특정한 실시양태에서, 화합물 I-217은 본 실시예에 사용된 2,4-피리미딘디아민이다.

[0991] 실시예 7: IL-4에 의해 자극된 라모스 B-세포에서의 CD23 발현에 대한 검정

[0992] 시토카인 인터류킨-4 (IL-4)로 자극된 B-세포는 JAK 패밀리카나제 JAK-1 및 JAK-3의 인산화를 통해 JAK/Stat 경로를 활성화시키고, 이는 다시 전사 인자 Stat-6을 인산화하고 활성화시킨다. 활성화된 Stat-6에 의해 상향 조절되는 유전자 중 하나는 저친화도 IgE 수용체 CD23이다. JAK 패밀리카나제에 대한 억제제의 효과를 연구하기 위해, 인간 라모스 B 세포를 인간 IL-4로 자극하고 CD23의 표면 발현을 측정하였다.

[0993] 라모스 B-세포주는 ATCC로부터 입수하였다 (ATCC 카탈로그 번호 CRL-1596). 상기 세포를 ATCC 증식 프로토콜에 따라 열 불활성화된 10% FBS (JRH 바이오사이언시스, 인크.(JRH Biosciences, Inc., 캔자스주 레넥사), 카탈로그 번호 12106-500M)를 함유하는 RPMI 1640 (셀트로, 미디어테크, 인크.(Cellgro, MediaTech, Inc., 버지니아주 헨던), 카탈로그 번호 10-040-CM) 중에서 배양하였다. 세포를 3.5×10^5 개의 밀도로 유지하였다. 실험 전날, 라모스 B-세포를 이들이 대수 성장기에 있도록 3.5×10^5 개 세포/mL로 희석하였다.

[0994] 세포를 회전 침강시키고, 5% 혈청을 함유하는 RPMI 중에 현탁시켰다. 96-웰 조직 배양 플레이트에서 웰 1개 당 5×10^4 개 세포를 사용하였다. 세포를 화합물 또는 DMSO (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich, 미주리주 세인트 루이스), 카탈로그 번호 D2650) 비히클 대조군과 함께 1시간 동안 37℃ 인큐베이터에서 사전 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 최종 농도 50 유닛/mL의 IL-4 (페프로테크 인크.(Peprotech Inc., 뉴저지주 록키 힐), 카탈로그 번호 200-04)로 20-24시간 동안 자극하였다. 이어서, 세포를 회전 침강시키고, 항-CD23-PE (BD 파밍겐(BD Pharmingen, 캘리포니아주 샌디에고), 카탈로그 번호 555711)로 염색하고 FACS로 분석하였다. 검출은 벡톤 디킨슨 바이오사이언시스(Becton Dickinson Biosciences, 캘리포니아주 산 호세)로부터 구입한 BD LSR I 시스템 유동 세포측정기를 사용하여 수행하였다. 이 검정의 결과를 기초로 계산한 IC₅₀을 표 IX에 제공하였다.

[0995] 실시예 8: IL-2에 의해 자극된 인간 1차 T-세포 증식에 대한 검정

[0996] 말초 혈액으로부터 유래되고 T-세포 수용체 및 CD28의 자극을 통해 사전 활성화시킨 1차 인간 T-세포는 시토카인 인터류킨-2 (IL-2)에 대한 반응으로 시험관내 증식한다. 이러한 증식 반응은 전사 인자 Stat-5를 인산화하고 활성화시키는 JAK-1 및 JAK-3 티로신 키나제의 활성화에 의존적이다.

[0997] 인간 1차 T 세포를 하기와 같이 준비하였다. 건강한 지원자로부터 전혈을 얻어 PBS와 1:1로 혼합하고, 피콜 하이파크(Ficoll Hypaque) (아머샴 파마시아 바이오테크(Amersham Pharmacia Biotech, 뉴저지주 피스카타웨이), 카탈로그 번호 17-1440-03)에 2:1 혈액/PBS:피콜 비율로 층을 만들어 넣고, 30분 동안 4℃에서 1750 rpm으로 원심분리하였다. 혈청:피콜 계면의 림프구를 회수하여 5 부피의 PBS로 2회 세척하였다. 상기 세포를 40 U/mL 재조합 IL-2 (알 앤 디 시스템즈(R and D Systems, 미네소타주 미네아폴리스), 카탈로그 번호 202-IL (20 µg))를 함유하는 아이슬(Yssel's) 배지 (제미니 바이오-프로덕츠(Gemini Bio-products, 캘리포니아주 우드랜드), 카탈로그 번호 400-103) 중에 재현탁시키고, 1 µg/mL 항-CD3 (BD 파밍겐, 캘리포니아주 샌디에고, 카탈로그 번호 555336) 및 5 µg/mL 항-CD28 (이뮤노테크, 베크만 쿨터(Immunotech, Beckman Coulter, 캘리포니아주 브레아), 카탈로그 번호 IM1376)로 사전 코팅된 플라스크에 시딩하였다. 상기 1차 T-세포를 3-4일 동안 자극하고, 이어서 신선한 플라스크로 옮기고, 10% FBS 및 40 U/mL IL-2를 함유하는 RPMI 중에 유지시켰다.

[0998] 검정 셋업 전날, 1차 T-세포를 원심분리하고, 10% FBS는 함유하지만 IL-2는 함유하지 않는 신선한 RPMI 중에 재

현탁시켜 밤새 영양분을 공급하지 않았다. 검정을 위해, 상기 1차 T-세포를 원심분리하고, 아이슬 배지 중에 2×10^6 개 세포/mL로 재현탁시켰다. 80 U/mL IL-2를 함유하는 세포 현탁액 50 μ L를 편평 바닥 96웰 흑색 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 비자극 대조군을 위해, 플레이트의 마지막 열에서는 IL-2를 제외시켰다. 화합물을 디메틸 술폰(DMSO, 99.7% 순도, 세포 배양 시험됨, 시그마-알드리치, 미주리주 세인트 루이스, 카탈로그 번호 D2650) 중에 5 mM로부터 3배 희석으로 연속 희석하고, 이어서 아이슬 배지 중에 1:250으로 희석하였다. 2X 화합물 50 μ L를 웰 1개 당 2별로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 37°C에서 증식하도록 하였다.

[0999] 증식은 대사 활성 세포의 지표로서 ATP 존재를 정량화하는 것을 기초로 하여 배양물 중 생존 세포의 수를 결정하는 셀타이터-글로(CellTiter-Glo)® 발광 세포 생존을 검정 (프로메가(Promega))을 이용하여 측정하였다. 기질을 해동시켜 주위 온도에 이르게 하였다. 셀타이터-글로 시약 및 희석제를 함께 혼합한 후, 각 웰에 100 μ L씩 첨가하였다. 플레이트를 캐도 진탕기에서 2분 동안 혼합하여 용해를 유도하고, 주위 온도에서 추가로 10분 동안 인큐베이션하여 신호가 평형화되도록 하였다. 검출은 퍼킨 엘머(Perkin Elmer, 코네티컷주 웰턴)로부터 구입한 왈락 빅터2 1420(Wallac Victor2 1420) 멀티라벨 계수기를 사용하여 수행하였다.

[1000] 실시예 9: IFN γ 에 의해 자극된 A549 상피 세포에서의 ICAM1 발현에 대한 검정

[1001] 폐 상피 세포 A549는 다양한 상이한 자극에 대한 반응에서 ICAM-1 (CD54) 표면 발현을 상향조절한다. 따라서, ICAM-1 발현을 판독치로서 사용하면, 동일 세포 유형에서 상이한 신호전달 경로에 대한 화합물 효과를 평가할 수 있다. IFN γ 는 JAK/Stat 경로의 활성화를 통해 ICAM-1을 상향조절한다. 본 실시예에서는 IFN γ 에 의한 ICAM-1의 상향조절을 평가하였다.

[1002] A549 폐 상피 암종 세포주는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)으로부터 구하였다. 10% 태아 소 혈청, 100 I.U. 페니실린 및 100 ng/mL 스트렙토마이신을 함유하는 F12K 배지 (미디에테크 인크., 캔자스주 레넥사, 카탈로그 번호 10-025-CV) (완전 F12K 배지)를 사용하여 일상적인 배양을 수행하였다. 세포를 37°C에서 5% CO₂의 가습 분위기 하에 인큐베이션하였다. 검정에 사용하기 전에, A549 세포를 PBS로 세척하고 트립신처리하여 (미디에테크 인크., 카탈로그 번호 25-052-CI) 상기 세포를 떼어냈다. 상기 트립신 세포 현탁액을 완전 F12K 배지로 중화시키고, 원심분리하여 세포를 펠릿화하였다. 세포 펠릿을 완전 F12K 배지 중에 2.0×10^5 개/mL의 농도로 재현탁시켰다. 세포를 편평 바닥 조직 배양 플레이트에서 웰 1개 당 총 부피 100 μ L 중 20,000개로 시딩하고, 밤새 부착되도록 하였다.

[1003] 제2일에, A549 세포를 시험 화합물 또는 DMSO (대조군) (시그마-알드리치, 미주리주 세인트 루이스, 카탈로그 번호 D2650)와 함께 1시간 동안 사전 인큐베이션하였다. 이어서, 상기 세포를 IFN γ (75 ng/mL) (페프로테크 인크., 뉴저지주 록키 힐, 카탈로그 번호 300-02)로 자극하고, 24시간 동안 인큐베이션되도록 하였다. 최종 시험 화합물의 용량 범위는 5% FBS, 0.3% DMSO를 함유하는 F12K 배지 200 μ L 중에 30 μ M 내지 14 nM이었다.

[1004] 제3일에, 세포 배지를 제거하고, 세포를 PBS (인산염 완충 염수) 200 μ L로 세척하였다. 각 웰을 트립신처리하여 세포를 해리시키고, 이어서 완전 F12K 배지 200 μ L를 첨가하여 중화시켰다. 세포를 펠릿화하고, 20분 동안 4°C에서 APC 접합된 마우스 항-인간 ICAM-1 (CD54) (BD 파밍겐, 캘리포니아주 샌디에고, 카탈로그 번호 559771) 항체로 염색하였다. 세포를 빙냉 FACS 완충제 (PBS + 2% FBS)로 세척하고, 표면 ICAM-1 발현을 유동 세포측정법으로 분석하였다. 검출은 BD 바이오사이언시스(BD Biosciences, 캘리포니아주 산 호세)로부터 구입한 BD LSR I 시스템 유동 세포측정기를 사용하여 수행하였다. 생존 스캐터에 대해 사건을 게이트팅하고, 기하 평균을 계산하였다 (벡톤-딕슨 셀퀘스트(Becton-Dickinson CellQuest) 소프트웨어 버전 3.3, 뉴저지주 프랭클린 레이크스). 기하 평균을 화합물 농도에 대해 플롯팅하여 용량 반응 곡선을 생성하였다.

[1005] 실시예 10: IFN γ 에 의해 자극된 U937 골수 세포에서의 ICAM1 발현에 대한 검정

[1006] 인간 U937 단핵 세포는 다양한 상이한 자극에 반응하여 ICAM-1 (CD54) 표면 발현을 상향조절한다. 따라서, ICAM-1 발현을 판독치로서 사용하면, 동일 세포 유형에서 상이한 신호전달 경로에 대한 화합물 효과를 평가할 수 있다. IFN γ 는 JAK/Stat 경로의 활성화를 통해 ICAM-1을 상향조절한다. 본 실시예에서는 IFN γ 에 의한 ICAM-1의 상향조절을 평가하였다.

[1007] U937 인간 단핵 세포주를 ATCC (메릴랜드주 록빌, 카탈로그 번호 CRL-1593.2)로부터 입수하여 10% (v/v) FCS를 함유하는 RPMI-1640 배지 중에서 배양하였다. U937 세포를 10% RPMI 중에서 성장시켰다. 이어서, 상기 세포를 96웰 편평 바닥 플레이트에서 160 μ L 당 100,000개 세포의 밀도로 플레이팅하였다. 이어서, 시험 화합물을 하기와 같이 희석하였다: 10 mM 시험 화합물을 DMSO 중에 1:5로 희석하고 (DMSO 12 μ L 중 10 mM 시험 화합물 3

μL), 이어서 시험 화합물을 DMSO 중에 1:3으로 연속 희석 (시험 화합물 6 μL를 DMSO 12 μL 중에 연속 희석하여 3배 희석물을 수득함)하였다. 이어서, 시험 화합물 4 μL를 10% RPMI 76 μL로 옮겨 10X 용액 (100 μM 시험 화합물, 5% DMSO)을 수득하였다. 대조군 웰의 경우에, DMSO 4 μL를 10% RPMI 76 μL 중에 희석하였다. 상기 검정은 8개 웰에서 2벌로 수행하였고 (10 μM로부터, 8개의 3배 희석 농도), 4개 웰에서 자극 조건 하에 DMSO만을 사용하였고 (대조군 웰), 4개 웰에서 비자극 조건 하에 DMSO만을 사용하였다.

[1008] 희석된 화합물 플레이트를 멀티맥(multimek) (베크만 쿨터, 캘리포니아주 브레아)을 사용하여 2회 혼합하고, 이어서 상기 희석된 화합물 20 μL를 세포 160 μL를 함유하는 96웰 플레이트로 옮기고, 이어서 저속으로 다시 2회 혼합하였다. 이어서, 상기 세포 및 화합물을 30분 동안 37℃에서 5% CO₂ 하에 사전 인큐베이션하였다.

[1009] 10% RPMI 중에 100 ng/mL 인간 IFN γ 용액을 제조하여 10X 자극 믹스를 제조하였다. 이어서, 상기 세포 및 화합물을 IFN γ 자극 믹스 20 μL로 자극하여 10 ng/mL IFN γ , 10 μM 시험 화합물 및 0.5% DMSO의 최종 농도를 달성하였다. 상기 세포를 18-24시간 동안 37℃에서 5% CO₂ 하에서 자극 조건 하에 유지시켰다.

[1010] 세포를 96웰 둥근 바닥 플레이트로 옮겨 염색하고, 이어서 염색 절차 지속기간 동안 얼음 상에서 유지시켰다. 세포를 1000 rpm으로 5분 동안 4℃에서 회전 침강시키고, 이어서 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후, FACS 완충제 100 μL 당 APC 접합된 마우스 항-인간 ICAM-1 항체 1 μL를 첨가하였다. 이어서, 상기 세포를 암실에서 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, FACS 완충제 150 μL를 첨가하고, 상기 세포를 1000 rpm으로 5분 동안 4℃에서 원심분리하고, 이어서 상청액을 제거하였다. 상청액을 제거한 후, FACS 완충제 200 μL를 첨가하고 세포를 재현탁시켰다. 현탁시킨 후, 상기 세포를 1000 rpm으로 5분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 이어서, 상청액을 제거한 후에 세포를 FACS 완충제 150 μL 중에 재현탁시켰다.

[1011] 검출은 BD 바이오사이언시스 (캘리포니아주 산 호세)로부터 구입한 BD LSR I 시스템 유동 세포측정기를 사용하여 수행하였다. 생존 세포를 생존 스캐터에 대해 게이팅하고, ICAM-APC의 기하 평균을 측정하였다 (백톤-디킨슨 셀렉스트 소프트웨어 버전 3.3, 뉴저지주 프랭클린 레이크스). 생존 세포의 백분율(%) 및 ICAM-1 발현 둘 다를 분석하였다. 공지된 활성의 대조군 화합물과 함께 시험 화합물에 대한 검정을 수행하였다. 대조군 화합물에 대한 EC₅₀은 전형적으로 40-100 nM이었다.

[1012] 실시예 11: JAK1, JAK2 및 JAK3 형광 편광 키나제 검정

[1013] 본 검정을 이용하여, 특정 JAK 키나제에 대한 본원에 기재된 화합물의 효능, 및 시험관내 특정 JAK 키나제 활성 억제에 있어서의 본원에 기재된 화합물의 선택성을 결정할 수 있다.

[1014] 시약 및 완충제

[1015] 티로신 키나제 키트 그린(Tyrosine Kinase Kit Green) (인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 번호 P2837)

[1016] 아세틸화 소 감마 글로불린 (BGG) (인비트로젠, 카탈로그 번호 P2255)

[1017] 활성 JAK1 (카르나 바이오사이언시스(Carna Biosciences))

[1018] 활성 JAK2 (카르나 바이오사이언시스)

[1019] 활성 JAK3 (카르나 바이오사이언시스)

[1020] TK2 펩티드 (비오틴-EGPWLEEEAYGWDMF-CONH₂) (신펩 커스텀 신테시스(SynPep Custom Synthesis))

[1021] 방법

[1022] 시험 화합물을 500x의 목적 최종 농도로부터 출발하여 DMSO 중에 연속 희석하고, 이어서 키나제 완충제 (20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 2 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mg/mL 아세틸화 BGG) 중 1% DMSO로 희석하였다. 1% DMSO 중 시험 화합물 (최종 0.2% DMSO)을 주위 온도에서 키나제 완충제 중 ATP 및 기질과 1:5로 혼합하였다.

[1023] 키나제 반응은 펩티드 기질 및 ATP를 함유하는 최종 부피 20 μL 중에서 수행하였고, 키나제 완충제 중 키나제의 첨가에 의해 출발하였다. 상기 반응을 주위 온도에서 진행되도록 하였다. 다양한 키나제 검정을 위한 최종 기질, ATP 및 효소 농도 및 반응 시간을 하기 표 III에 열거하였다.

표 III 최종 기질, ATP, 효소 농도 및 반응 시간					
효소	반응 당 효소 양	기질	기질 농도	ATP 농도	검정 시간
JAK1	20 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 분
JAK2	0.3 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 분
JAK3	2 ng	TK2	10 μ M	5 μ M	20 분

[1024]

[1025]

제조업체 (인비트로젠)의 지침에 따라 FP 회색 완충제 중에 회색한 EDTA/항-포스포티로신 항체 (최종 1X)/형광 포스포펩티드 추적자 (최종 0.5X)를 함유하는 PTK 캔치 믹스 20 μ L를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 상기 플레이트를 30분 동안 암실에서 주위 온도에서 인큐베이션하고, 이어서 폴라리온(Polarion) 형광 편광 플레이트 판독기 (테칸(Tecan)) 상에서 판독하였다.

[1026]

데이터를, 티로신 키나제 검정 키트, 그린 (인비트로젠)에서 제공되는 포스포펩티드 경쟁자와의 경쟁에 의해 생성된 보정 곡선을 이용하여 포스포펩티드의 존재량으로 전환시켰다. IC_{50} 을 결정하기 위해, 화합물을 11개 농도에서 2별로 시험하고, 맷랩(Matlab) 버전 6.5 (매스웍스, 인크.(MathWorks, Inc., 미국 매사추세츠주 나티크))를 사용한 비-선형 회귀 분석에 의해 곡선-핏팅을 수행하였다.

[1027]

실시예 12: 구성적-활성 JAK2-의존성 세포 증식 검정

[1028]

JAK2의 JH2 슈도키나제 도메인에서의 돌연변이 (JAK2 V617F)는 만성 골수증식성 장애 뿐만 아니라 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주의 하위세트에서 기재된 바 있다. 음성 조절 JH2 도메인의 돌연변이는 상기 키나제를 이상 조절하여 이것이 EPO 수용체와 구성적으로 결합하여 활성화될 수 있게 한다. AML 환자로부터 유래된 UKE-1 세포는 그의 증식을 유도하는 JAK2 V617F를 발현한다. IL-3-의존성 BaF3 골수 세포주를 JAK2 V617F를 발현하도록 조작하여 이것이 IL-3-비의존성 방식으로 증식하게 하였다. 이들 세포주의 증식에 대한 JAK 억제제의 효과를 이용하여, JAK2에 대한 화합물의 세포 활성을 평가할 수 있다.

[1029]

시약 및 완충제

[1030]

디메틸 술폭시드 (DMSO) (시그마-알드리치, 카탈로그 번호 D2650) (대조군)

[1031]

이스코브 DMEM, ATCC 카탈로그 번호 30-2005

[1032]

1 M HEPES, 셀그로 카탈로그 번호 25-060-CI (100 mL)

[1033]

100 mM 피루브산나트륨, 셀그로 카탈로그 번호 25-000-CI (100 mL)

[1034]

페니실린/스트렙토마이신, 각각 10000 U/mL, 셀그로 카탈로그 번호 30-002-CI (100 mL)

[1035]

RPMI 1640 (셀그로, 카탈로그 번호 10-040-CM)

[1036]

태아 소 혈청 (JRH, 카탈로그 번호 12106-500M)

[1037]

공여자 말 혈청, 하이클론(Hyclone) 카탈로그 번호 SH30074.02 (100 mL)

[1038]

50 μ M 히드로코르티손 용액, 시그마 카탈로그 번호 H6909-10ml (10 mL)

[1039]

배양 조건

[1040]

BaF3 V617F 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI 중에 유지하고 플레이팅하였다. 이들 세포에 대한 플레이팅 밀도는 1×10^5 개 세포/mL였다.

[1041]

UKE-1을 10% FBS, 10% 말 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신 및 1 μ M 히드로코르티손을 함유하는 이스코브 DMEM 중에 유지하고 플레이팅하였다. 이들 세포에 대한 플레이팅 밀도는 0.4×10^6 개 세포/mL였다.

[1042]

방법

[1043]

세포를 상응하는 배지 중에 요구되는 세포 밀도 (상기 참조)로 재현탁시켰다. 세포 현탁액 100 μ L를 편평 바닥 96웰 백색 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 상기 화합물을 DMSO 중에 5 mM로부터 3배 희석으로 연속 희석하고, 이어서 5% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신을 함유하는 RPMI 1640 배지 중에 1:250으로 희석하였다. 생성된 2X

화합물 용액 100 μL 를 웰 1개 당 2별로 첨가하고, 세포를 72시간 동안 37℃에서 증식하도록 하였다.

[1044] 증식을 셀타이터-글로를 사용하여 측정하였다. 기질을 해동시켜 실온에 이르게 하였다. 각 웰로부터 가장 윗부분의 배지 100 μL 를 제거한 후, 사전 혼합된 셀타이터-글로 시약 100 μL 를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 케도 진탕기에서 3분 동안 혼합하여 용해를 유도하고, 주위 온도에서 추가로 5분 동안 인큐베이션하여 신호가 평형화되도록 하였다. 발광을 왈락 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[1045] 상기 실시예 3에 기재된 조건 하에 시험할 때 본원에 기재된 화합물이 JAK3 활성을 억제하는 능력에 대한 결과를 하기 표 IV에 나타내었다. 표 IV에서의 화합물 명칭은 상기 표 I - II에서와 일치한다. 표 IV에서, 활성은 하기 범위로 표시되었다: "A"는 $\text{IC}_{50} < 0.5 \mu\text{M}$ 을 갖는 화합물을 나타내고; "B"는 $\text{IC}_{50} \geq 0.5 \mu\text{M}$ 및 $< 5 \mu\text{M}$ 을 갖는 화합물을 나타내고; "C"는 $\text{IC}_{50} \geq 5 \mu\text{M}$ 및 $< 10 \mu\text{M}$ 을 갖는 화합물을 나타내며; "D"는 $\geq 10 \mu\text{M}$ 의 활성을 갖는 화합물을 나타낸다. 표 IV에서의 빈칸은 화합물을 실시예 3의 검토로 시험하지 않았음을 나타낸다.

표 IV	표 IV	표 IV	표 IV
I-1 A	I-38 A	I-75 A	I-112 A
I-2 A	I-39 D	I-76 A	I-113 A
I-3 B	I-40 A	I-77 A	I-114 A
I-4 A	I-41 C	I-78 A	I-115 B
I-5 A	I-42 D	I-79 A	I-116
I-6 D	I-43 D	I-80 B	I-117
I-7 A	I-44 D	I-81 B	I-118
I-8 A	I-45 D	I-82 A	I-119 C
I-9 A	I-46 A	I-83 A	I-120 A
I-10 A	I-47 D	I-84 A	I-121 A
I-11 A	I-48 D	I-85 A	I-122 B
I-12 A	I-49 D	I-86 A	I-123 C
I-13 B	I-50 A	I-87 A	I-124 A
I-14 A	I-51 A	I-88 D	I-125 A
I-15 A	I-52 A	I-89 B	I-126 A
I-16 A	I-53 A	I-90 B	I-127 A
I-17 A	I-54 D	I-91 B	I-128 A
I-18 A	I-55 D	I-92 B	I-129 A
I-19 A	I-56 D	I-93 B	I-130 A
I-20 B	I-57 D	I-94 C	I-131 A
I-21 A	I-58 D	I-95 C	I-132 A
I-22 A	I-59 D	I-96 B	I-133 C
I-23 B	I-60 D	I-97 B	I-134 D
I-24 A	I-61 A	I-98 C	I-135 A
I-25 A	I-62 B	I-99 D	I-136 B
I-26 B	I-63 A	I-100 B	I-137 A
I-27 A	I-64 A	I-101 A	I-138 A
I-28 A	I-65 A	I-102 A	I-139 D
I-29 A	I-66 A	I-103 A	I-140 B
I-30 A	I-67 A	I-104 A	I-141 A
I-31 A	I-68 A	I-105 A	I-142 A
I-32 A	I-69 A	I-106 A	I-143 A
I-33 A	I-70 A	I-107 A	I-144 A
I-34 A	I-71 A	I-108 A	I-145 B
I-35 A	I-72 A	I-109 A	I-146 A
I-36 A	I-73 A	I-110 A	I-147 A
I-37 D	I-74 C	I-111 A	I-148 C

[1046]

표 IV		표 IV		표 IV	
I-149	A	I-183	A	I-217	A
I-150	A	I-184	A	II-1	A
I-151	A	I-185	A	II-2	A
I-152	C	I-186	A	II-3	A
I-153	A	I-187	A	II-4	A
I-154	A	I-188	A	II-5	A
I-155	B	I-189	A	II-6	D
I-156	A	I-190	B	II-7	D
I-157	A	I-191	A	II-8	A
I-158	A	I-192	B	II-9	A
I-159	A	I-193	B	II-10	A
I-160	A	I-194	B	II-11	A
I-161	A	I-195	A	II-12	A
I-162	A	I-196	A	II-13	A
I-163	A	I-197	A	II-14	D
I-164	A	I-198	A	II-15	B
I-165	A	I-199	A	II-16	D
I-166	A	I-200	B	II-17	A
I-167	A	I-201	B	II-18	A
I-168	A	I-202	B	II-19	A
I-169	A	I-203	A	II-20	A
I-170	A	I-204	A	II-21	B
I-171	A	I-205	A	II-22	B
I-172	A	I-206	A	II-23	A
I-173	A	I-207	D	II-25	A
I-174	A	I-208	A	II-26	A
I-175	A	I-209	A	II-27	A
I-176	D	I-210	A	II-28	A
I-177	D	I-211	A		
I-178	A	I-212	A		
I-179	D	I-213	A		
I-180	A	I-214	D		
I-181	A	I-215	A		
I-182	A	I-216			

[1047]

[1048]

상기 발명이 이해를 용이하게 하기 위해 어느 정도 상세하게 기재되었지만, 상기 기재된 실시양태는 예시적인 것으로 간주되어야 하며 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 첨부된 특허청구범위의 범주 내에서 특정 변화 및 변형이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다.