(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년05월26일
(11) 등록번호 10-0583704
(24) 등록일자 2006년05월19일

(21) 출원번호 10-2003-7014725
(22) 출원일자 2003년11월13일
번역문 제출일자 2003년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/005239
국제출원일자 2002년05월13일

(65) 공개번호 10-2003-0096386
(43) 공개일자 2003년12월24일
(87) 국제공개번호 WO 2002/92599
국제공개일자 2002년11월21일

(30) 우선권주장 0111764.7 2001년05월14일 영국(GB)
0204752.0 2002년02월28일 영국(GB)

(73) 특허권자 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 카프라로,한스-게오르그
스위스체하-4310라인펠덴합스부르거스트라쎄60

푸레트,파스칼
프랑스에프-68800탄뤼뒤리에젤스부르24

가르시아-에체베리아,카를로스
스위스체하-4052바젤렌베크98

맨리,폴,윌리엄
스위스체하-4144아를레쉐임브루그베크12

(74) 대리인 장수길
김영

심사관 : 강태현

(54) 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로 (2,3-D) 피리미딘유도체

요약

본 발명은 신규 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 사람 또는 동물체의 치료 방법에 있어서 그의 응용, 질병, 특히 증식성 질병, 예를 들어 종양성 질병의 치료를 위한 그의 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 제약학상 활성 화합물과 함께) 용도, 포유류, 특히 사람에 있어서 상기 질병의 치료 방법, 및 특히 종양과 같은 증식성 질병의 치료를 위한 제약 조성물 (약제)의 제조에 있어서 상기 화합물 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 제약학상 활성 화합물과 함께)의 용도에 관한 것이다.

색인어

증식성 질병, 인슐린-유사 성장 인자 수용체

명세서

기술분야

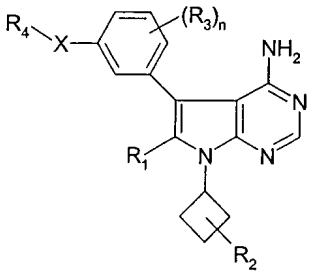
본 발명은 신규 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 사람 또는 동물체의 치료 방법에 있어서 그의 응용, 질병, 특히 종양성 질병과 같은 증식성 질병의 치료를 위한 그의 (단독으로 또는 하나 이상의 다른 제약학상 활성 화합물과 함께) 용도, 포유류, 특히 사람에 있어서 상기 질병의 치료 방법, 및 특히 종양과 같은 증식성 질병의 치료를 위한 제약 조성물 (약제)의 제조에 있어서 상기 화합물 (단독으로 또는 하나 이상의 제약학상 활성 화합물과 함께)의 용도에 관한 것이다.
1998년 9월 24일에 공개된 WO 98/41525는 단백질 티로신 키나제 억제제로서 치료 활성을 갖는 치환된 4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 개시한다.

놀랍게도, 최근 하기 화학식 I의 화합물이 인슐린-유사 성장 인자 I 수용체 (IGF-IR)의 티로신 키나제 활성의 억제제로서 효능이 있고, IGF-IR-의존성 세포 증식을 억제하는 것으로 밝혀졌다. 하기 정의된 바와 같이 치환기 R_2의 존재와 함께 4-아미노-5-페닐-7-시클로부틸-피롤로[2,3-d]피리미딘 스캐폴드의 페닐기의 위치 3의 치환기, 바람직하게는 벤질옥시 치환기의 존재는, IGF-IR 티로신 키나제 억제제로서의 본 발명의 화합물의 효과 및(또는) 특이성, 및 IGF-IR-의존성 세포 증식을 억제하는 그의 효능 및(또는) 선택성에 중요하다.

화학식 I의 화합물은 예를 들어, 특히 IGF-IR 티로신 키나제 및(또는) IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제가 유용한 효과를 나타내는 질병의 치료 및 예방에 대해 예상치 못했던 신규한 치료적 접근책을 가능케 한다. 상기 질병은 증식성 질병, 예를 들어 유방, 신장, 전립선, 결장 직장, 갑상선, 난소, 췌장, 신경 세포, 폐, 자궁 및 위장관 종양, 및 골육종과 흑색종을 포함한다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

n은 0 내지 4이고,

R_1은 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2는 만일 n이 0이고 R_1이 수소이며 R_4가 벤질이고 X가 -O-라면, R_2 가 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 히드록시로 치환된 저급 알킬이 아님을 조건으로, 히드록시, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 헤테로시클릭 라디칼, 또는 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임)이고,

R_3은 저급 알킬, 히드록시-, 아미노- 또는 할로겐-치환 저급 알킬, 히드록시, 시아노, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 아미노, 모노- 또는 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 할로겐이며, 여기서 만일 n > 1이면 R_3 치환기는 서로 독립적으로 선택될 수 있고,

R_4는 라디칼 R_7-$CR_8(R_9)$- (여기서, R_7은 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐 또는 피리딜이고, 상기 R_7 치환기는 저급 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 하나 이상의 라디칼로 임의로 치환되며, R_8 및 R_9는 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 할로겐임)이고,

X는 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택된다.

상기 및 하기 사용될 일반 용어는, 다르게 나타내지 않으면 바람직하게 다음에 개시된 의미에 포함된다:

화학식 I의 화합물이 언급되면, 이는 화학식 I의 화합물의 토토머 및 N-산화물도 포함하는 것을 의미한다.

화합물, 염 등에 대해 복수형이 사용되면, 단일 화합물, 염 등도 의미하는 것이다.

임의로 존재하는 화학식 I의 화합물의 비대칭 탄소 원자는, (R), (S) 또는 (R,S) 배위, 바람직하게는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있다. 이중 결합 또는 고리 상의 치환기는, 시스- (= Z-) 또는 트랜스 (= E-) 형으로 존재할 수 있다. 따라서, 화합물은 이성질체의 혼합물 또는 순수 이성질체로서, 바람직하게는 거울상 이성질체-순수 부분입체 이성질체로서 존재할 수 있다.

"저급"이라는 접두어는, 7 이하 및 최대 7, 특히 4 이하 및 최대 4 탄소 원자를 포함하고, 비분지된, 또는 단일 또는 여러 갈래로 분지된 라디칼을 나타낸다.

저급 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸이다.

저급 알킬렌은 예를 들어, 메틸렌 (-CH_2-), 에틸렌 (-CH_2-CH_2-), 프로필렌 (-CH_2-CH_2-CH_2-) 또는 테트라메틸렌 (-CH_2-CH_2-CH $_2$-CH_2-)이다.

C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_5알킬은 각각 1 내지 6 또는 1 내지 5 탄소 원자를 갖는 비분지된 또는 분지된 (단일 또는 여러 갈래로) 알킬 라디칼이며, 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸 등을 포함한다.

비치환, 단일- 또는 이치환 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬 R_2에서, 저급 알킬은 바람직하게는 메틸이다.

저급 알킬 R_5는 바람직하게는 메틸, 이소프로필 또는 tert-부틸이다.

아미노-저급 알킬 Z는 바람직하게는 아미노메틸이다.

R_6-술포닐아미노-저급 알킬에서, 저급 알킬은 바람직하게는 메틸이다.

저급 알킬 R_6는 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 이소프로필이다.

치환된 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같이 하나 이상, 바람직하게는 하나의 치환기, 예를 들어 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로겐 또는 헤테로시클릭 라디칼이 존재할 수 있는 저급 알킬이다.

치환된 저급 알킬 R_5는 바람직하게는 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 또는 가장 바람직하게는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬이다.

할로겐은 주로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 불소, 염소 또는 브롬이다.

일- 또는 이치환 아미노는 예를 들어 비치환 또는 치환된 저급 알킬; 페닐 라디칼이 예를 들어 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 또는 할로겐으로 임의로 치환된 페닐 또는 페닐-저급 알킬; 아다만타닐; 및 헤테로시클릭 라디칼로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노이다.

일- 또는 이치환 아미노로 치환된 저급 알킬 R_2에서, 일- 또는 이치환 아미노는 바람직하게는 각각 N-저급 알킬아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노이다.

일- 또는 이치환 아미노 R_5는 바람직하게는 각각 N-저급 알킬아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노이고, 여기서 저급 알킬 잔기는 페닐, 저급 알킬-페닐, 저급 알콕시-페닐, 모르폴리닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노로 임의로 치환된다.

일- 또는 이치환 아미노 R_6는 바람직하게는 N,N-디-저급 알킬아미노이다.

헤테로시클릭 라디칼은 특히 20개 이하의 탄소 원자를 포함하며, 바람직하게는 4 내지 8 고리 원소, 및 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노시클릭 라디칼, 또는 예를 들어 1 또는 2개의 벤젠 라디칼이 상기 모노시클릭 라디칼에 융합된 비- 또는 트리시클릭 라디칼이다. 그 중에서도 바람직하게는, 헤테로시클릭 라디칼은 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함함으로써 화학식 I의 분자의 라디칼에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지게 된다. 헤테로시클릭 라디칼은 1 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 라디칼, 예를 들어 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로겐, 페닐 또는 피리딜로 임의로 치환된다. 가장 바람직하게는 헤테로시클릭 라디칼은 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리딜, 아제파닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이고, 여기서 상기 라디칼은 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 유리 또는 에테르화 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 페닐 및 피리딜로 구성된 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 이상, 바람직하게는 1 또는 2개의 라디칼로 임의로 치환되며, 화학식 I의 분자의 라디칼에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합은 질소 고리 원자로 이루어진다.

헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬 R_2에서, 헤테로시클릭 라디칼은 바람직하게는 아제티디닐, 피롤리디닐, 디-저급 알킬-피롤리디닐, 아미노카르보닐-피롤리디닐, 피페리딜, 히드록시-피페리딜, 아미노카르보닐-피페리딜, 아제파닐, 저급 알킬-피페라지닐, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐, 페닐-피페라지닐, 피리딜-피페라지닐, 모르폴리닐, 디-저급 알킬 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐이다.

헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬 R_5에서, 헤테로시클릭 라디칼은 바람직하게는 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

헤테로시클릭 라디칼 R_5는 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

에테르화 히드록시는 예를 들어, 알콕시, 특히 저급 알콕시이다. 저급 알콕시의 저급 알킬 잔기는 하나 이상, 바람직하게는 하나의 라디칼, 예를 들어 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로겐 또는 헤테로시클릭 라디칼로 임의로 치환된다.

에테르화 히드록시 R_5는 바람직하게는 저급 알콕시이며, 여기서 저급 알킬 잔기는 저급 알콕시, N,N-디-저급 알킬아미노, 저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐로 임의로 치환된다.

n은 바람직하게는 0이다.

R_1은 바람직하게는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고, 가장 바람직하게는 수소 또는 저급 알킬이다.

R_4는 바람직하게는 벤질이다.

X는 바람직하게는 -O-이다.

Y는 바람직하게는 산소이다.

염은 특히 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-산화물)의 제약학상 허용되는 염이다.

상기 염은 염기성 질소 원자와 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-산화물)로부터, 예를 들어, 바람직하게는 유기 또는 무기산과의 산 부가염으로서 형성되며, 특히 제약학상 허용되는 염이다.

카르복시 또는 술포와 같은 음전하 라디칼의 존재하에, 염은 또한 염기, 예를 들어 금속 또는 암모늄염, 예를 들어 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염, 또는 암모니아 또는 적절한 유기 아민, 예를 들어 3차 모노아민과의 암모늄염으로 형성될 수 있다.

동일 분자에서 염기성 기 및 산성기의 존재하에, 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-산화물)은 또한 내부 염을 형성할 수 있다.

단리 또는 정제 목적으로, 제약학상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트도 사용할 수 있다. 단지 제약학상 허용되는 염 또는 유리 화합물 (만일 이런 경우가 발생한다면, 제약 조성물의 형태로)만 치료적 용도를 갖고, 따라서 바람직하다.

유리 형태와 그의 염 형태 (예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 동정에 중간체로서 사용될 수 있는 염을 포함)의 신규 화합물의 밀접한 관계 때문에, 상기 및 하기에서 유리 화합물이라는 언급은 적당하고 적절한 상응하는 염도 나타내는 것으로 이해된다.

화학식 I의 화합물은 상기 및 하기에 기술된 바와 같이, 유용한 약리학적 성질을 갖는다.

IGF-IR 티로신 키나제 활성의 억제제로서 본 발명의 화합물의 효능은, 세포 "포획 ELISA"를 사용하여 입증될 수 있다. 이 검정법에서, 인슐린-유사 성장 인자 I (IGF-I) 유도 IGF-IR의 자가 인산화에 대한 본 발명의 화합물의 활성을 측정했다. 검정은 하기와 같이 수행된다:

검정을 위해, 문헌 [Kato et al., J. Biol. Chem. 268, 2655-61, 1993]에 기술된 바와 같이 사람 IGF-IR cDNA (완전한 사람 IGF-IR cDNA: GenBank Acc. No. NM_000875)를 트랜스펙션시킨 NIH-3T3 마우스 섬유모세포를 사용했다. 사람 IGF-IR을 과다 발현하는 세포를, 10% 소태아 혈청 (FCS)을 포함하는 둘베코스 최소 필수 (Dulbecco's minimal essential, DMEM)에 배양했다. 검정을 위해, 1일째에 5,000 세포/웰을 정상 성장 배지 중의 96-웰 플레이트 (코스타 (Costar) #3595)에 플레이팅하여, 표준 CO_2 세포 인큐베이터에 37℃에서 2일 동안 배양했다. 세포 밀도는 3일째에 70-80%를 넘지 않도록 했다. 3일째, 배지를 버리고 세포를 최소 배지 (0.5% FCS를 포함, DMEM)에 24시간 동안 배양했다. IC_{50} 수치를 측정하기 위해, 화학식 I의 화합물 [10 mM 디메틸 술폭시드 (DMSO) 모액으로부터 시작]을 최종 농도 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 및 10 μM이 되도록 첨가했다. 세포를 화학식 I의 화합물의 존재하에 90분 동안 배양했다. 그 다음, 50 ㎕의 IGF-I (웰 내 IGF-I의 최종 농도 = 10 ng/ml; IGF-I은 시그마 (Sigma)로부터 입수; 제품 코드: I 3769)로 세포를 자극하고, 37℃에서 10분 동안 배양했다.

배지를 버리고 세포를 PBS/O (= $CaCl_2$ 부재 인산염 완충 식염수)로 세척하여, 얼음에서 15분 동안 50 ㎕/웰 RIPA-완충액 [50 mM 트리스·HCl, pH=7.2, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM EGTA, 1% NP-40, 20 mM NaF, 1 mM 벤자미딘, 15 mM 피로인산나트륨, 1 mM 페닐 메틸 술포닐 플루오라이드 (PMSF) 및 0.5 mM Na_3VO_4]으로 용해하고, 96-웰 플레이트 진탕기로 10분 동안 진탕했다 (=세포 추출물).

패커드 (Packard) HTRF-96 블랙 플레이트를, 5 ㎍/ml 농도의 IGF-IR 모노클로날 항체 (mAB)(산타 크루즈 (Santa Cruz); Cat. No.: SC-462) 50 ㎕로 4℃에서 밤새 코팅했다. 플레이트를 인산염 완충 식염수 (PBS) 중의 0.05% (v/v) 트윈-20으로 2회, 및 초순수 H_2O로 1회 세척했다. 실온 (RT)에서 2시간 동안 TBS-T 완충액 (20 mM 트리스·HCl, pH=7.6, 137 mM NaCl, 0.05 % 트윈-20) 중의 3% 소 혈청 알부민 (BSA)으로 블로킹했다. 블로킹 후, 플레이트를 초순수 H_2O로 1회 세척했다.

세포 추출물 (40 ㎕/웰)을 알칼리성 포스파타제 (AP)가 결합된 항-포스포티로신 마우스 mAB PY-20 (RIPA 완충액에 1:1000으로 희석; 항체는 트랜스덕션 랩스 (Transduction Labs)에서 입수; Cat. No.: P11120) 40 ㎕와 함께, 미리 코팅한 패커드 플레이트 상에 피펫팅했다.

추출물과 2차 항체를 4℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, 추출물을 버리고 플레이트를 PBS 중의 0.05% (v/v) 트윈-20으로 2회, 초순수 물로 1회 세척했다.

그 다음 90 ㎕/웰 AP 기질 (CDP-스타; 트로픽스 (Tropix)로부터 입수; Cat. No.: MS100RY)을 첨가하고, 플레이트를 어두운 곳에서 실온에서 45분 동안 인큐베이션한 다음, 패커드 탑 카운트 마이크로플레이트 섬광 계수기에서 AP 활성을 측정했다. 화학식 I의 화합물에 대한 IC_{50} 수치를 그래프패드 인스타트 프로그램 (GraphPad Instat program, 그래프패드 소프트웨어, 미국)을 사용하여 선형 회귀 분석법으로 계산했다. IC_{50} 수치는 5 nM 내지 1 μM 범위, 특히 5 nM 내지 300 nM의 범위였다.

누드 마우스 이종 이식 모델에서 생체내 활성: 암컷 BALB/c 누드 마우스 (8-12주, 노바티스 애니멀 팜, 시쎌렌, 스위스)를 임의량의 물과 먹이를 주고 무균 조건하에 두었다. 종양 세포 (사람 상피 세포주 A-431; 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (ATCC), 미국 메릴랜드주 록빌 소재, 카탈로그 넘버 ATCC CRL 1555; 85살 여성으로부터의 세포주; 표피양 암종 세포주)를 캐리어 마우스에게 피하 주사하여 종양을 유도했다. 치료를 시작하기 전에, 결과 종양을 3회 이상 연속 이식했다. 포렌® (Forene®, 애보트 (Abbott), 스위스 소재)에 의한 감각 상실 상태에서, 13-게이지 투관침 바늘을 사용하여, 종양 조각 (약 25 mg)을 동물의 왼쪽 옆구리에 피하 이식했다. 종양이 평균 부피 100 mm^3에 도달하자마자 시험 화합물로 치료를 시작했다. 1주일에 2 내지 3번, 그리고 최종 치료 24시간 후에 두 수직 축의 길이를 측정하여 종양의 성장을 측정했다. 종양의 부피는 공지된 방법 (Evans et al., Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982 참조)에 따라 계산했다. 항종양 효능은 치료된 동물에서 종양 부피 증가의 평균을, 치료되지 않은 동물 (대조군)에서의 종양 부피 증가의 평균으로 나누어 측정했고, 여기에 100을 곱하여 T/C%로 나타냈다. 종양 퇴행 (%로 주어짐)은 치료 시작시 종양 부피 평균에 대한 최소 종양 부피 평균으로 나타냈다. 시험 화합물은 가바즈 (gavage)로 매일 투여했다.

세포주 A-431 대신, 기타 세포주도 동일한 방법으로 사용될 수 있는데, 예를 들어 다음과 같다:

- MCF-7 유방 선암종 세포주 (ATCC No. HTB 22; J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16, 1973도 참조); 및

- DU145 전립선 암종 세포주 DU 145 (ATCC No. HTB 81; Cancer Res. 37, 4049-58, 1978도 참조).

상기 연구에 기초해, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 특히 IGF-IR 티로신 키나제의 억제에 반응하는 증식성 질병에 치료 효능을 나타냈다.

통상적으로, 본 발명은 또한 IGF-IR 티로신 키나제의 억제를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

IGF-IR 티로신 키나제의 억제와 더불어, 화학식 I의 화합물은 또한 수용체 티로신 키나제 Flt-3의 티로신 키나제 활성을 억제한다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한, Flt-3 티로신 키나제 수용체의 억제에 반응하는 증식성 질병, 특히 종양성 질병의 치료에 유용하다. 상기 종양성 질병은 예를 들어, 백혈병 및 골수이형성 증후군을 포함한다. Flt-3 유전자의 비정상적

인 발현은, 급성 골수성 백혈병 (AML), 3혈통 골수이형성 AML (AML/TMDS), 급성 림프모구 백혈병 (ALL) 및 골수이형성 증후군 (MDS)을 포함하는 성인 및 소아 백혈병에서 모두 보고되고 있다. Flt-3 수용체 돌연변이의 활성화가 AML 환자의 약 35%에서 발견되고 나쁜 예후와도 관련되기 때문에, 화학식 I의 화합물은 따라서 상기 질병, 특히 AML 치료에 적합하다.

화학식 I의 화합물의 Flt-3 억제 활성은, Flt-3의 세포질 키나제 도메인을 사용한 티로신 키나제 억제 검정법으로 나타낼 수 있다. 검정은 다음과 같이 수행된다: 사람 Flt-3의 세포질내 키나제 도메인의 아미노산 563-993 부위를 발현하는 재조합 배큘로바이러스를 만들기 위해, 배큘로바이러스 공여 벡터 pFbacG01 (기브코 (GIBCO))을 사용했다. Flt-3의 세포질내 도메인에 대한 암호화 서열을, 사람 c-DNA 라이브러리 (클론테크 (Clontech))로부터 PCR로 증폭했다. 증폭된 DNA 조각과 pFbacG01 벡터를 BamH1과 HindIII로 분해하여 라이게이션에 적합하게 만들었다. 이 DNA 조각을 라이게이션하여, 배큘로바이러스 공여 플라스미드 Flt-3 (1.1)를 얻었다. 바이러스의 생산, Sf9 세포에서 단백질의 발현 및 GST-융합 단백질의 정제는 다음과 같이 수행한다:

바이러스의 생산: Flt-3 키나제 도메인을 포함하는 트랜스퍼 벡터 (pFbacG01-Flt-3)를 DH10Bac 세포주 (기브코)에 트랜스펙션하고, 세포를 선택적 아가 플레이트에 플레이팅했다. 바이러스 게놈 (박테리아에 의해 운반)에 융합 서열이 삽입되지 않은 콜로니는 푸른색이다. 백색 콜로니 하나를 채집하여, 바이러스 DNA (배크미드 (bacmid))를 박테리아로부터 표준 플라스미드 정제 방법으로 단리했다. 그 다음, Sf9 또는 Sf21 세포 (아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션)를 25 cm^2 플라스크에서 셀펙틴 (Cellfectin) 시약을 사용하여 바이러스 DNA로 트랜스펙션했다.

Sf9 세포에서 소규모 단백질 발현의 측정: 배지를 포함하는 바이러스를 트랜스펙션된 세포 배양물로부터 수집하여, 그 역가를 증가시키기 위한 감염에 사용했다. 2차례의 감염후 얻은 바이러스 함유 배지를 대규모 단백질 발현에 사용했다. 대규모 단백질 발현에서, 100 cm^2의 둥근 조직배양 플레이트에 5 x 10^7 세포/플레이트를 접종하고 1 mL의 바이러스 함유 배지 (약 5 MOIs)로 감염시켰다. 3일 후, 세포를 플레이트에서 스크래핑하여 500 rpm에서 5분 동안 원심분리했다. 10-20개의 100 cm^2 플레이트로부터의 세포 펠렛을 얼음 냉각한 용해 완충액 (25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF) 50 mL에 재현탁했다. 세포를 얼음에서 15분 동안 교반한 다음, 5000 rpms에서 20분 동안 원심분리했다.

GST-표지 단백질의 정제: 원심분리된 세포 용해질을 2 mL의 글루타티온-세파로스 컬럼 (파마시아 (Pharmacia))에 로딩하고, 10 mL의 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl로 3회 세척했다. 그 다음, 25 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 10 mM 환원-글루타티온, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10 % 글리세롤을 10회 적용 (각 1 mL)하여 GST-표지 단백질을 용리하고, -70℃에 보관했다.

효소 활성의 측정: 정제된 GST-Flt-3에 의한 티로신 단백질 키나제 검정은, 200-1800 ng의 효소 단백질 (특이적 활성에 따라), 20 mM 트리스-HCl, pH 7.6, 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3V0_4, 3 ㎍/mL 폴리(Glu, Tyr) 4:1, 1% DMSO, 8.0 μM ATP 및 0.1 μCi[γ^{33}P]ATP를 포함하는, 최종 부피 30 μL에서 수행했다. [γ^{33}P]ATP로부터 폴리(Glu, Tyr) 기질로의 ^{33}P의 도입을 측정하여, 억제제의 존재 또는 부재하에 활성을 검정했다. 검정 (30 μL)은 하기 기술한 조건하에 상온에서 20분 동안 96-웰 플레이트에서 수행하고, 125 mM의 EDTA 20 μL를 첨가하여 종결했다. 후속하여, 40 μL의 반응 혼합물을 메탄올에 5분 동안 미리 담근 임모빌론 (Immobilon)-PVDF 막 (밀리포어 (Millipore), 미국 메사추세츠주 베드포드 소재) 상으로 전이시키고, 물로 세정한 다음 0.5% H_3PO_4에 5분 동안 담그고, 진공원과 연결되지 않은 진공 장치 상에 설치했다. 모든 표본을 스포팅한 후, 진공을 연결하고 각 웰을 0.5% H_3P0_4 200 μL로 세정했다. 막을 제거하고 1.0% H_3P0_4로 진탕기 상에서 4 x, 에탄올로 1회 세척했다. 상온에서 건조시킨 후 패커드 탑 카운트 96-웰 프레임 상에 놓고 10 μL/웰의 마이크로신트 (Microscint) TM (패커드)을 첨가하여 막을 세었다. 네가지 농도 (통상적으로 0.01, 0.1, 1 및 10 μM)에서 2번 측정한 각 화합물의 억제 백분율을 선형 회귀 분석하여, IC_{50} 수치를 계산했다. 단백질 키나제 활성 1 유닛은, 37℃에서 단백질 mg 당 1분에, [γ^{33}P]ATP로부터 1 nmole의 ^{33}P ATP가 기질 단백질로 전달되는 것으로 정의된다.

상기 언급된 질병 외에, 화학식 I의 화합물은 또한 비만 치료에 사용될 수 있으며, 허혈성 망막병증, 예를 들어 당뇨병성 망막병증 및 미숙아 망막증 (ROP)의 치료에도 적합하다. 상기 질병에 있어서 화학식 I의 화합물의 효과는, 당 분야에 공지된 시험관내 또는 생체내 시험으로 입증될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 또한 이식 혈관 질병, 예를 들어 동종 또는 이종 이식 혈관병, 예를 들어 장기, 조직 또는 세포의 이식, 예를 들어 심장, 폐, 복합 심장-폐, 간, 신장 또는 췌장 이식 (예를 들어, 췌장 섬 세포)에 있어서 이식 혈관 죽상경화증 또는 만성 이식 거부반응의 예방 또는 치료, 또는 정맥 이식 협착, 재협착 및(또는) 혈관 손상, 예를 들어 카테터 시술 또는 경피적 경혈관 확장술과 같은 혈관 스크래핑 시술, 레이저 치료 또는 혈관 내막 또는 내피의 견고함을 파괴하는 기타 침습성 시술에 따른 혈관 폐색의 예방 또는 치료에 유용하다.

이하 언급할 화학식 I의 화합물의 바람직한 군에서, 더욱 일반적인 정의를 더욱 구체적인 정의 또는 특히 바람직한 것으로 규정된 정의로 대체하기 위해 상기 일반적인 정의의 치환기 정의가 무리없이 사용될 수 있다.

바람직한 화합물은,

n이 0 내지 4이고,

R_1이 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2는 만일 n이 0이고 R_1이 수소이며 R_4가 벤질이고 X가 -O-라면, R_2 가 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 또는 히드록시로 치환된 저급 알킬이 아님을 조건으로, 히드록시, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 헤테로시클릭 라디칼, 또는 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임)이고,

R_3이 저급 알킬 또는 저급 알콕시이며, 여기서 만일 $n > 1$이면 R_3 치환기는 서로 독립적으로 선택될 수 있고,

R_4가 라디칼 R_7-$CR_8(R_9)$- (여기서, R_7은 저급 알킬 및 할로겐으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 피리딜 또는 페닐이며, R_8 및 R_9는 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 할로겐임)이고,

X가 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2가 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 헤테로시클릭 라디칼이거나, 또는 만일 Z가 존재한다면 또한 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임)이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

또한, 특히 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2는 만일 R_5가 저급 알킬이면 Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이고 만일 R_5가 일- 또는 이치환 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이면 Z는 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임을 조건으로, 치환된 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 헤테로시클릭 라디칼이거나, 또는 만일 Z가 존재한다면 또한 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임)이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2가 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노 또는 비치환 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 또는 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬, 일- 또는 이치환 아미노, 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이며, 만일 R_5가 저급 알킬이면 Z는 아미노-저급 알킬이고 만일 R_5가 헤테로시클릭 라디칼 또는 일- 또는 이치환 아미노이면 Z는 존재하지 않음)이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소, 비치환 또는 치환된 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2가 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 4 내지 8 고리 원소 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 가져서 하나 이상의 헤테로원자가 질소이며 저급 알킬에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 4 내지 8 고리 원소 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 가져서 하나 이상의 헤테로원자가 질소이며 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼이고, 상기 헤테로시클릭 라디칼 또는 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 및 할로겐으로 구성된 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 하나 이상의 라디칼로 치환된 저급 알킬이거나, 또는 만일 Z가 존재한다면 또한 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소, 황 또는 이미노이고 Z는 존재하지 않거나 저급 알킬 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 비치환 또는 치환된 저급 알킬, 비치환, 일- 또는 이치환 아미노 또는 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 니트로로 임의로 치환된 페닐임)이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-, -NH- 및 -S-로부터 선택되는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

특히 매우 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소이고,

R_2가 아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬 또는 페닐-피페라지닐-저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 저급 알킬-피페라지닐, 피페리딜-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 모르폴리닐-저급 알콕시 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시이고, Y는 산소 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 저급 알킬, 저급 알킬-페닐, 저급 알콕시-페닐, 니트로페닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노임)이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

더욱 특히 바람직한 화합물은 또한,

n이 0이고,

R_1이 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고,

R_2는 만일 R_1이 수소이면 R_2가 히드록시-저급 알킬, 카르복시 또는 저급 알콕시카르보닐이 아님을 조건으로, 히드록시-저급 알킬, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-저급 알킬, (테트라히드로피라닐-아미노)-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노카르보닐, N,N-디-저급 알킬아미노카르보닐, 구아니디노-저급 알킬, 저급 알킬-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 니트로-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 우레이도-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, [(히드록시-저급 알킬)-피롤리디닐]-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬, 페닐-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피롤리디닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-카

르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬 및 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

가장 바람직한 화합물은,

n이 0이고,

R_1이 수소이고,

R_2가 아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노카르보닐, N,N-디-저급 알킬아미노카르보닐, 구아니디노-저급 알킬, 저급 알킬-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 니트로-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 우레이도-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬, 페닐-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피롤리디닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬 및 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이고,

R_4가 벤질이고,

X가 -O-인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이다.

또한, R_2가 시클로부탄 고리의 3 위치에 존재하는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

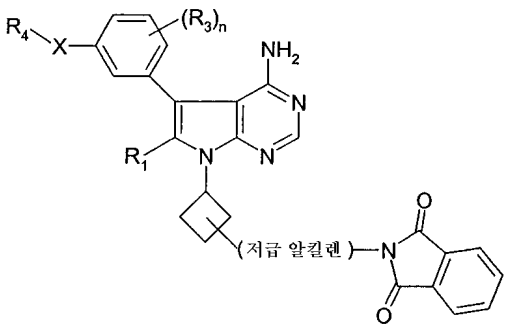
매우 특히 바람직한 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약학상 허용되는 염은, 하기 실시예에 기술한다.

또한, 상기 "포획 ELISA" 검정에서 300 nM 미만의 IC_{50} 수치, 가장 바람직하게는 100 nM 미만의 IC_{50} 수치를 갖는 화학식 I의 모든 화합물은 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물 또는 그의 염은, 과거 화학식 I의 화합물의 제조에 대해 기술되지는 않았지만 그 자체로 공지된 방법(WO 97/28161 참조)에 따라 제조되며, 특히

a) R_2가 아미노로 치환된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 II의 화합물을 히드라진과 반응시키고

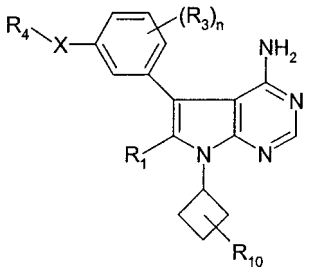
화학식 II



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

b) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 III의 화합물을 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노임)의 화합물과 반응시키고

화학식 III

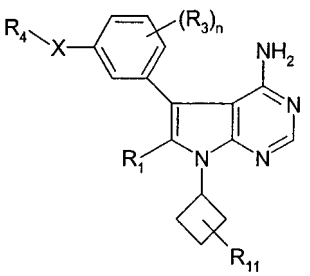


(여기서, R_{10}은 라디칼 HO-(C=O)-Z- (여기서, Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬임)이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

c) R_2가 일- 또는 이치환 아미노로 치환된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 일- 또는 이치환 아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 리튬 알루미늄 히드라이드와 반응시키고;

d) R_2가 일- 또는 이치환 아미노로, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하여 저급 알킬에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R_{17}-H (여기서, R_{17}은 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하고 R_{17}-H의 수소 원자에 질소 고리 원자로 결합된 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물과 반응시키고

화학식 IV



(여기서, R_{11}은 4-메틸페닐술포닐옥시로 치환된 저급 알킬이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

e) R_2가 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 상기 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 R_6-술포닐 할라이드와 반응시키고;

f) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 유리 또는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소이며, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 유리 또는 에테르화 히드록시임)의 화합물과 반응시키고;

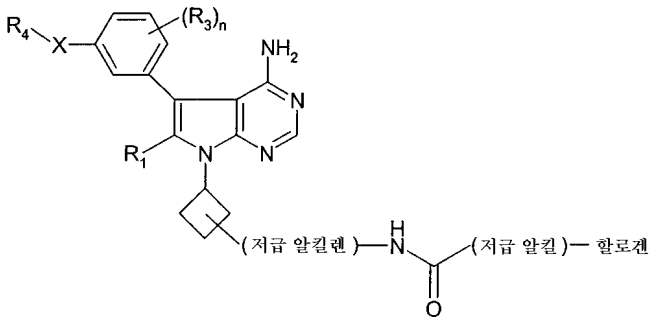
g) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 일치환 아미노이고, Y는 산소 또는 황이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 화학식 R_{12}-N=C=Y (여기서, Y는 산소 또는 황이고, 라디칼 R_{12}-NH-는 비치환 또는 일치환 아미노 R_5에 상응함)의 화합물과 반응시키고;

h) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함해서 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 이미다졸-1-일이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물과 반응시키고;

i) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬임)의 화합물과 반응시키고;

j) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함해서 저급 알킬에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알킬이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 V의 화합물을 화학식 R_{18}-H (여기서, R_{18}은 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하고 R_{18}-H의 수소 원자에 질소 고리 원자로 결합된 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물과 반응시키고

화학식 V

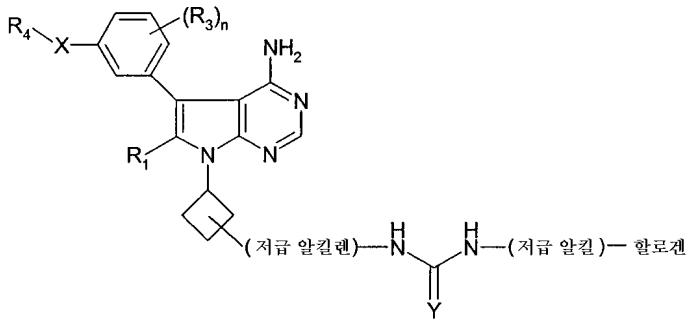


(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

k) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬아미노이고, 저급 알킬 잔기는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노로, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함해서 저급 알킬 잔기에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼로 치환되며, Y는 산소 또는 황이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조

하기 위해, 하기 화학식 VI의 화합물을 화학식 R_{13}-H (여기서, R_{13}은 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하고 R_{13}-H의 수소 원자에 질소 고리 원자로 결합된 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물과 반응시키고

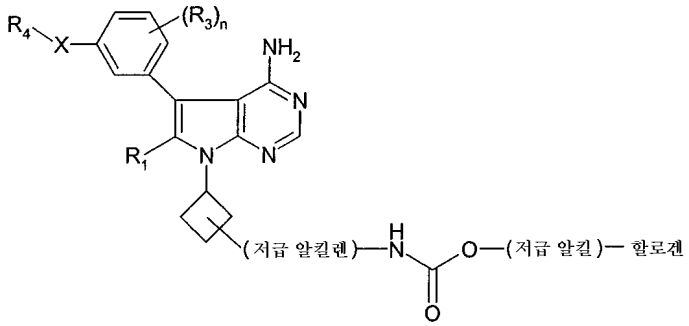
화학식 VI



(여기서, Y는 산소 또는 황이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

l) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노로, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함해서 저급 알콕시의 저급 알킬 잔기에 대한 헤테로시클릭 라디칼의 결합이 질소 고리 원자로 이루어지는 헤테로시클릭 라디칼로 치환된 저급 알콕시이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 VII의 화합물을 화학식 R_{14}-H (여기서, R_{14}는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하고 R_{14}-H의 수소 원자에 질소 고리 원자로 결합된 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물과 반응시키고

화학식 VII



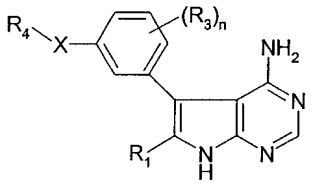
(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

m) R_1이 할로겐인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_1이 수소인 화학식 I의 화합물을 N-할로숙신이미드와 반응시키고;

n) R_1이 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_1이 할로겐인 화학식 I의 화합물을 테트라(저급 알킬)틴과 반응시키고;

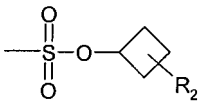
o) 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 X의 화합물과 반응시키고

화학식 IX



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음)

화학식 X

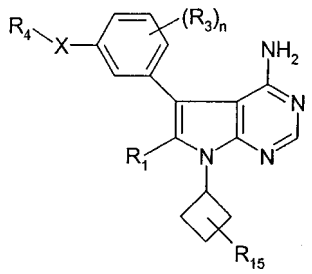


(여기서, R_2는 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

p) R_2가 1차 탄소 원자에 결합된 히드록시로 치환된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 C_1-C_6알킬임)인 화학식 I의 화합물을 리튬 알루미늄 히드라이드와 반응시키고;

q) R_2가 2차 또는 3차 탄소 원자에 결합된 히드록시로 치환된 저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 XI의 화합물을 화학식 C_1-C_6알킬-Mg-할라이드의 그리나드 시약 (Grignard reagent)과 반응시키고

화학식 XI



(여기서, R_{15}는 라디칼 R_{16}-(C=O)-Q-이고, 여기서 R_{16}은 수소 또는 C_1 -C_5알킬이며, Q는 존재하지 않거나 C_1-C_5알킬임);

방법 a) 내지 q)의 출발 화합물에 존재하고 반응에 관여하지 않을 관능기는, 필요하다면 보호된 형태로 존재하며 존재하는 보호기를 제거하고, 염-형성기가 존재하고 염 형태에서의 반응이 가능하다면 상기 출발 화합물은 또한 염 형태로 존재할 수 있고;

필요에 따라, 상기와 같이 수득한 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 다른 화합물로 전환하고(하거나), 화학식 I의 유리 화합물을 염으로 전환하고(하거나), 수득한 화학식 I의 화합물의 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환하고(하거나), 화학식 I의 이성질체 화합물의 혼합물을 개별 이성질체로 분리하여 제조된다.

별법의 설명:

방법 a)에 대해:

화학식 II의 화합물과 예를 들어 히드라진 일수화물 형태의 히드라진 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 특히 알코올, 예를 들어 에탄올과 같은 저급 알코올 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에, 바람직하게는 실온 (RT)에서 이루어진다. 히드라진은 과량, 바람직하게는 화학식 II의 화합물에 비해 약 15 당량으로 사용된다.

방법 b)에 대해:

화학식 III의 화합물과 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노임)의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 O-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜) -1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 디이소프로필에틸아민의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 바람직하게는 RT에서 일어난다.

방법 c)에 대해:

R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 일- 또는 이치환 아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물과 리튬 알루미늄 히드라이드와의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 무수 테트라히드로푸란 (THF) 중에서, 바람직하게는 0℃ 내지 RT의 온도에서, 가장 바람직하게는 반응 혼합물을 0℃에서 RT로 약 14시간 동안 천천히 가온하여 이루어진다.

방법 d)에 대해:

화학식 IV의 화합물과 화학식 R_{17}-H의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 RT에서 이루어진다. 만일 반응 온도에서 화학식 R_{17}-H의 화합물이 액체 상태이고 화학식 IV의 화합물이 거기에 가용성이라면, 추가의 용매는 필요없다.

방법 e)에 대해:

R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물과 R_6-술포닐 할라이드 (여기서, R_6는 상기 화학식 I에 대해 정의된 바와 같음) 간의 반응은, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에, 바람직하게는 약 0℃에서 이루어진다. R_6-술포닐 할라이드에서, 할라이드는 바람직하게는 클로라이드이다.

방법 f)에 대해:

R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물과 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 유리 또는 에테르화 히드록시이고, 할로겐은 바람직하게는 염소임)의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서, 바람직하게는 RT에서 이루어진다.

방법 g)에 대해:

R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물과 화학식 R_{12}-N=C=Y의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 바람직하게는 RT에서 이루어진다.

방법 h)에 대해:

R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 이미다졸-1-일이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물과 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 비치환, 일- 또는 이치환 아미노, 또는 하나 이상의 질소 고리 원자를 포함하는 헤테로시클릭 라디칼임)의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 트리에틸아민의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에, 바람직하게는 RT에서 이루어진다.

방법 i)에 대해:

R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물과 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 비치환 또는 치환된 저급 알킬이고, 할로겐은 바람직하게는 염소임)의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 바람직하게는 RT에서 이루어진다.

방법 j)에 대해:

화학식 V의 화합물과 화학식 R_{18}-H의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 특히 알코올, 예를 들어 에탄올과 같은 저급 알코올 중에서, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서 이루어진다. 화학식 V의 화합물에서, 할로겐은 바람직하게는 염소이다.

방법 k)에 대해:

화학식 VI의 화합물과 화학식 R_{13}-H의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 특히 알코올, 예를 들어 에탄올과 같은 저급 알코올 중에서, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서 이루어진다. 화학식 VI의 화합물에서, 할로겐은 바람직하게는 염소 또는 브롬이다.

방법 l)에 대해:

화학식 VII의 화합물과 화학식 R_{14}-H의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서 이루어진다. 화학식 VII의 화합물에서, 할로겐은 바람직하게는 브롬이다.

방법 m)에 대해:

R_1이 수소인 화학식 I의 화합물과 N-할로숙신이미드 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에서, 바람직하게는 어두운 곳에서 RT에서 이루어진다. N-할로숙신이미드는 바람직하게는 N-브로모숙신이미드이다.

방법 n)에 대해:

R_1이 할로겐인 화학식 I의 화합물과 테트라(저급 알킬)틴 간의 반응은, 바람직하게는 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에, 바람직하게는 약 100℃와 같은 고온에서 이루어진다.

방법 o)에 대해:

화학식 IX의 화합물과 화학식 X의 화합물 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 염기, 예를 들어 탄산칼륨의 존재하에, 18-크라운-6 에테르의 존재하에, 적절한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 바람직하게는 약 80℃와 같이 고온에서 이루어진다.

방법 p)에 대해:

R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 에테르화 히드록시이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 C_1-C_6알킬임)인 화학식 I의 화합물과 리튬 알루미늄히드라이드 간의 반응은, 바람직하게는 적절한 불활성 용매, 예를 들어 THF 중에서, 바람직하게는 약 0℃에서 이루어진다.

방법 q)에 대해:

화학식 XI의 화합물과 화학식 C_1-C_6알킬-Mg-할라이드의 그리나드 시약 간의 반응은, 당 분야에 공지된 조건하에, 예를 들어 RT에서 용매로서 디에틸 에테르를 사용하여 수행된다.

추가 방법 단계

필요에 따라 수행되는 추가 방법 단계에서, 반응에 관여해서는 안될 출발 화합물의 관능기는 비보호된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 예를 들어 하나 이상의 보호기로 보호될 수 있다. 그 다음, 보호기는 공지된 방법에 따라 전체적으로 또는 부분적으로 제거된다.

보호기 및 그의 도입 및 제거 방법은, 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, 및 "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974, 및 Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981]에 기술되어 있다. 보호기의 특징은 쉽게, 즉 원하지 않는 2차 반응, 예를 들어 가용매 분해, 환원, 광분해의 발생 없이, 또는 다르게는 생리학적 조건하에서 제거될 수 있다는 점이다.

하지만, 화학식 I의 최종 생성물은 또한, 화학식 I의 다른 최종 생성물의 제조를 위한 출발 물질에서 보호기로서 사용될 수 있는 치환기를 포함할 수 있다. 따라서, 다르게 나타내지 않으면 본 발명의 영역 내에서 화학식 I의 특정 목적의 최종 생성물의 구성원이 아닌 단지 쉽게 제거 가능한 기를 "보호기"로 나타낸다.

화학식 I의 화합물은 상응하는 N-산화물로 전환될 수 있다. 반응은 적절한 용매, 예를 들어 할로겐화 탄화수소, 통상적으로는 클로로포름 또는 디클로로메탄, 또는 저급 알칸카르복실산, 통상적으로는 아세트산 중에서, 바람직하게는 0℃ 내지 반응 혼합물의 비점의 온도에서, 특히 약 RT에서, 적절한 산화제, 바람직하게는 과산화물, 예를 들어 m-클로로퍼벤조산과 수행된다.

통상적인 방법 조건

본원에 기술한 모든 방법 단계들은, 공지된 반응 조건, 바람직하게는 특히 언급한 조건하에서, 용매 또는 희석제, 바람직하게는 사용된 시약에 불활성이고 시약을 용해시킬 수 있는 것의 부재 또는 통상적으로는 존재하에, 반응 및(또는) 반응물의 형태에 따라 촉매, 축합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환제, 통상적으로는 H^+ 형태의 양이온 교환제의 부재 또는 존재하에, 환산 온도, 표준 온도 또는 고온, 예를 들어 -100℃ 내지 약 190℃의 범위에서, 바람직하게는 약 -80℃ 내지 약 150℃, 예를 들어 -80 내지 -60℃, RT, -20 내지 40℃ 또는 사용된 용매의 비점에서, 대기압하 또는 밀폐 용기 내에서, 필요하다면 압력하에서, 및(또는) 불활성, 예를 들어 아르곤 또는 질소 분위기하에서 수행될 수 있다.

본 발명은 또한, 중간체로서 임의의 단계에서 수득 가능한 화합물로부터 출발하고 없어진 단계를 수행하거나, 또는 임의의 단계에서 반응을 중단시키거나, 또는 반응 조건하에서 출발 물질을 형성하거나, 또는 반응 유도체 또는 염 형태의 상기 출발 물질을 사용하거나, 또는 상기 반응 조건하에서 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한 화합물을 제조하고, 또한 상기 화합물 그대로를 처리하는 방법의 실시태양에 관한 것이다. 바람직한 실시태양에서, 상기한 화합물을 바람직한 것으로 유도하는 출발 물질로부터 시작한다.

바람직한 실시태양에서, 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-산화물)은 실시예에 정의된 방법 및 방법 단계에 따라 제조된다.

그의 염을 포함하는 화학식 I의 화합물 (또는 그의 N-산화물)은 수화물의 형태로도 수득할 수 있고, 또는 그의 결정은 예를 들어 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있다 (용매화물로서 존재함).

출발 물질

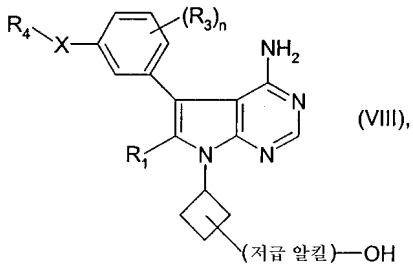
신규 출발 물질 및(또는) 중간체, 및 그의 제조 방법도 본 발명의 주제이다. 바람직한 실시태양에서 상기 출발 물질이 사용되며, 반응 조건은 바람직한 화합물이 얻어지도록 선택된다.

상기 기술한 방법 a) 내지 q)에서 사용된 출발 물질은, 공지된 방법 (WO 97/28161 참조)에 따라 제조될 수 있거나, 또는 시판되는 것으로 알려져 있으며, 특히 실시예에 기술한 방법으로 제조될 수 있다.

출발 물질의 제조에 있어서, 반응에 관여하지 않으면서 존재하는 관능기는 필요하다면 보호되어야 한다. 바람직한 보호기, 그의 도입 및 제거는 상기 또는 실시예에 기술되어 있다. 염-형성기가 존재하고 염에 의한 반응이 또한 가능함을 조건으로, 각각 출발 물질 및 과도 물질 대신에 그의 염도 반응에 사용될 수 있다. 상기 및 하기에서 출발 물질이라는 용어가 사용되는 경우, 적당하고 가능한한 그의 염도 항상 포함된다.

화학식 II의 화합물은 예를 들어, 트리페닐포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 건조 테트라히드로푸란 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에서, 바람직하게는 RT에서, 하기 화학식 VIII의 화합물을 프탈이미드와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 VIII



(VIII),

(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 화학식 I의 화합물에 정의된 바와 같음)

화학식 VIII의 화합물은 방법 p) 또는 q)에 따라 수득할 수 있다.

R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 일- 또는 이치환 아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물은, 방법 b)에 따라 수득할 수 있다.

화학식 IV의 화합물은 예를 들어, 화학식 VIII의 화합물을 p-톨루엔술포닐 할라이드, 바람직하게는 p-톨루엔술포닐 클로라이드와, 불활성 용매, 예를 들어 피리딘 중에서, 바람직하게는 -20℃에서 반응시켜 제조될 수 있다.

R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물은, 방법 a)에 따라 수득할 수 있다.

R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 이미다졸-1-일이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물은, 트리에틸아민의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 분위기하에서, 바람직하게는 RT에서, 예를 들어 R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 1,1-카르보닐디이미다졸과 반응시켜 수득할 수 있다.

화학식 V의 화합물은 트리에틸아민의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 바람직하게는 RT에서, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 할로겐-저급 알킬카르보닐 할라이드, 바람직하게는 클로로-저급 알킬카르보닐 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 VI의 화합물은 불활성 용매, 예를 들어 아세토니트릴 중에서, 바람직하게는 RT에서, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 화학식 할로겐-저급 알킬-N=C=Y (여기서, Y는 산소 또는 황이고, 할로겐은 바람직하게는 염소 또는 브롬임)의 화합물과 반응시켜 수득할 수 있다.

화학식 VII의 화합물은 트리에틸아민의 존재하에, 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서, 바람직하게는 RT에서, R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 할로겐-저급 알킬 할로겐 포르메이트, 바람직하게는 브로모-저급 알킬 클로로포르메이트와 반응시켜 제조할 수 있다.

나머지 출발 물질은 공지된 방법에 따라 제조될 수 있거나 시판되는 것으로 알려져 있거나, 또는 특히 실시예에 기술한 방법으로 제조될 수 있다.

제약 조성물, 방법, 용도 및 병용

본 발명은 또한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고, 도입부에 언급한 질병의 치료에 특히 사용될 수 있는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 생체내에서 화학식 I의 화합물 그 자체로 전환하는 화학식 I의 화합물의 전구 약물에 관한 것이다. 따라서, 임의로 화학식 I의 화합물로 언급한 경우 적절하고 적당하면 화학식 I의 화합물의 상응하는 전구 약물도 의미하는 것으로 이해된다.

온혈 동물, 특히 사람에 대한 장관내 투여, 예를 들어 코, 볼, 직장 또는 특히 경구 투여, 및 비경구 투여, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 조성물이 특히 바람직하다. 조성물은 단독으로, 또는 바람직하게는 제약학상 허용되는 담체와 함께 활성 성분을 포함한다. 활성 성분의 용량은 치료할 질병 및 종, 나이, 체중 및 개인의 조건, 개인적인 약동학적 데이터, 및 투여 방법에 따라 좌우된다.

본 발명은 또한, 사람 또는 동물체의 예방 또는 특히 치료 방법에 사용하기 위한 그 자체로서 또는 제약 조성물 형태의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 그의 (특히, 종양 치료를 위한 조성물 형태의) 제조 방법, 및 주로 종양성 질병, 특히 상기 언급된 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도 및 제조 방법에 관한 것이다.

필요에 따라, 상기 제약 조성물은 또한 활성 성분, 예를 들어 기타 화학 치료제를 포함할 수 있고(있거나), 공지된 치료 방법, 예를 들어 호르몬제의 투여 또는 방사능 치료와 병용되어 사용될 수 있다.

하나 이상의 제약학상 허용되는 담체와 함께 IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제를 위한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고, IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제에 반응하는 질병, 특히 종양성 질병을 앓는 온혈 동물, 특히 사람 또는 상업적으로 유용한 포유류에게 투여하기에 적합한 제약 조성물이 바람직하다.

활성 성분으로서 상기 질병에 대해 예방적으로 또는 특히 치료적으로 활성을 갖는 양의 신규 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하고, 상기 치료를 필요로 하는, 특히 상기 질병을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 사람 또는 상업적으로 유용한 포유류의 종양성 질병 및 기타 증식성 질병의 예방 또는 특히 치료적 조절을 위한 제약 조성물도 역시 바람직하다.

제약 조성물은 약 1% 내지 약 95%의 활성 성분을 포함하고, 바람직한 실시태양에서 약 20% 내지 약 90%의 활성 성분을 포함하는 1회량 투여 형태, 및 바람직한 실시태양에서 약 5% 내지 약 20%의 활성 성분을 포함하는 1회량 투여 형태가 아닌 형태를 포함한다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 코팅 및 코팅되지 않은 정제, 앰플, 바이알, 좌제 또는 캡슐이다. 예를 들어 약 0.05 g 내지 약 1.0 g의 활성 성분을 포함하는 캡슐이다.

본 발명의 제약 조성물은 공지된 방법 그 자체로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 방법으로 제조된다.

본 발명은 또한, 상기 언급한 병리학적 증상 중의 하나, 특히 IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제에 반응하는 질병, 특히 상응하는 종양성 질병의 치료 방법에 관한 것이다. 특히 제약 조성물의 형태로 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염은, 그 자체로 또는 제약 조성물의 형태로 예방적 또는 치료적으로, 바람직하게는 상기 질병에 대한 유효량으로, 상기 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예를 들어 사람에게 투여될 수 있다. 체중이 약 70 kg인 사람의 경우, 투여될 본 발명의 화합물의 1일 용량은 약 0.1 g 내지 약 5 g, 바람직하게는 약 0.5 g 내지 약 2 g이다.

본 발명은 또한, 특히 만일 상기 질병이 IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제에 반응한다면 상기 언급한 하나 이상의 질병, 바람직하게는 IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제에 반응하는 질병, 특히 종양성 질병의 치료 및 또한 예방적 조절을 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 특히, 바람직한 것으로 기술한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 (그 자체 또는 하나 이상의 제약학상 허용되는 담체와의 제약 조성물의 형태)의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한, 특히 만일 상기 질병이 IGF-IR 티로신 키나제 또는 IGF-IR-의존성 세포 증식의 억제에 반응한다면 상기 언급한 하나 이상의 질병, 특히 종양성 질병의 치료적 및 또한 예방적 조절에 있어서 제약 조성물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 특히, 바람직한 것으로 기술한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 I의 화합물은 또한, 바람직하게는 기타 항증식제와 함께 사용될 수 있다. 상기 항증식제는 아로마타제 억제제, 항에스트로겐, 토포이소머라제 I 억제제, 토포이소머라제 II 억제제, 마이크로튜불 활성화제, 알킬화제, 히스톤 디아세틸라제 억제제, 파네실 트랜스퍼라제 억제제, COX-2 억제제, MMP 억제제, mTOR 억제제, 항종양성 항대사제, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 또한 항-혈관형성 화합물, 고나도렐린 작용제, 항-안드로겐, 벤자미드, 비스포스포네이트 및 트라스트주마브를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

본원에 사용된 "아로마타제 억제제"라는 용어는, 에스트로겐 생성, 즉 기질 안드로스텐디온 및 테스토스테론의 각각 에스트론 및 에스트라디올로의 전환을 억제하는 화합물에 관한 것이다. 용어는 스테로이드, 특히 엑스메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 보로졸, 파드로졸, 아나스트로졸, 및 매우 특히 레트로졸을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 엑스메스탄은 예를 들어, 아로마신 (AROMASIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 포르메스탄은 예를 들어, 렌타론 (LENTARON)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 파드로졸은 예를 들어, 아페마 (AFEMA)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 아나스트로졸은 예를 들어, 아리미덱스 (ARIMIDEX)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 레트로졸은 예를 들어, 페마라 (FEMARA)™ 또는 페마르 (FEMAR)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 아미노글루테티미드는 예를 들어, 오리메텐 (ORIMETEN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

아로마타제 억제제인 항종양성 제제를 포함하는 본 발명의 조합은, 특히 호르몬 수용체 양성 유방 종양의 치료에 유용하다.

본원에 사용된 "항에스트로겐"이라는 용어는, 에스트로겐 수용체 수준에서 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 이 용어는 타목시펜, 풀베스트란트, 랄록시펜 및 랄록시펜 히드로클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 타목시펜은 예를 들어, 놀바덱스 (NOLVADEX)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 랄록시펜 히드로클로라이드는 예를 들어, 에비스타 (EVISTA)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 풀베스트란트는 US 4,659,516에 개시된 대로 제제화될 수 있거나, 또는 예를 들어 파슬로덱스 (FASLODEX)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용된 "토포이소머라제 I 억제제"라는 용어는, 토포테칸, 이리노테칸, 9-니트로캄프토테신 및 거대 분자 캄프토테신 결합 PNU-166148 (W099/17804에서의 화합물 A1)을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이리노테칸은 예를 들어, 캄프토사르 (CAMPTOSARTM)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 예를 들어, 히캄틴 (HYCAMTIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용된 "토포이소머라제 II 억제제"라는 용어는, 안트라사이클린 독소루비신 (리포좀성 제제, 예를 들어 카엘릭스 (CAELYX)™를 포함), 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미토잔트론 및 로소잔트론, 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 에토포시드는 예를 들어, 에토포포스 (ETOPOPHOS)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 테니포시드는 예를 들어, VM 26-브리스톨 (VM 26-BRISTOL)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 독소루비신은 예를 들어, 아드리블라스틴 (ADRIBLASTIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 에피루비신은 예를 들어, 파르모루비신 (FARMORUBICIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 이다루비신은 예를 들어, 자베도스 (ZAVEDOS)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 미토잔트론은 예를 들어, 노반트론 (NOVANTRON)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

"마이크로튜불 활성화제"라는 용어는, 탁산 파클리탁셀 및 도세탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코더몰리드 및 에포틸론, 예를 들어 에포틸론 B 및 D를 포함하지만 이에 한정되지는 않는 마이크로튜불 안정화 및 마이크로튜불 불안정화제에 관한 것이다. 도세탁셀은 예를 들어, 탁소테르 (TAXOTERE)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는 예를 들어, 빈블라스틴 알. 피. (VINBLASTIN R. P.)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는 예를 들어, 파르미스틴 (FARMISTIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 디스코더몰리드는 예를 들어, US 5,010,099에 개시된 대로 얻을 수 있다.

본원에 사용된 "알킬화제"라는 용어는, 시클로포스파미드, 이포스파미드 및 멜팔란을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 시클로포스파미드는 예를 들어, 시클로스틴 (CYCLOSTIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 이포스파미드는 예를 들어, 홀록산 (HOLOXAN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

"히스톤 디아세틸라제 억제제"라는 용어는, 히스톤 디아세틸라제를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

"파네실 트랜스퍼라제 억제제"라는 용어는, 파네실 트랜스퍼라제를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

"COX-2 억제제"라는 용어는, 시클로옥시게나제 타입 2 효소 (COX-2)를 억제하고 셀레콕시브 (세레브렉스(Celebrex)®) 및 로페콕시브 (비옥스(Vioxx)®)와 같이 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

"MMP 억제제"라는 용어는, 기질 금속 단백질 분해효소 (MMP)를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

"mTOR 억제제"라는 용어는, 포유류의 타겟 오브 라파마이신 (mTOR)을 억제하고 시롤리무스 (라파문(Rapamune)®), 에베롤리무스 ((세르티칸(Certican)®), CCI-779 및 ABT578과 같이 항증식 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다.

"항종양성 항대사제"라는 용어는, 5-플루오로우라실, 테가푸르, 카페시타빈, 클라드리빈, 시타라빈, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우리딘, 젬시타빈, 6-머캅토푸린, 히드록시우레아, 메토트렉세이트, 에다트렉세이트 및 상기 화합물의 염, 및 또한 ZD 1694 (랄티트렉세드(RALTITREXED)™), LY231514 (알림타(ALIMTA)™), LY264618 (로모트렉솔(LOMOTREXOL)™) 및 OGT719를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

본원에 사용된 "플라틴 화합물"이라는 용어는, 카르보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 카르보플라틴은 예를 들어, 카르보플라트 (CARBOPLAT)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은 예를 들어, 엘록사틴 (ELOXATIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

본원에 사용된 "단백질 키나제 활성을 감소시키는 화합물 및 또한 항-혈관형성 화합물"이라는 용어는, 예를 들어 혈관 상피 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF) 및 c-Src의 활성을 감소시키는 화합물, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 것과 다른 작용 기전을 갖는 항-혈관형성 화합물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

VEGF의 활성을 감소시키는 화합물은 특히 VEGF 수용체, 특히 VEGF 수용체의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 및 VEGF에 결합하는 화합물이고, WO 98/35958 (화학식 I의 화합물을 기술), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 EP 0 769 947에 총칭적으로 및 명확하게 기술된 단백질 및 모노클로날 항체 화합물; 문헌들 [M. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996, Z. Zhu et al in Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, 및 J. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999]에 기술된 화합물; WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기술된 화합물; M. S. 오레일리 등의 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328]에 기술된 안지오스타틴 (Angiostatin)™; M. S. 오레일리 등의 문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285]에 기술된 엔도스타틴 (Endostatin)™이고; EGF의 활성을 감소시키는 화합물은 특히 EGF 수용체, 특히 EGF 수용체의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 및 EGF에 결합하는 화합물이며, 특히 WO 97/02266 (화학식 IV의 화합물을 기술), EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및 특히, WO 96/33980에 총칭적으로 및 명확하게 기술된 화합물이고; c-Src의 활성을 감소시키는 화합물은, 하기 정의된 바와 같이 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, 및 W0 97/07131과 W0 97/08193에 개시된 것과 같은 SH2 상호작용 억제제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니고; c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물은 피롤로피리미딘 군, 특히 피롤로[2,3-d]피리미딘, 퓨린, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘 및 피리도피리미딘, 특히 피리도[2,3-d]피리미딘 구조 군에 속하는 화합물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 바람직하게 이 용어는 WO 96/10028, WO 97/28161, W0 97/32879 및 W0 97/49706에 개시된 화합물에 관한 것이고, 단백질 키나제 활성을 감소시키는 것과 다른 작용 기전을 갖는 항-혈관형성 화합물은, 예를 들어 탈리도마이드 (THALOMID), SU5416 및 셀레콕시브 (세레브렉스)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

본원에 사용된 "고나도렐린 작용제"라는 용어는, 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 고세렐린은 US 4,100,274에 개시되어 있고, 예를 들어 졸라덱스 (ZOLADEX)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어 US 5,843,901에 기술된 바와 같이 제제화될 수 있다.

본원에 사용된 "항-안드로겐"이라는 용어는, 비칼루타미드 (카소덱스(CASODEX)™)를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니고, 예를 들어 US 4,636,505에 개시된 바와 같이 제제화될 수 있다.

"벤자미드"라는 용어는, 항증식 성질을 갖는 벤자미드 및 그의 유도체에 관한 것이고, WO00/29382에 총칭적으로 및 명확하게 개시된 화합물, 바람직하게는 WO00/29382의 실시예 1에 개시된 화합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

본원에 사용된 "비스포스포네이트"라는 용어는, 에트리돈산, 클로드론산, 틸루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. "에트리돈산"은 예를 들어, 디드로넬 (DIDRONEL)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "클로드론산"은 예를 들어, 보네포스 (BONEFOS)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "틸루드론산"은 예를 들어, 스켈리드 (SKELID)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "파미드론산"은 예를 들어, 아레디아 (AREDIA)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "알렌드론산"은 예를 들어, 포사맥스 (FOSAMAX)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "이반드론산"은 예를 들어, 본드라나트 (BONDRANAT)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "리세드론산"은 예를 들어, 악토넬 (ACTONEL)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. "졸레드론산"은 예를 들어, 조메타 (ZOMETA)™라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

"트라스트주마브"는 예를 들어, 허셉틴 (HERCEPTIN)™이라는 상표명으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

AML의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물은 표준 백혈병 치료, 특히 AML의 치료에 사용되는 치료와 병용 사용될 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 파네실트랜스퍼라제 억제제 및(또는) AML의 치료에 사용되는 기타 약물, 예를 들어 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미토잔트론, 이다루비신 및 카르보플라티넘과 함께 투여될 수 있다.

코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 인지되는 활성 약제의 구조는, 표준 요약서 "머크 인덱스"의 현재 판 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허 (예를 들어, IMS 월드 퍼블리케이션)로부터 알 수 있다.

화학식 I의 화합물과 함께 사용될 수 있는 상기 화합물은, 상기 언급한 문헌처럼 당 분야에 개시된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 제한함이 없이 설명하기 위한 것이다.

온도는 섭씨로 측정했다. 다르게 나타내지 않으면 반응은 RT에서 일어난다.

분석 HPLC 조건:

그래드 1: MeCN/0.1% TFA 및 H_2O/0.1% TFA, 14분에 걸쳐 1:4에서 1:0까지, 1:0에서 5분의 선형 구배, 215 nm에서 검출, 유량 1.0 ml/분. 컬럼: 뉴클레오실 C18-컬럼 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å).

그래드 2: MeCN/0.09% TFA 및 H_2O/0.1% TFA, 7분에 걸쳐 1:49에서 1:0까지, 1:0에서 3분의 선형 구배, 215 nm에서 검출, 유량 2.0 ml/분. 컬럼: 뉴클레오실 C18-컬럼 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å).

쇼티: MeCN/0.1% TFA 및 H_2O/0.1% TFA, 5분에 걸쳐 1:4에서 1:0까지, 1:0에서 1분의 선형 구배, 215 nm에서 검출, 유량 1.0 ml/분. 컬럼: 뉴클레오실 C18-컬럼 (70 x 4 mm, 3 μm, 100 Å).

그래드 25: 25분에 걸친 MeCN/0.1% TFA 및 H_2O/0.1% TFA 1:1의 등용매, 215 nm에서 검출, 유량 1.0 ml/분. 컬럼: 뉴클레오실 C18-컬럼 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å).

사용된 축약형 및 약칭은 다음과 같은 정의를 갖는다:

aqu. 수성

ES-MS 전자 분무-질량 분광법

h 시간

Me 메틸

min 분

mp 융점

RT 실온

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로푸란 (Na/벤조페논 상에서 증류)

t_R 체류 시간

v 부피

실시예 1: 100 ml의 건조 에탄올 중의 3.84 g (7.25 mmol)의 시스-2-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소인돌-1,3-디온의 용액에, 3.75 g (3.64 ml; 74.96 mmol)의 히드라진 일수화물을 RT에서 아르곤하에 적가했다. 출발 물질 대부분이 아직 용해되지 않은 2 h 후, 1.6 ml의 히드라진 일수화물을 거기에 첨가했다 (총량: 14.8 당량). 반응은 20 h 후에 완료했다. 무색 침전물을 여과하고 에탄올로 세척했다. 여과액을 건조 상태로 증발시키고, 조화합물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:수성 농축 암모니아 = 90:10:1), 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 7.47 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 400; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.31/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.12/s (1H); 7.05-7.08/2 피크 (2H); 6.99/m (1H); 5.17/m (1H); 5.14/s (2H); 5.04/브로드 s (2H); 2.87/d (2H); 2.75-2.65/m (2H); 2.2-2.1/m (2H); 1.55/브로드 s (2H).

단계 1.1: 70 ml의 건조 THF 중의, WO 97/28161의 실시예 47 (b)에서 기술한 바와 같이 제조한, 3.5 g (8.74 mmol)의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올의 용액에, 2.75 g (10.5 mmol)의 트리페닐포스핀 및 1.54 g (10.5 mmol)의 프탈이미드를 아르곤하에서 첨가하고; 1.9 g (1.71 ml; 10.5 mmol)의 디에틸 아조디카르복실레이트 (96%)를 거기에 적가했다. RT에서 16 h 동안 교반한 후 용액을 건조 상태로 농축하고, 조화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트), 시스-2-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소인돌-1,3-디온을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 11.96 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 529.9.

실시예 2: 100 ml의 건조 에탄올 중의 4.15 g (7.83 mmol)의 트랜스-2-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소인돌-1,3-디온의 용액에, 5.87 g (5.7 ml; 117.5 mmol)의 히드라진 일수화물을 RT에서 아르곤하에 적가했다. 20 min 후 모든 출발 물질이 용해되었고, 반응은 RT에서 20 h의 교반 후에 완료되었다. 무색 침전물을 여과하여 에탄올로 세척했다. 여과액을 건조 상태로 증발시키고 조화합물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올:$NH_4$0H aqu. = 90:10:1), 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤

질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 7.50 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 400; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8.30/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.20/s (1H); 7.05-7.15/2 피크 (2H); 6.99/m (1H); 5.41/m (1H); 5.14/s (2H); 5.04/브로드 s (2H); 2.98/d (2H); 2.54-2.69/m (2H); 2.35-2.54/m (3H); 1.73/브로드 s (2H).

단계 2.1: 100 ml의 건조 THF 중의, WO 97/28161의 실시예 47 (b)에서 기술한 바와 같이 제조한 5 g (12.48 mmol)의 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올의 용액에, 4.91 g (18.72 mmol)의 트리페닐포스핀 및 2.75 g (18.7 mmol)의 프탈이미드를 아르곤하에서 첨가하고; 3.36 g (3.02 ml; 18.7 mmol)의 디에틸 아조디카르복실레이트 (96%)를 거기에 적가했다. 반응 혼합물을 RT에서 27 h 동안 교반했다. 반응 혼합물을 건조 상태로 농축하고 조화합물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트), 트랜스-2-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소인돌-1,3-디온을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 12.12 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 529.9.

실시예 3: 2 ml의 N,N-디메틸포름아미드 중의 45 mg (0.11 mmol)의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 용액에, 36 mg (0.12 mmol)의 O-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 39 ㎕ (0.23 mmol)의 디이소프로필에틸아민을 첨가했다. 5.6 M의 디메틸아민 용액 40 ㎕을 거기에 첨가했다. 용액을 RT에서 15 min 동안 교반한 후, 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하여 워크업을 수행했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공하에서 농축하여, 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 디메틸아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.81 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

단계 3.1: 시스/트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 혼합물을, WO 97/28161의 실시예 47 (a)에서 기술한 바와 같이 제조했다. 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르를 실리카겔 상에서 시스/트랜스 혼합물로부터 크로마토그래피로 단리했다 (t-부틸-메틸-에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1). 분석 HPLC: t_R = 10.59 min (그래드 1); ES-MS m/e_o = 429.

단계 3.2: 0.1 g (0.23 mmol)의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르를, 1.8 ml의 THF/1 M LiOH (1:1, v/v)에 용해했다. RT에서 15 min 동안 교반한 후, 용액의 pH를 2 N HCl로 pH = 6으로 맞추었고, 현탁액을 여과하여 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.61 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 415.0.

실시예 4: 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르로부터 출발하여, 실시예 3에 기술한 바와 같이 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 디메틸아미드를 얻었고 [분석 HPLC: t_R = 10.71 min (그래드 1); ES-MS m/e_o = 429], 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 (t-부틸-메틸-에테르: 에틸 아세테이트 = 1:1) 시스/트랜스 혼합물로부터 분리했다 (WO 97/28161의 실시예 47 (a)). 분석 HPLC: t_R = 6.90 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

실시예 5: 에탄올 중의 8.03 M 메틸아민 용액을 사용하여, 실시예 3에 기술된 바와 같이 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일] -시클로부탄카르복실산 메틸아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R= 6.55 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 428.1.

실시예 6: 에탄올 중의 8.03 M의 메틸아민 용액을 사용하여, 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산으로부터 출발하여, 실시예 3에 기술된 바와 같이 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.60 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 428.1.

실시예 7: 2 ml의 무수 THF 중의 42 mg (0.095 mmol)의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 디메틸아미드의 용액을, 2 ml의 무수 THF에 현탁시킨 10 mg의 리튬 알루미늄 히드라이드에 0℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 밤새 RT로 천천히 가온했다. 워크업을 위해 반응 혼합물을 0℃로 냉각한 다

음, 물 및 15% NaOH 용액을 연속하여 첨가했다. 용액을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 진공하에서 농축하고, 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-디메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 5.98 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 428.1.

실시예 8: 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 디메틸아미드로 출발하여, 실시예 7에 기술한 바와 같이 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-디메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3 -d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.00 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 428.1.

실시예 9: 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸아미드로 출발하여, 실시예 7에 기술한 바와 같이 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.96 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 414.1.

실시예 10: 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘 -7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸아미드로 출발하여, 실시예 7에 기술한 바와 같이 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.95 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 414.1.

실시예 11: 5 ml의 아세토니트릴 중의 110 mg (0.275 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 72 mg (0.230 mmol)의 N,N'-비스-tert-부톡시카르보닐-1-구아닐피라졸 (어드밴스드 켐테크 유럽(Advanced ChemTech Europe), 벨기에 마셀렌)을 첨가했다. RT에서 16 h 후, 혼합물을 50 ml의 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 버리고, 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시켜 건조 상태로 증발시켰다. 잔류물을 5 ml의 포름산에 용해하고, 용액을 RT에서 1 h 동안 교반했다. 조혼합물을 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-구아니딘을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.12 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

실시예 12: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 11에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-구아니딘을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.07 min (그래드 2); ES-MS: m/e = 442.0.

실시예 13: 2 ml의 건조 디클로로메탄 중의 50 mg (0.125 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 10 ㎕ (0.131 mmol)의 메탄술포클로라이드 및 44 ㎕ (0.313 mmol)의 트리에틸아민을 0℃에서 아르곤하에 첨가했다. 20 h 후, 물과 디클로로메탄 사이에서 분배하여 워크업을 실행했다. 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:메탄올 = 9:1), 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-메탄술폰아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 9.66 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 478.0.

실시예 14: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-메탄술폰아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.84 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 478.0.

실시예 15: p-메톡시페닐술포클로라이드를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일] -시클로부틸메틸}-4-메톡시-벤젠술폰아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 11.1 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 569.9.

실시예 16: p-톨루엔술포클로라이드를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-4-메틸-벤젠술폰아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 11.44 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 554.

실시예 17: p-니트로페닐술포클로라이드를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일] -시클로부틸메틸}-4-니트로-벤젠술폰아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 11.25 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 584.9.

실시예 18: 2-프로판술포클로라이드를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 프로판-2-술폰산 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R =11.14 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 505.9.

실시예 19: 에탄술포클로라이드를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 에탄술폰산 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일] -시클로부틸메틸}-아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 10.77 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 492.0.

실시예 20: 디메틸술파모일 클로라이드 (플루카(Fluka), 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-N,N-디메틸-술파미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.18 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 506.9.

실시예 21: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 디메틸술파모일 클로라이드 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 13에 기술한 바와 같이 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-N,N-디메틸-술파미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.15 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 506.9.

실시예 22: 2 ml의 건조 디클로로메탄 중의 50 mg (0.125 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 12 ㎕ (0.150 mmol)의 메틸 클로로포르메이트 (플루카, 스위스, 부흐) 및 21 ㎕ (0.150 mmol)의 트리에틸아민을 RT에서 첨가했다. RT에서 2 h 동안 교반한 후, 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하여 워크업을 실행했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공하에서 농축하여, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 메틸 에스테르를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 7.08 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 458.0.

실시예 23: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 22에 기술한 바와 같이 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 메틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.03 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 458.0.

실시예 24: 2-메톡시에틸 클로로포르메이트 (TCI 아메리카, 미국 오레곤주, 포틀랜드)를 사용하여, 실시예 22에 기술한 바와 같이 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-메톡시-에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.04 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 502.0.

실시예 25: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 2-메톡시에틸 클로로포르메이트 (TCI 아메리카, 미국 오레곤주, 포틀랜드)를 사용하여, 실시예 22에 기술한 바와 같이 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-메톡시-에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.02 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 502.0.

실시예 26: 4 ml의 건조 아세토니트릴 중의 50 mg (0.125 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 16 ㎕ (0.2 mmol)의 에틸 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 RT에서 첨가했다. RT에서 16 h 동안 교반한 후, 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하여 워크업을 실행했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켜, 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-에틸-우레아를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.77 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 471.1.

실시예 27: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-에틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.71 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 471.0.

실시예 28: n-프로필 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-프로필-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.39 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 485.0.

실시예 29: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 n-프로필 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-프로필-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.33 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 484.9.

실시예 30: 2-프로필이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2 ,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-이소프로필-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.28 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 485.0.

실시예 31: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 2-프로필이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐) -피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-이소프로필-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.37 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 484.9.

실시예 32: n-부틸 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-부틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.53 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 499.0.

실시예 33: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 n-부틸 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-부틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.54 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 499.0.

실시예 34: tert-부틸 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-tert-부틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.60 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 499.0.

실시예 35: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 tert-부틸 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-tert-부틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.61 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 499. 0.

실시예 36: 벤질 이소시아네이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3 -d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-벤질-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.88 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 532.9.

실시예 37: 3-메틸벤질 이소시아네이트 (알드리치(Aldrich), 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-메틸-벤질)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.50 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 546.9.

실시예 38: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 3-메틸벤질 이소시아네이트 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-메틸-벤질)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.45 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 546.9.

실시예 39: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 4-메톡시벤질 이소시아네이트 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 26에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-(4-메톡시-벤질)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.21 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 562.9.

실시예 40: 5 ml의 에탄올 중의, 2-브로모에틸 이소시아네이트 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 26에 기술한 바와 같이 제조한, 41 mg (0.075 mmol)의 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-브로모-에틸)-우레아의 용액에, 33 ㎕ (0.375 mmol)의 모르폴린을 첨가했다. 혼합물을 3 h 동안 환류하고, 조혼합물을 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일] -시클로부틸메틸}-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레아를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.12 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 555. 9.

실시예 41: 출발 물질로서 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시 -페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.04 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 555.9.

실시예 42: 디메틸아민 (에탄올 중의 5.6 M 용액; 플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-디메틸아미노-에틸)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.08 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 514.0.

실시예 43: 출발 물질로서 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시 -페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 디메틸아민 (에탄올 중의 5.6 M 용액; 플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-(2-디메틸아미노-에틸)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.98 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 514.0.

실시예 44: 3-클로로프로필 이소시아네이트 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-모르폴린-4-일-프로필)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.12 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 569.9.

실시예 45: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 3-클로로프로필 이소시아네이트를 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-모르폴린-4-일-프로필)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.93 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 570.0.

실시예 46: 3-클로로프로필 이소시아네이트 및 디메틸아민을 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3 -d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-(3-디메틸아미노-프로필)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.09 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 528.0.

실시예 47: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민, 3-클로로프로필 이소시아네이트 및 디메틸아민을 사용하여, 실시예 40에 기술한 바와 같이 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-디메틸아미노-프로필)-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.95 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 528.0.

실시예 48: 5 ml의 메탄올 중의 50 mg (0.125 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 45 mg (0.561 mmol)의 시안산 칼륨 (알드리치, 스위스, 부흐)를 첨가했다. 혼합물을 1주일 동안 환류했다. 건조 상태로 농축한 후 잔류물을 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 (디클로로메탄:메탄올 = 9:1), 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-우레아를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.43 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 443.0.

실시예 49: 시스-7-(3-아미노메틸시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 48에 기술한 바와 같이 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.37 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.9.

실시예 50: 2 ml의 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 50 mg (0.125 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 13 ㎕ (0.138 mmol)의 아세트산 무수물 (플루카, 스위스, 부흐)을 첨가했다. RT에서 1 h 동안 교반한 후, 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하여 워크업을 실행했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켜, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.65 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

실시예 51: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 사용하여, 실시예 50에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-아세트아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.59 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 442.0.

실시예 52: 이소부티릴 클로라이드 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 50에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3 -d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소부티르아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.00 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 470.0.

실시예 53: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 이소부티릴 클로라이드 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 50에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소부티르아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.95 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 470.0.

실시예 54: 피발로일 클로라이드 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 50에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-2,2-디메틸-프로피온아미를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.30 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 484.0.

실시예 55: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 피발로일 클로라이드 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여, 실시예 50에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.25 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 484.0.

실시예 56: 5 ml의 에탄올 중의 48 mg (0.1 mmol)의 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-클로로-아세트아미드 및 25 ㎕ (0.3 mmol)의 피페리딘을, 2 h 동안 환류했다. 조혼합물을 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.17 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 525.0.

단계 56.1: 10 ml의 아세토니트릴 중의 210 mg (0.53 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 현탁액에, 49 ㎕ (0.61 mmol)의 클로로-아세틸 클로라이드 (플루카, 스

위스, 부흐) 및 85 ㎕ (0.61 mmol)의 트리에틸아민을 첨가했다. 용액을 RT에서 5 h 동안 교반했다. 조혼합물을 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-클로로-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.94 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 476.0.

실시예 57: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민으로 출발하여, 실시예 56에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.14 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 525.0.

실시예 58: 모르폴린을 사용하여 실시예 56에 기술한 바와 같이, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.03 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 526.9.

실시예 59: 모르폴린을 사용하고 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민으로 출발하여, 실시예 56에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 5.98 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 527.0.

실시예 60: 1-메틸-피페라진을 사용하여, 실시예 56에 기술한 바와 같이 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 5.87 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 539.9.

실시예 61: 1-메틸-피페라진을 사용하고 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민으로 출발하여, 실시예 56에 기술한 바와 같이 시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 5.83 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 539.9.

실시예 62: 1 ml의 모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐) 중의 50 mg (0.09 mmol)의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르의 용액을, RT에서 72 h 동안 교반했다. 용매를 건조 상태로 증발시키고 잔류물을 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:메탄올:$NH_40H_{aqu.}$ = 95:5:1), 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 9.29 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 470.0.

단계 62.1: WO 97/28161의 실시예 47 (b)에 기술된 방법으로 제조한 200 mg (0.49 mmol)의 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올을 2 ml의 피리딘에 용해하고, 용액을 -20℃로 냉각했다. 153 mg (0.8 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 이 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 -20℃의 냉동기에 밤새 방치했다. 그 다음, 10 ml의 얼음-냉각된 물을 첨가하고, 혼합물을 차가운 디클로로메탄으로 추출했다. 수성상을 버리고, 유기상을 차가운 물/2 N H_2SO_4 및 물로 세척했다. 유기층을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 건조 상태로 증발시켜, 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르를 얻었고, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용했다. 분석 HPLC: t_R = 13.09 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 554.9.

실시예 63: 피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여, 실시예 62에 기술한 바와 같이 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피페리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.93 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 468.0.

실시예 64: 피롤리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.59 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 454.0.

실시예 65: 1-메틸 피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.68 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 483.3.

실시예 66: 1 ml의 N,N-디메틸포름아미드 중의 50 mg (0.09 mmol)의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 34 mg (0.225 mmol)의 아다만탄-1-일아민 (플루카, 스위스, 부흐)을, RT에서 18 h 동안, 그리고 60℃에서 24 h 동안 교반했다. 추가의 아다만탄-1-일아민을 첨가하고 (34 mg) 120℃에서 24 h 동안 교반을 지속했다. 용매를 건조 상태로 증발시키고 잔류물을 플래쉬-크로마토그래피로 정제하여 (에틸 아세테이트:메탄올:$NH_40H_{aqu.}$ = 95:5:1), 트랜스-7-[3-(아다만탄-1-일아미노메틸)-시클로부틸]-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 11.14 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 533.9.

실시예 67: 4-히드록시피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.52 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 484.2.

실시예 68: 헥사메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-7-(3-아제판-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐) -7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.49 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 482.3.

실시예 69: 2,5-디메틸피롤리딘 (시스/트랜스) (브룬스위크 케미(Brunswig Chemie), 스위스 바젤)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.38 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 482.2.

실시예 70: 트리메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.89 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 440.2.

실시예 71: R,S-니페코타미드 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-피페리딘-3-카르복실산 아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.52 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 511.0.

실시예 72: 1-(2-피리딜)-피페라진 (알드리치, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.15 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 546.2.

실시예 73: 티오모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-티오모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.26 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 486.2.

실시예 74: 시스/트랜스-2,6-디메틸모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.39 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.2.

실시예 75: L-프롤린아미드 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-(S)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3 -d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-카르복실산 아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.56 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 497.2.

실시예 76: 출발 물질로서 WO 97/28161의 실시예 47 (b)에 기술된 바와 같이 제조한 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 및 헥사메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여, 실시예 62에 기술한 바와 같이 시스-7-(3-아제판-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐) -7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.51 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 482.2.

실시예 77: 4-히드록시피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.36 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 484.2.

실시예 78: 1-에톡시카르보닐피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-4-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2, 3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.23 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 541.2.

실시예 79: 1-페닐피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-페닐-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 10.24 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 545.1.

실시예 80: 1-메틸피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.87 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 483.2.

실시예 81: 티오모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-티오모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.08 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 486.1.

실시예 82: 시스/트랜스-2,6-디메틸모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2, 6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.27 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.2.

실시예 83: L-프롤린아미드 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-(R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-카르복실산 아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.53 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 497.1.

실시예 84: L,D-니페코타미드 (알드리치, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-3-카르복실산 아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.46 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 511.2.

실시예 85: 당 분야에 공지된 방법 (M. Bodanszky in Principles of Peptide Synthesis, Akad.-Verlag, 1984)에 따라, 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 에톡시-아세트산 (플루카, 스위스, 부흐)으로부터 출발하여, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-에톡시-아세트아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.07 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 486.2.

실시예 86: 당 분야에 공지된 방법 (M. Bodanszky in Principles of Peptide Synthesis, Akad.-Verlag, 1984)에 따라, 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 2-(2-메톡시에톡시)-아세트산 (플루카, 스위스, 부흐)으로부터 출발하여, 트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-(2-메톡시-에톡시)-아세트아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.91 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 516.2.

실시예 87: 메틸 이소시아네이트 (켐서비스 인크, 웨스트체스터, 펜실바니아주, 미국)로 출발하여 실시예 26에 기술한 바와 같이, 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-메틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.55 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 457.0.

실시예 88: 시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 및 메틸 이소시아네이트 (켐서비스 인크, 웨스트체스터, 펜실바니아주, 미국)로 출발하여 실시예 26에 기술한 바와 같이, 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-3-메틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.49 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 456.9.

실시예 89: 5 ml의 아세토니트릴 중의 0.2 g (0.5 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 현탁액에, 아르곤하에 108 mg (0.65 mmol)의 1,1-카르보닐디이미다졸 (플루카, 스위스, 부흐) 및 628 ㎕ (4.5 mmol)의 트리에틸아민을 첨가했다. 반응 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반하고, 414 ㎕ (5.0 mmol)의 피롤리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 거기에 첨가했다. RT에서 2.5 h 동안 교반한 후 반응 혼합물을 농축하고, 조화합물을 역상 중압 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-피롤리딘-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 7.02 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 497.2.

실시예 90: 피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 89에 기술한 바와 같이, 트랜스-피페리딘-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.30 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 511.2.

실시예 91: 모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 89에 기술한 바와 같이, 트랜스-모르폴린-4-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.72 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 513.2.

실시예 92: 디메틸아민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 89에 기술한 바와 같이, 트랜스-3-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘 -7-일]시클로부틸메틸}-1,1-디메틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.82 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 471.3.

실시예 93: 1-메틸피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 89에 기술한 바와 같이, 트랜스-4-메틸-피페라진-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.01 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 526.2.

실시예 94: 디에틸아민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 89에 기술한 바와 같이, 트랜스-3-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘 -7-일]시클로부틸메틸}-1,1-디에틸-우레아를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.22 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 499.2.

실시예 95: 5 ml의 디클로로메탄 중의 0.2 g (0.5 mmol)의 트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민의 용액에, 55.4 ㎕ (0.5 mmol)의 2-브로모에틸 클로로포르메이트 (플루카, 스위스, 부흐) 및 70 ㎕ (0.5 mmol)의 트리에틸아민을 첨가했다. RT에서 2 h 동안 교반한 후, 용액을 건조 상태로 농축했다. 조화합물을 5 ml의 아세토니트릴에 용해하고, 260 ㎕ (2.5 mmol)의 디에틸아민 (플루카, 스위스, 부흐)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 h 동안 환류한 다음 농축한 후 조화합물을 중압 액체 크로마토그래피로 정제하여, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-디에틸아미노-에틸 에스테르를 얻었다. 분석 HPLC: t_R = 6.27 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 543.3.

실시예 96: 모르폴린 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 95에 기술한 바와 같이, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.18 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 557.2.

실시예 97: 1-메틸피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 95에 기술한 바와 같이, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-카르밤산 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 5.88 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 570.2.

실시예 98: 디메틸아민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 95에 기술한 바와 같이, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-디메틸아미노-에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 6.14 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 515.2.

실시예 99: 에틸 클로로포르메이트 (플루카, 스위스, 부흐)를 사용하여 실시예 22에 기술한 바와 같이, 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-카르밤산 에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 7.32 min (그래드 2); ES-MS: m/e_o = 472.2.

실시예 100: 1-에톡시카르보닐피페라진 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 62에 기술한 바와 같이, 트랜스-4-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸메틸}-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르를 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.25 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 541.2.

실시예 101: 피롤리딘 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.01 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 454.2.

실시예 102: 트리메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)을 사용하여 실시예 76에 기술한 바와 같이, 시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐) -7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.80 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 440.2.

실시예 103: 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸에스테르

275 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중의 11 g (25.67 mmol)의 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 (실시예 4 참조)에, 5.18 g (28.24 mmol)의 N-브로모숙신이미드를 소분량 첨가했다. 이 용액을 어두운 곳에서 RT에서 아르곤하에 17 h 동안 교반했다. 그 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제했다 (용매:헥산-에틸 아세테이트 3:1). 아세토니트릴로부터 결정화하여 더 정제했다. 분석 HPLC: t_R = 3.61 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 506.9 및 508.9; mp: 124-125℃; NMR (DMSO-d6): 8.18/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.09/"d" (1H); 7.04/s (1H); 6.98/"d"(1H); 5.38/m (1H); 5.13/s (2H); 3.69/s (3H); 3.50/m (2H); 3.29/m (1H); 2.62/m (2H).

실시예 104: 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르

밀봉된 튜브에서, 실시예 103의 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸에스테르 4.68 g (9.02 mmol), 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 2.08 g (1.8 mmol) 및 틴 테트라메틸 (플루카, 스위스, 부흐) 5.3 ml (38.05 mmol)을 아르곤하에서 20 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중에서 100-105℃의 배스 온도에서 30 h 동안 가열했다. 반응 혼합물을 히플로 (hyflo, 히플로 슈퍼 셀®; 플루카, 스위스, 부흐) 상에서 여과하고, 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드로 완전히 세척했다. 진한 여과액을 60℃에서 건조 상태로 증발시키고, 잔류 물질을 뜨거운 에틸 아세테이트에 용해하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피했다 (헥산-에틸 아세테이트 25:75). 황색 결정으로서 표제 화합물을 수득했다. 분석 HPLC: t_R = 3.54 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 443; NMR (DMSO-d6): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 6.99/"d" (1 H); 6.90/s (1H); 6.85/"d"(1H); 5.09/s (2H); 5.06/m (1H); 3.64/s (3H); 3.2-3.5/2xm (3H); 2.59/m (2H); 2.18/s (3H).

실시예 105: 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올

35 ml의 건조 THF 중의 실시예 104의 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 2.94 g (6.64 mmol)을, 30 ml 건조 THF 중의 0.281 g (7.17 mmol)의 리튬 알루미늄히드라이드의 얼음 냉각한 용액에 45 min 동안 첨가했다. 반응 혼합물을 0℃에서 추가로 20 h 동안 교반했다. 물을 혼합물에 천천히 첨가하고 (20 min에 0.914 ml; T≤4℃), 4 N의 NaOH 0.11 ml을 첨가했다. 침전물을 여과하고, 필터 상의 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물로 세척했다. 여과액을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피로 정제했다 (용매:에틸 아세테이트-MeOH 95:5). 폼으로서 표제 화합물을 수득했다. 분석 HPLC: t_R = 3.06 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 415; NMR (DMSO-d6): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.25/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.04/m (1H); 4.69/t (OH); 3.57/t (2H); 3.15-3.25/m (2H); 2.4-2.5/m (1H); 2.23/s (3H); 2.15-2.25/m (2H).

실시예 106: 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르

실시예 105의 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 2.57 g (6.17 mmol)을, 50 ml의 건조 피리딘에 용해했다. 용액을 약 -25℃로 냉각하고, 2.04 g (10.5 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 4 부분으로 나누어 첨가했다. -20℃에서 3 h 동안 및 0-5℃에서 24 h 동안 교반한 후, 추가의 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.36 g; 1.85 mmol)를 첨가하고 추가로 19 h 동안 교반을 지속했다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기상을 물과 염수로 세척했다. 유기 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카겔 상에서 여과시켜 정제했다 (에틸 아세테이트-헥산 3:1). 화합물을 RT에서 및 고진공하에서 18 h 동안 건조시켰다. 분석 HPLC: t_R = 4.12 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 569.2; NMR (DMSO-d6): 8.09/s (1H), 7.84/d (2H); 7.25-7.6/여러 m's (8H), 7.06/"d" (1 H); 6.93/s (1H); 6.88/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.00/m (1H); 4.26/d (2H); 3.15-3.35/m (2H); 2.69/m (1H); 2.42/s (3H); 2.17/s (3H); 2.42/s (3H); 2.05-2.20/m (2H).

실시예 107: 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

3.6 ml의 피롤리딘 중의 실시예 106의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 0.335 g (0.589 mmol)을, RT에서 3.5 h 동안 교반했다 (박층 크로마토그래피 및 HPLC 대조군). 과량의 시약을 로타밥 상에서 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제했다 (용매: 에틸 아세테이트-MeOH-수성 NH_3(33%) 95:5:1). 화합물을 디에틸 에테르로부터 결정화했다. 분석 HPLC: t_R = 9.09 min (그래드 1); mp: 136-140℃; ES-MS: m/e_o = 468.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 2.22/s (3H).

실시예 108: 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

0.35 g (0.615 mmol)의 트랜스 톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 3.5 ml (31.2 mmol)의 1-메틸 피페라진으로부터 실시예 107과 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (RT; 반응 시간 24 h). 분석 HPLC: t_R = 2.32 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 497.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.01/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.07/m (1H); 2.22/s (3H); 2.13/s (3H).

실시예 109: 트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3 -d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올

3.5 ml의 건조 N,N-디메틸 아세트아미드 중의 0.35 g (0.615 mmol)의 트랜스 톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 총 0.44 g (4.3 mmol)의 4-히드록시 피페리딘으로부터, 실시예 107과 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (RT; 144 h; 46 h 후 64 mg의 시약을 첨가하여 반

응을 완결시켰다). 분석 HPLC: t_R = 2.54 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 498.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.01/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H).

실시예 110: 트랜스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

3.5 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 중의 0.35 g (0.65 mmol)의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 0.215 ml (3.08 mmol)의 트리메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)으로부터, 실시예 107과 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (RT; 반응 시간 120 h). 분석 HPLC: t_R = 8.97 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 454.3; NMR (DMSO-d6): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.01/"d" (1H); 6.93/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.02/m (1H); ca. 3.3/m (1H); 3.2/m (2H); 3.10/t (2H); 2.54/d (2H); 2.30/m (1H); 2.21/s (3H); 2.11/m (2H); 1.94/m (2H).

실시예 111: 트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-{3-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-시클로부틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

3.5 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 중의 0.35 g (0.62 mmol)의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 0.446 mg (4.42 mmol)의 테트라히드로피란-4-일아민 (테트라히드로피란-4-온 옥심으로부터 수소화로 수득)으로부터, 실시예 107과 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (RT; 반응 시간 310 h). 분석 HPLC: t_R = 8.99 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 3.82/m (2H); 2.75/d (2H); 2.23/s (3H).

실시예 112: 트랜스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올

3.5 ml의 N,N-디메틸아세트아미드 중의 0.35 g (0.62 mmol)의 트랜스-톨루엔-4-술폰산 3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸 에스테르 및 0.307 ml (3.08 mmol)의 D-프롤리놀 (플루카, 스위스, 부흐)로부터, 실시예 107과 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (RT; 반응 시간 114 h). 분석 HPLC: t_R = 8.95 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.92/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 4.37/bs (OH); 2.23/s (3H).

실시예 113: 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르

250 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중의 12.9 g (30.11 mmol)의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 (상기 단계 3.1 참조) 및 6.07 g (33.12 mmol)의 N-브로모숙신이미드로부터 출발하여, 실시예 103과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 워크업 후, 원료를 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제했다 (용매:헥산-에틸 아세테이트 1:1). 분석 HPLC: t_R = 11.85 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 506.9 및 509.9; NMR (DMSO-d6): 8.14/s (1H), 7.3-7.5/여러 m's (6H), 7.09/"d" (1H); 7.05/s (1H); 6.98/"d"(1H); 5.5-6.5/b (NH2); 5.13/s (2H); 5.11/m (1H); 3.66/s (3H); 3.35-3.5/m (2H); 3.08/m (1H); 2.58-2.7/m (2H).

실시예 114: 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르

20 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중의 실시예 113의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄-카르복실산 메틸 에스테르 6.6 g (12.6 mmol), 테트라키스트리페닐 팔라듐 0.364 g (0.315 mmol) 및 틴 테트라메틸 (플루카, 스위스, 부흐) 4.39 ml (31.52 mmol)로부터 출발하여, 실시예 104와 유사하

게 표제 화합물을 제조했다 (T=100-110℃, 밀봉 튜브; 반응 시간=25 h). 분석 HPLC: t_R = 11.67 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 443.2; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.03/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.14/s (2H); 4.90/m (1H); 3.65/s (3H); 2.25/s (3H).

실시예 115: 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올

20 ml의 건조 THF 중의 실시예 114의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐) -6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 2.06 g 및 리튬 알루미늄 히드라이드 0.216 mmol로부터 출발하여, 실시예 105와 유사하게 표제 화합물을 수득했다 (T=0-5℃; 반응 시간 49 h). 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제했다 (용매: 에틸 아세테이트). 분석 HPLC: t_R = 3.13 min (쇼티); ES-MS: m/e_o = 415.4; NMR (DMSO-d6): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 4.84/m (1H); 4.62/t (OH); 3.53/t (2H); 2.8-2.9/m (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.24/s (3H); 2.2/m (1H).

실시예 116: 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

약 -25℃로 냉각된 2 ml의 건조 피리딘 중의 실시예 115의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 0.2 g (0.48 mmol)의 용액에, 0.159 g (0.96 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 1시간 동안 세 부분으로 나누어 첨가했다. 교반을 -20℃에서 1 h 동안 및 0℃에서 밤새 지속했다. 이 반응 혼합물에 2 ml의 피롤리딘을 아르곤하에서 1 h 내에 첨가하고 (T=0-5℃), 3 h 더 교반을 지속했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배했다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제했다 (용매: 에틸 아세테이트-MeOH-NH_3 aqu. (33%) 95:5:1). 분석 HPLC: t_R = 9.28 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 468.2; NMR (DMSO-d6): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d"(1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1H); 5.4-5.9/b (NH2); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.8-2.9/m (2H); 2.60/d (2H); 2.35-ca. 2.5/m (6H); 2.23/s (3H); ca. 2.15-2.25/m (1H); 1.6-1.7/m (4H).

실시예 117: 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

3.5 ml의 건조 피리딘 중의 0.35 g (0.84 mmol)의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 및 0.328 g (1.69 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드로부터 출발하여, 그 다음 3.5 ml (31.2 mmol)의 1-메틸 피페라진으로, 실시예 116과 유사하게 원-포트 반응으로 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 8.14 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 497.3; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.08/s (1 H), 7.25-7.45/여러 m's (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.22/s (3H); 2.12/s (3H).

실시예 118: 시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐) -6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

3.5 ml의 건조 피리딘 중의 0.35 g (0.84 mmol)의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 및 0.328 g (1.69 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드로부터 출발하여, 그 다음 0.442 ml (6.33 mmol)의 트리메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)으로, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.22 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 454.3; NMR (DMSO-d6): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d"(1H); 6.93/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 4.76/m (1H); 3.11/"t" (4H); 2.75-2.90/m (2H); 2.54/d (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.22/s (3H); 2.03/m (1H); 1.92.0/m (2H).

실시예 119: 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올

3.5 ml의 건조 피리딘 중의 0.35 g (0.84 mmol)의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 및 0.328 g (1.69 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드로부터 출발하여, 그 다음 0.87 g (8.44 mmol)의 4-히드록시피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)으로, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다.

분석 HPLC: t_R = 8.76 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.2; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.01/"d"(1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.13/s (2H); 4.76/m (1 H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H).

실시예 120: 시스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올

3.5 ml의 건조 피리딘 중의 0.35 g (0.84 mmol)의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 및 0.328 g (1.69 mmol)의 p-톨루엔술포닐 클로라이드로부터 출발하여, 그 다음 0.631 ml (6.33 mmol)의 D-프롤리놀 (플루카, 스위스, 부흐)로, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC: t_R = 9.08 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 498.2; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.02/"d"(1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.13/s (2H); 4.78/m (1H); 4.34/b (OH); 2.22/s (3H).

실시예 121: 5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

1 l의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중의 20 g (63.2 mmol)의 5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민 (WO 97/28161 참조)의 용액에, 12.4 g (69.5 mmol)의 N-브로모숙신이미드를 약 10℃에서 첨가했다. 약 10℃에서 30 min 동안, RT에서 밤새 교반을 지속했다. 형성된 침전물을 여과하여 N,N-디메틸포름아미드 및 헥산으로 완전히 세척했다. 진공하 30-35℃에서 24 h 동안 건조시킨 후, 추가의 정제없이 표제 화합물을 다음 단계에 사용했다. 모액으로부터 실리카겔 상에서의 크로마토그래피로 추가의 물질을 수득할 수 있었다. 분석 HPLC: t_R = 10.07 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 394.9 및 396.9; NMR (DMSO-d6): 12.55/s (NH); 8.06/s (1H), 7.25-7.5/여러 m's (6H), 7.07/"d"(1H); 7.03/s (1H); 6.98/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH2); 5.12/s (2H).

실시예 122: 5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

밀봉된 튜브에서, 12.53 g (31.7 mmol)의 5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민, 32 ml (158.5 mmol)의 틴 테트라에틸 (알드리치), 및 7.32 g (6.34 mmol)의 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐을 아르곤하 90℃에서 66 h 동안 가열했다 (HPLC 및 MS로 반응 조절). 그 후, 반응 현탁액을 히플로 상에서 여과하고, 용매를 50-60℃에서 고진공하에 로타밥 상에서 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배했다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제했다 (에틸 아세테이트-메탄올 95:5). 아세톤으로부터 결정화했다. 분석 HPLC: t_R = 10.43 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 345.1; NMR (DMSO-d6): 11.65/s (NH); 8.03/s (1H), 7.25-7.5/m 및 6.85-7.1/m (9H), 5.5-6.0/b (NH2); 5.14/s (2H); 2.54/q (2H); 1.14/s (3H).

실시예 123: 시스 및 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르

12 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드 중의 1.26 g (2.74 mmol)의 5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민, 1.53 g (10.9 mmol)의 분말 탄산칼륨 및 2.92 g (10.9 mmol)의 18-크라운-6 에테르의 혼합물을, 80℃에서 15 min 동안 교반했다. 9 ml의 건조 N,N-디메틸포름아미드에 용해시킨 1.7 g (8.2 mmol)의 3-메탄술포닐옥시-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르를 15 min 내에 적가했다. 80℃에서 42 h 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 히플로 상에서 여과하고 용매를 증발시켜 워크업을 수행했다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배했다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에서 농축했다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제 및 분리했다 (헥산-에틸 아세테이트 1:2). 시스 대 트랜스 이성질체의 비율은 약 70:30이었다 (HPLC로, 그래드 25). 시스: 분석 HPLC: t_R = 12.27 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 457.0; NMR (DMSO-d6): 8.12/s (1H), 7.3-7.5/여러 m's (6H), 7.07/"d"(1H); 6.96/s (1H); 6.91/"d" (1H); 5.5-6.1/b (NH2); 5.15/s (2H); 4.81/m (1H); 3.67/s (3H); 3.49/q (2H); 3.03/m (1H); 2.62/m (4H); 1.08/t (3H). 트랜스: 분석 HPLC: t_R = 12.65 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 457.0; NMR (DMSO-d6): 8.37/s (1H); 7.3-7.5/여러 m's (6H), 7.11/"d"(1H); 6.97/s (1H); 6.93/"d" (1 H); 5.15/s (2H); 5.11/m (1H); 3.70/s (3H); 3.3-3.5/m (3H); 2.72/m (2H); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H); NH2 보이지 않음.

실시예 124: 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸}-메탄올

실시예 105와 유사하게, 실시예 123의 시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 0.73 g (1.56 mmol)을, THF 중의 69 mg (1.73 mmol)의 리튬 알루미늄 히드라이드로 환원했다. 반응 시간: 0-5℃에서 18 h. 분석 HPLC: t_R = 11.15 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 429.1; NMR (DMSO-d6): 8.10/s (1H); 7.3-7.5/여러 m's (6H), 7.04/"d"(1H); 6.93/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.15/s (2H); 4.75/m (1H); 4.63/"t" (OH); 3.60/t (2H); 3.03q (2H); 2.61/q (2H); 2.14/q (2H); 2.24/m (1H); 1.07/t (3H).

실시예 125: 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]시클로부틸}-메탄올

실시예 105와 유사하게, 실시예 123의 트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르 0.49 g (1.09 mmol)을, THF 중의 46 mg (1.18 mmol)의 리튬 알루미늄 히드라이드로 환원했다. 반응 시간: 0-5℃에서 17 h. 분석 HPLC: t_R = 10.91 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 429.1; NMR (DMSO-d6): 8.13/s (1H); 7.3-7.6/여러 m's (6H), 7.06/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.15/s (2H); 4.93/m (1H); 4.68/"t" (OH); 3.60/m (2H); ca. 3.3-3.4/m (2H); 2.95/q (2H); 2.20/m (2H); 2.24/m (1H); 1.05/t (3H).

실시예 126: 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

2 ml의 건조 피리딘 중의 실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올 0.2 g (0.46 mmol) 및 p-톨루엔술포닐 클로라이드 0.18 g (0.92 mmol)으로부터 출발하여, 그 다음 2 ml의 피롤리딘으로, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 원-포트 반응으로 제조했다. 반응을 tlc로 조절했다. 분석 HPLC: t_R = 9.61 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 482.0; NMR (DMSO-d6; 모든 시그널을 표시하지는 않았음): 8.12/s (1H); 6.9-7.5/여러 m's (6H), 7.05/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.92/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH2); 5.15/s (2H); 4.72/m (1); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H).

실시예 127: 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올, p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 N-메틸피페라진으로부터 출발하여, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC-MS: t_R = 1.40 min (그래드 1); ES-MS: m/e_o = 511.45.

실시예 128: 시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-6-에틸-5-{3-[(Z)-2-에트-(E)-일리덴-헥사-3,5-디에닐옥시]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올, p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 트리메틸렌이민 (플루카, 스위스, 부흐)으로부터, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC-MS: t_R = 1.51 min; ES-MS: m/e_o = 468.45.

실시예 129: 시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올

실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올, p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 4-히드록시피페리딘 (플루카, 스위스, 부흐)으로부터, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC-MS: t_R = 1.49 min; ES-MS: m/e_o = 512.48.

실시예 130: 시스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올

실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올, p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 D-프롤리놀 (플루카, 스위스, 부흐)로부터, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC-MS: t_R = 1.48 min; ES-MS: m/e_o = 512.48.

실시예 131: 시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-{3-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-시클로부틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

실시예 124의 시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올, p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 테트라히드로피란-4-일아민 (실시예 111 참조)으로부터, 실시예 116과 유사하게 표제 화합물을 제조했다. 분석 HPLC-MS: t_R = 1.50 min; ES-MS: m/e_o = 512.49.

실시예 132: 세포 "포획 ELISA" 시험을 사용한, IGF-I 유도 IGF-IR 자가인산화에 대한 활성 시험

세포 "포획 ELISA" 시험은 상기한 바와 같이 수행했다. 본 발명의 일부 화합물에 대한 IC_{50} 수치는 다음과 같다:

실시예로부터의 화합물 IC_{50} (μM)

1 0.062

2 0.03

9 0.042

10 0.07

14 0.03

22 0.08

23 0.031

24 0.095

26 0.055

27 0.05

28 0.05

31 0.03

49 0.04

50 0.011

51 0.03

57 0.018

70 0.05

75 0.05

77 0.05

81 0.08

83 0.052

88 0.057

90 0.09

95 0.08

96 0.05

98 0.04

102 0.06

109 0.15

110 0.14

112 0.09

116 0.15

117 0.13

실시예 133: 정제

50 mg의 활성 성분, 예를 들어 실시예 1 내지 131에 기술된 화학식 I의 화합물 중 하나를 포함하고, 하기의 조성을 갖는 정제를 통상적인 방법으로 제조했다:

조성:

활성 성분 50 mg

밀 전분 150 mg

락토스 125 mg

콜로이드 규산 12.5 mg

탈크 22.5 mg

스테아르산 마그네슘 2.5 mg

총: 362.5 mg

제조: 활성 성분을 밀 전분 중 일부, 락토스 및 콜로이드 규산과 혼합하고, 혼합물을 체에 내렸다. 추가 분량의 밀 전분을 수조에서 물 양의 5배로 페이스트로 만들고, 약간 소성인 부형약이 얻어질 때까지 분말 혼합물을 페이스트와 혼련했다.

소성 부형약을 약 3 mm의 메쉬 사이즈의 체에 눌러 통과시켜 건조시키고, 결과 건조 과립을 다시 체에 내렸다. 그 다음 남은 밀 전분, 탈크 및 스테아르산 마그네슘을 혼합하고, 혼합물을 압착하여 무게가 145 mg이고 절단선을 갖는 정제를 형성했다.

실시예 134: 연질 캡슐

각 50 mg의 활성 성분, 예를 들어 실시예 1 내지 131에 기술된 화학식 I의 화합물 중 하나를 포함하는 5000 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법으로 제조했다:

조성:

활성 성분 250 g

라우로글리콜 2 리터

제조: 분쇄한 활성 성분을 라우로글리콜 (Lauroglykol®)(프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스, 생 프리스트, 가테포쎄 S. A.)에 현탁하고, 습윤 분쇄기에서 약 1 내지 3 ㎛ 크기의 입자로 분쇄했다. 그 다음, 캡슐-충전기를 사용하여 혼합물 중의 0.419 g 부분을 연질 젤라틴 캡슐에 넣었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
삭제

청구항 2.
삭제

청구항 3.
삭제

청구항 4.
삭제

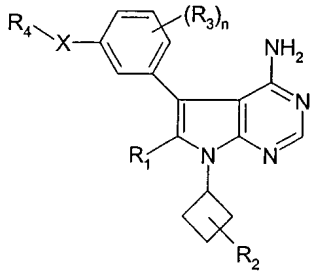
청구항 5.
삭제

청구항 6.
삭제

청구항 7.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

n은 0이고,

R_1은 수소이고,

R_2는 아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬 또는 페닐-피페라지닐-저급 알킬; 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 저급 알킬-피페라지닐, 피페리딜-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 모르폴리닐-저급 알콕시 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시이고, Y는 산소 또는 이미노이며, Z는 존재하지 않거나 또는 아미노-저급 알킬임); 또는 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 저급 알킬, 저급 알킬-페닐, 저급 알콕시-페닐, 니트로페닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노임)이고,

R_4는 벤질이고,

X는 -O-이며,

상기 정의 중 저급은 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타냄.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제7항에 있어서,

R_2가 아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, N-저급 알킬아미노카르보닐, N,N-디-저급 알킬아미노카르보닐, 구아니디노-저급 알킬, 저급 알킬-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, 니트로-페닐-술포닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-술포닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 우레이도-저급 알킬, N-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N-(모르폴리닐-저급 알

킬)-아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬, 페닐-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬카르보닐아미노-저급 알킬, 피롤리디닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 피페리딜-카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-카르보닐아미노-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-카르보닐아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬 및 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬로 구성된 군으로부터 선택된 라디칼이고,

상기 정의 중 저급은 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타내는 것인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 10.

제7항에 있어서,

시스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-7-(3-아미노메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 디메틸아미드;

트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 디메틸아미드;

시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸아미드;

트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸아미드;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-디메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-디메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-메틸아미노메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-구아니딘;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-구아니딘;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-메탄술폰아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-메탄술폰아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-4-메톡시-벤젠술폰아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-4-메틸-벤젠술폰아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-4-니트로-벤젠술폰아미드;

프로판-2-술폰산 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

에탄술폰산 트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-N,N-디메틸-술파미드;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-N,N-디메틸-술파미드;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 메틸 에스테르;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 메틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-메톡시-에틸 에스테르;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-메톡시-에틸 에스테르;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-에틸-우레아;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-에틸-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-프로필-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-프로필-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-이소프로필-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-이소프로필-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-부틸-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-부틸-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-tert-부틸-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-tert-부틸-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-벤질-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-메틸-벤질)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-메틸-벤질)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(4-메톡시-벤질)-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-디메틸아미노-에틸)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(2-디메틸아미노-에틸)-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-모르폴린-4-일-프로필)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-모르폴린-4-일-프로필)-우레아;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-디메틸아미노-프로필)-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-(3-디메틸아미노-프로필)-우레아;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-우레아;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-우레아;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아세트아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아세트아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소부티르아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-이소부티르아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2,2-디메틸-프로피온아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;

시스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피페리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-7-[3-(아다만탄-1-일아미노메틸)-시클로부틸]-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올;

트랜스-7-(3-아제판-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-3-카르복실산 아미드;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-티오모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-(S)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-카르복실산 아미드;

시스-7-(3-아제판-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올;

시스-4-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-페닐-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-티오모르폴린-4-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-[3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-(R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-카르복실산 아미드;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-3-카르복실산 아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-에톡시-아세트아미드;

트랜스-N-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-2-(2-메톡시-에톡시)-아세트아미드;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-메틸-우레아;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-3-메틸-우레아;

트랜스-피롤리딘-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2, 3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

트랜스-피페리딘-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2, 3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

트랜스-모르폴린-4-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2, 3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

트랜스-3-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-1,1-디메틸-우레아;

트랜스-4-메틸-피페라진-1-카르복실산 {3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-아미드;

트랜스-3-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-1,1-디에틸-우레아;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-디에틸아미노-에틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-모르폴린-4-일-에틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 2-디메틸아미노-에틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-카르밤산 에틸 에스테르;

트랜스-4-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페라진-1-카르복실산 에틸 에스테르;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민; 및

시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

으로 구성된 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 11.

제7항에 있어서,

트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올;

시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-브로모-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올;

시스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

트랜스-3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부탄카르복실산 메틸 에스테르;

시스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올; 및

트랜스-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸}-메탄올

로 구성된 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 12.

제7항에 있어서,

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올;

트랜스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-{3-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-시클로부틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

트랜스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올;

시스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-메틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-(3-피롤리딘-1-일메틸-시클로부틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-시클로부틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-7-(3-아제티딘-1-일메틸-시클로부틸)-6-에틸-5-{3-[(Z)-2-에트-(E)-일리덴-헥사-3,5-디에닐옥시]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민;

시스-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피페리딘-4-올;

시스-((R)-1-{3-[4-아미노-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-시클로부틸메틸}-피롤리딘-2-일)-메탄올; 및

시스-5-(3-벤질옥시-페닐)-6-에틸-7-{3-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-시클로부틸}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아민

으로 구성된 군으로부터 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

제7항 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는, 종양, 골육종 또는 흑색종을 치료하기 위한 제약 조성물.

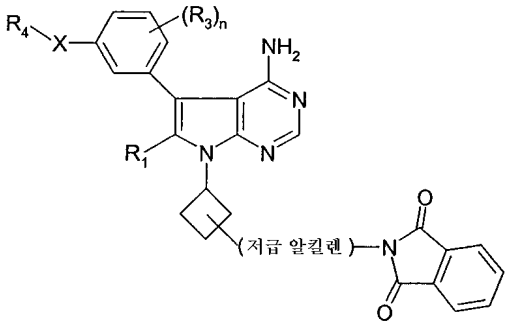
청구항 16.

삭제

청구항 17.

a) R_2가 아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 II의 화합물을 히드라진과 반응시키거나

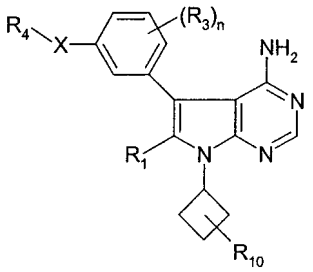
<화학식 II>



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

b) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않음)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 III의 화합물을 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노임)의 화합물과 반응시키거나

<화학식 III>

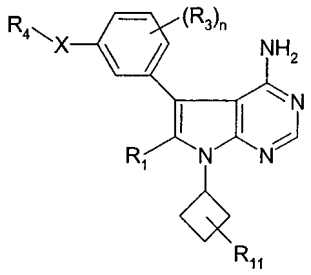


(여기서, R_{10}은 라디칼 HO-(C=O)-Z- (여기서, Z는 존재하지 않음)이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

c) R_2가 N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬 또는 아다만타닐-아미노-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노 또는 아다만타닐-아미노이고, Y는 산소이고, Z는 존재하지 않음)인 화학식 I의 화합물을 리튬 알루미늄 히드라이드와 반응시키거나;

d) R_2가 N-저급 알킬아미노-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 아다만타닐-아미노-저급 알킬, 히드록시-피페리딜-저급 알킬, 아제파닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-피롤리디닐-저급 알킬, 아제티디닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피페리딜-저급 알킬, 피리딜-피페라지닐-저급 알킬, 티오모르폴리닐-저급 알킬, 디-저급 알킬-모르폴리닐-저급 알킬, 아미노카르보닐-피롤리디닐-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐-저급 알킬 또는 페닐-피페라지닐-저급 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R_{17}-H (여기서, R_{17}은 N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 모르폴리닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 저급 알킬-피페라지닐, 아다만타닐-아미노, 히드록시-피페리딜, 아제파닐, 디-저급 알킬-피롤리디닐, 아제티디닐, 아미노카르보닐-피페리딜, 피리딜-피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디-저급 알킬-모르폴리닐, 아미노카르보닐-피롤리디닐, 저급 알콕시카르보닐-피페라지닐 또는 페닐-피페라지닐임)의 화합물과 반응시키거나

<화학식 IV>



(여기서, R_{11}은 4-메틸페닐술포닐옥시로 치환된 저급 알킬이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

e) R_2가 라디칼 R_6-술포닐아미노-저급 알킬 (여기서, R_6는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같음)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 제7항에 따른 화학식 I의 화합물을 R_6-술포닐 할라이드와 반응시키거나;

f) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 모르폴리닐-저급 알콕시 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시이고, Y는 산소이며, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 제7항에 따른 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 저급 알콕시, 저급 알콕시-저급 알콕시, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 모르폴리닐-저급 알콕시 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시임)의 화합물과 반응시키거나;

g) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 아미노, N-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 제7항에 따른 화학식 I의 화합물을 화학식 R_{12}-N=C=Y (여기서, Y는 산소이고, 라디칼 R_{12}-

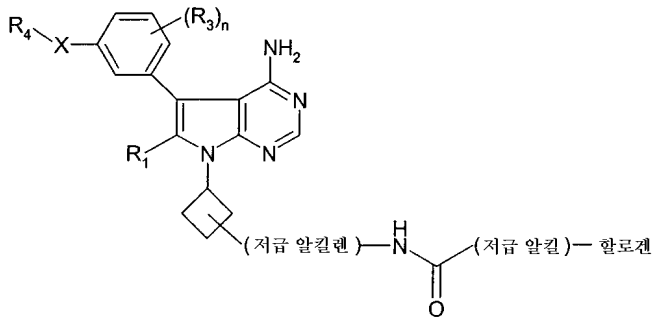
NH-는 아미노, N-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노인 R_5에 상응함)의 화합물과 반응시키거나;

h) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 모르폴리닐 또는 저급 알킬-피페라지닐이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 이미다졸-1-일이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 제7항에 따른 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-H (여기서, R_5는 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-(페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알킬-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(저급 알콕시-페닐-저급 알킬)-아미노, N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 모르폴리닐 또는 저급 알킬-피페라지닐임)의 화합물과 반응시키거나;

i) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬 또는 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R_2가 아미노-저급 알킬인 제7항에 따른 화학식 I의 화합물을 화학식 R_5-(C=O)-할로겐 (여기서, R_5는 저급 알킬, 피페리딜-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬 또는 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬임)의 화합물과 반응시키거나;

j) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, 피페리딜-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알킬이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 V의 화합물을 화학식 R_{18}-H (여기서, R_{18}은 피페리딜, 모르폴리닐 또는 저급 알킬-피페라지닐임)의 화합물과 반응시키거나

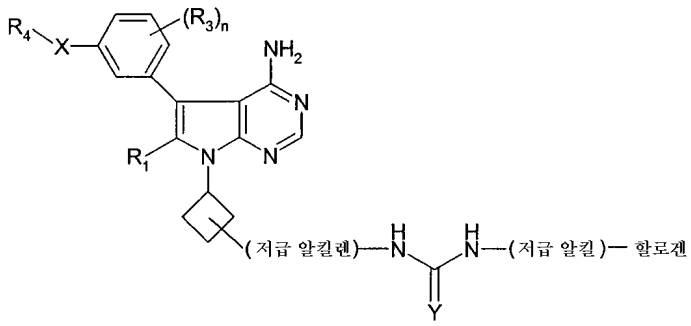
<화학식 V>



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

k) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 N-(모르폴리닐-저급 알킬)-아미노 또는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬아미노이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 VI의 화합물을 화학식 R_{13}-H (여기서, R_{13}은 모르폴리닐 또는 N,N-디-저급 알킬아미노임)의 화합물과 반응시키거나

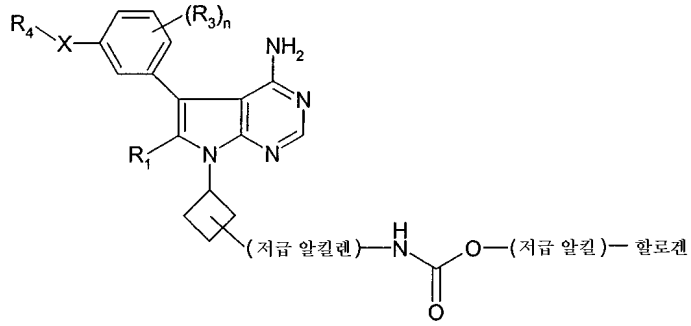
<화학식 VI>



(여기서, Y는 산소이고, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

l) R_2가 라디칼 R_5-(C=Y)-Z- (여기서, R_5는 N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알콕시, 모르폴리닐-저급 알콕시 또는 저급 알킬-피페라지닐-저급 알콕시이고, Y는 산소이고, Z는 아미노-저급 알킬임)인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 VII의 화합물을 화학식 R_{14}-H (여기서, R_{14}는 N,N-디-저급 알킬아미노, 모르폴리닐 또는 저급 알킬-피페라지닐임)의 화합물과 반응시키거나

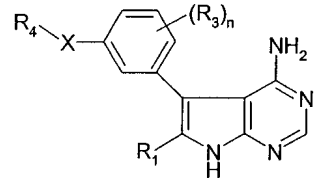
<화학식 VII>



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

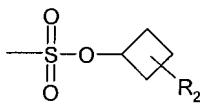
o) 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 하기 화학식 IX의 화합물을 하기 화학식 X의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하며,

<화학식 IX>



(여기서, n, R_1, R_3, R_4 및 X는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음)

<화학식 X>



(여기서, R_2는 제7항에 따른 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같음);

상기 단계 a) 내지 l) 및 o)에서, 저급은 1 내지 7개의 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 나타내는 것인,

제7항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그 화합물의 염의 제조 방법.