



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월03일

(11) 등록번호 10-2062262

(24) 등록일자 2019년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07D 473/06** (2006.01) **A61K 31/522** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01) **C07D 473/08** (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
**C07D 473/06** (2013.01)  
**A61K 31/522** (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-7035961  
(22) 출원일자(국제) 2014년05월19일  
심사청구일자 2017년11월01일  
(85) 번역문제출일자 2015년12월18일  
(65) 공개번호 10-2016-0029024  
(43) 공개일자 2016년03월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/SG2014/000217  
(87) 국제공개번호 WO 2014/189466  
국제공개일자 2014년11월27일  
(30) 우선권주장  
1309333.1 2013년05월23일 영국(GB)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20120316136 A1\*  
(뒷면에 계속)

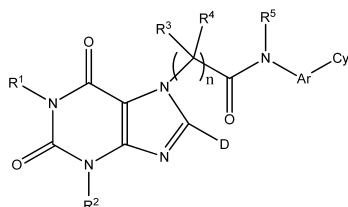
(73) 특허권자  
**에이전시 포 사이언스, 테크놀로지 앤드 리서치**  
싱가포르, 싱가포르 138632, #20-10 코넥시스 노  
스 타워, 1 퓨저노폴리스 웨이  
(72) 발명자  
**호수예이**  
싱가포르 138667 싱가포르 헬리오스 #03-10/11 바  
이오폴리스 웨이 11 익스피어리멘탈 쉐라퓨틱스  
센터  
**블랑샤드 스테파니 엘리안**  
싱가포르 138667 싱가포르 헬리오스 #03-10/11 바  
이오폴리스 웨이 11 익스피어리멘탈 쉐라퓨틱스  
센터  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
**특허법인한성**

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **Wnt 경로 조절제로서의 퓨린 디온****(57) 요약**

본 발명은 Wnt 경로 조절에 있어서 일반 구조식 (I)의 화합물의 용도에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬 그룹이고;

D는 H, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 디알킬아미노로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 각각 (H 및 할로젠 제외) 임의로 치환되며;

Ar은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고;

Cy는 아릴, 헤테로아릴 또는 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 포화 고리이고, 각각 임의로 치환되며;

n은 1 내지 3의 정수이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/5377** (2013.01)

**C07D 473/08** (2013.01)

**C07B 2200/13** (2013.01)

(72) 발명자

**두라이스와리 안티사야마니 제야라지**

싱가포르 138667 싱가포르 헬리오스 #03-10/11 바  
이오폴리스 웨이 11 익스피어리멘탈 셰라푸틱스 센  
터

**알람 제니퍼**

싱가포르 138667 싱가포르 헬리오스 #03-10/11 바  
이오폴리스 웨이 11 익스피어리멘탈 셰라푸틱스 센  
터

**에드솔 바이크란트 아룬**

싱가포르 138667 싱가포르 헬리오스 바이오폴리스  
웨이 #03-08 11 인스티튜트 오브 케미칼 앤드 엔지  
니어링 사이언시즈

(56) 선행기술조사문헌

W02009140519 A1\*

W02010075353 A1\*

W02013023102 A1\*

W02011042798 A1\*

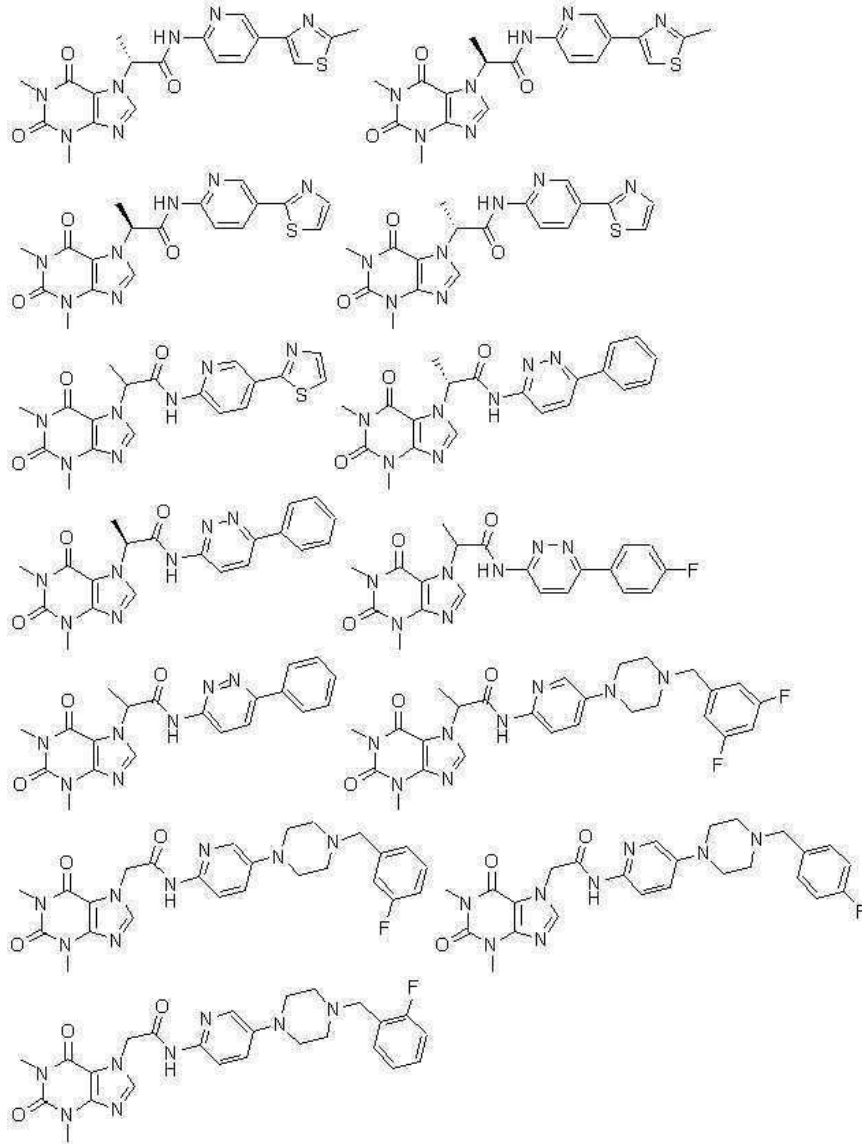
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

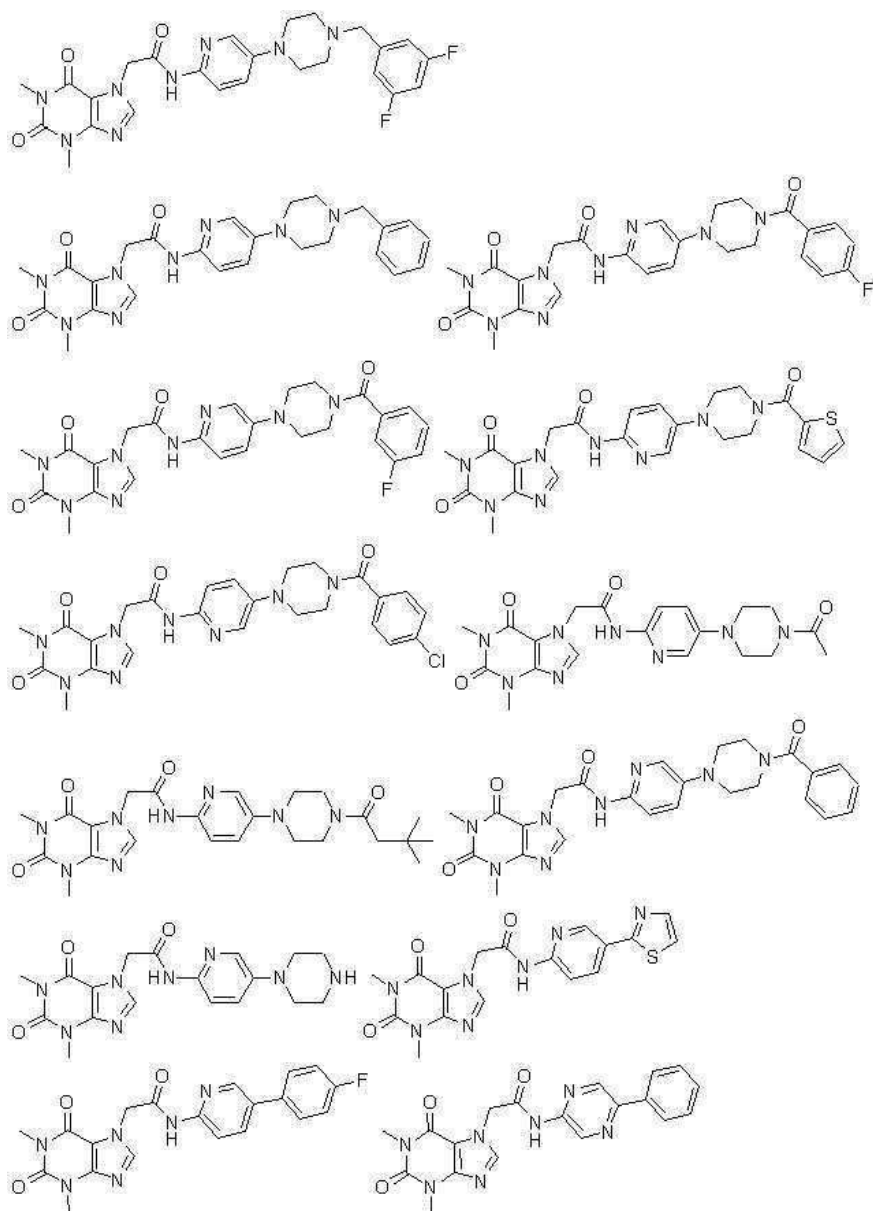
# 명세서

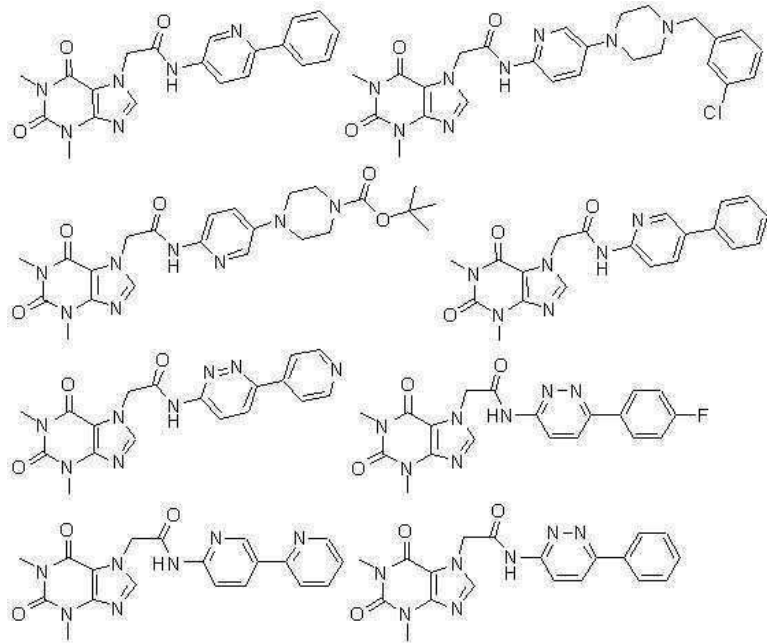
## 청구범위

### 청구항 1

다음 중 하나인 화합물:

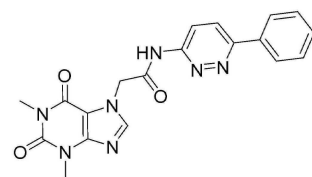






## 청구항 2

제1항에 있어서,



인 화합물.

## 청구항 3

제1항에 있어서, Wnt 경로의 조절에 사용하기 위한 화합물.

## 청구항 4

세포를 제1항 또는 제2항에 따른 화합물에 노출하는 것을 포함하는, Wnt 분비 또는 포유과인 활성을 조절하는 시험관 내 방법.

## 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 질병 또는 병태가 암인 약학 조성물.

## 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 질병 또는 병태가 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 위암, 폐암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 비소세포 폐암, 만성 림프성 백혈병, 중피종, 흑색종, 췌장 선암, 기저 세포 암종, 골육종, 간세포 암종, 빌름스 종양, 수모세포종, 섬유종, 폐 섬유종, 간 섬유종, 피부 섬유종, 신장 섬유종, 당뇨병성 망막병증, 류마티스성 관절염, 건선 및 심근 경색으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약학 조성물.

## 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 어쥬번트와 함께 포함하는, Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약제로서, 상기 질병 또는 병태

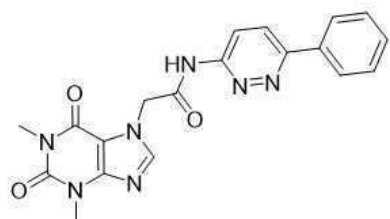
가 암인 약제.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 어쥬번트와 함께 포함하는, Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약제로서, 상기 질병 또는 병태가 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 위암, 폐암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 비소세포 폐암, 만성 림프성 백혈병, 중피종, 흑색종, 췌장 선암, 기저 세포 암종, 골육종, 간세포 암종, 빌름스 종양, 수모세포종, 섬유종, 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 신장 섬유증, 당뇨병성 망막병증, 류마티스성 관절염, 건선 및 심근 경색으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 약제.

#### 청구항 9

아래의 구조를 가지며, 결정성이고 X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 4개의 피크를 나타내는, 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드의 자유 염기의 무수 형태:



#### 청구항 10

제9항에 있어서, X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $19.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $20.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $25.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $27.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $27.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $29.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $32.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 의 피크들을 나타내는 무수 형태.

#### 청구항 11

제9항 또는 제10항에 따른 무수 자유 염기를 포함하는 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약제로서, 상기 질병 또는 병태가 암인 약제.

#### 청구항 12

제9항 또는 제10항에 따른 무수 자유 염기를 포함하는 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 질병 또는 병태가 암인 약학 조성물.

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제



청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

## 청구항 65

삭제

## 청구항 66

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 Wnt 경로 조절제, 그의 제조방법 및 그의 사용방법에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2013년 5월 23일에 출원된 영국출원 제GB1309333.1호를 우선권으로 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 상호참조로서 통합된다.

### 배경 기술

[0003] Wnt 단백질은  $\beta$ -카테닌-의존성 및 -비의존성 경로를 포함한 여러 세포 내 신호전달 캐스케이드를 활성화하여, 증식, 분화, 사멸, 이동 및 극성을 비롯한 다양한 세포 기능을 조절하는 성장 인자로서 작용하는 당 단백질들을 분비한다. 인간 및 마우스에서 19개의 Wnt 멤버가 발견되었으며, 이들은 발달 중에 독특한 발현 패턴 및 별개의 기능을 나타낸다. 인간 및 마우스에서, 프리즐드(Frizzled (FZ)) 패밀리의 10개 구성원은 Wnt 수용체로서 규명된 일련의 7회 막관통 수용체를 포함한다. FZ 단백질 외에, 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 5 (LRP5), LRP6, 수용체 티로신 키나제 (RTK)-유사 오픈 수용체 1 (Ror1), Ror2 및 수용체-유사 티로신 키나제 (Ryk)와 같은 1회 막관통 단백질이 Wnt 신호전달에 대한 공-수용체로서 기능하는 것으로 나타났다. 따라서 전통적으로, 상이한 Wnt의 그의 특이적 수용체에 대한 결합은 상이한 세포 내 경로를 통해 서로 다른 결과를 선택적으로 유발한다고 생각되어 왔다.

[0004] Wnt 신호전달의 부재에서,  $\beta$ -카테닌은 글리코젠 신타아제 키나아제 3 (GSK3) 및 카세인 키나제 I (CKI) 뿐만 아니라 선종성 용종증 대장균 (APC) 및 액신 단백질을 함유하는 "과피 복합체"에 의해 결합되고 인산화된다. 인산화된  $\beta$ -카테닌은 F 박스 단백질 Slimb/ $\beta$ -TrCP에 의해 결합되고 다중유비퀴틴화하여 프로테아좀 (proteasomal) 분해에 이른다. 또한, 복합체는  $\beta$ -카테닌의 핵 국재화를 방지하도록 작용한다. Wnt가 프리즐드 (FZ) 및 저밀도 지단백질-관련 단백질 5 및 6 (LRP5/6)에 결합하게 되면, GSK3, 액신 및 기타 과피 복합체 성분들이 수용체 복합체에 동원된다. 과피 복합체의 기능이 억제되고 비인산화된  $\beta$ -카테닌이 세포질에 축적되어 결국에는 핵으로 전위된다. 거기에서, 이는 TCF를 리프레서로부터 Wnt-응답 유전자 전사의 활성체로 변환시키는 TCF 단백질과 연관되게 된다.

[0005] Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달 성분의 조절 이상은 퇴행성 질병, 대사 질병, 및 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 위암, 폐암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 비소세포 폐암과 같은 많은 암뿐만 아니라 만성 림프성 백혈병, 중피종, 흑색종, 췌장 선암, 기저 세포 암종, 골육종, 간세포 암종, 빌름스 종양 및 수모세포종을 포함한 광범위 스펙트럼의 질병에 연루된다. Wnt 신호전달은 발달 동안, 및 성인의 줄기 세포 적소 내에서 역할을 한다. 이는 피부, 조혈 줄기 세포, 유선 및 장내 증식에서 가장 잘 확립되어 있다. 예를 들어, Wnt 신호전달 억제제인 DKK1의 고수준 발현은 마우스 장내에서 정상적인 줄기 세포의 증식을 차단하는데 이는 소화관내 줄기 세포의 유지에 Wnt 신호전달이 필수적인 역할을 함을 제안한다. 줄기 세포의 자가 재생 및 확장에 있어서 Wnt의 역할이 배아 및 신경 줄기 세포에 대해 또한 입증되었으며, 이는 Wnt 신호전달이 줄기 세포의 유지에 일반적인 요건일 수 있음을 시사한다.

[0006] 예를 들어, 액신 또는 세포의 Wnt 결합 단백질인 sFRP의 과발현에 의한 Wnt 신호전달의 억제는 시험관 내에서 조혈 줄기 세포 (HSC) 성장과 생체 내에서 HSC의 재구성능을 감소시킨다. 특히, 활성화된  $\beta$ -카테닌의 과발현은 장기간 동안 배양시 HSC 군체를 확장시킬 수 있지만, 두 그룹은  $\beta$ -카테닌이 HSC 생존 및 연속 이식에 필요치 않다고 보고하였으며, 이는 줄기 세포 생존에  $\beta$ -카테닌의 안정화보다 Wnt 신호전달이 더 중요하다는 제안을 지지하는 것이다. 다양한 Wnt가 줄기 세포의 증식을 조절할 수 있다: Wnt 1, 5a, 및 10b는 HSC 군체의 확장을 자극할 수 있고, Wnt5a는 HSC의 자가-재생을 확장 및 촉진하도록 줄기 세포 인자 (SCF)와 상승적으로 작용한다. Wnt5a는 종종  $\beta$ -카테닌과 독립적인 방식으로 작용하기 때문에, HSC 자가-재생에서 Wnt5a의 역할 및 줄기 세포 인자와 상호협력할 수 있는 능력이 입증되었다는 것이 특히 흥미롭다. Wnt 신호전달은 줄기 세포 유지를 위해

중요한데, 이는  $\beta$ -카테닌 경로와 상이하게 또는 그와 유사한 신호전달 경로를 통해 일어날 수 있다.

[0007] Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달 경로는 보통 배아 발달 및 기관의 형태 형성에 필수적이기 때문에, 성인에서 이 경로의 조절 이상이 섬유아세포 생물학 및 섬유증과 관련된다는 것은 놀라운 일이 아니다. Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달이 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증 및 신장 섬유증과 같은 중증 섬유성 질병에서 역할을 한다는 것이 입증되었다.

[0008] Wnt/ $\beta$ -카테닌 신호전달의 조절 이상은 또한 망막 염증, 혈관 누출 및 혈관 신생을 유도하여 당뇨병성 망막병증의 발달에 기여한다. 중간엽 세포에서 원형질막 수용체에 대한 Wnt 단백질의 결합은 골아세포 계통으로 이들 세포의 분화를 유도하여 골 형성을 지원한다. Wnt는 또한 관절 재형성 과정의 주요 신호전달 단백질이다. 활성적인 Wnt 신호전달은 골극 형성에 기여하고, 강직성 척추염과 골관절염에서 관찰되는 관절 재형성의 동화 패턴에 중요한 역할을 할 수 있다. 이에 반해, Wnt 신호전달의 봉쇄는 류마티스성 관절염에서 관찰되는 과정인 골 침식을 촉진하고 관절 재형성의 이화에 기여한다.

## 발명의 내용

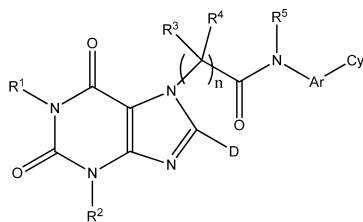
### 해결하려는 과제

[0009] 따라서, Wnt 활성과 관련된 질병을 치료하기 위하여 Wnt 활성을 조절 또는 억제하는 화합물에 대한 필요성이 존재한다.

### 과제의 해결 수단

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 제1 양태로, Wnt 활성을 조절하는데 사용하기 위해서나, 또는 그에 사용되는 경우의 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:



(I)

[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 각각 독립적으로, H 또는 알킬 그룹이고;

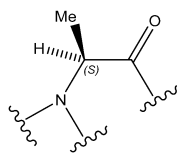
[0015] D는 H, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 및 디알킬아미노로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 각각 (H 및 할로젠 제외) 임의로 치환되며;

[0016] Ar은 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고, 각각 임의로 치환되며;

[0017] Cy는 아릴, 헤테로아릴 또는 적어도 하나의 헤테로원자를 가지는 포화 고리이고, 각각 임의로 치환되며;

[0018] n은 1 내지 3의 정수이다.

[0019] 일부 구체예에서, n이 1이고,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 메틸이고 다른 하나가 H이면, 화합물의 입체화학은 하기 부분 구조 (II)에 표시된 바와 같다:



(II).

[0020]

[0021]

일부 특정 구체예에서,  $n$ 은 1이고,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 메틸이고 다른 하나는 H이면, 화합물의 입체화학은 부분 구조 (II)에 표시된 바와 같다.

[0022]

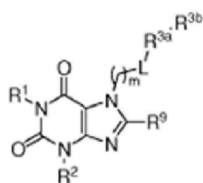
하기 그룹 a) 내지 e) 중 어느 하나 이상, 및/또는 어느 하나 이상의 상기 그룹 내 어느 하나 이상의 개별 화합물, 임의로 그의 전부가 제1 양태의 범위에서 제외될 수 있다. 임의의 이러한 제외에도 불구하고, 이후 화합물 5 및 화합물 86으로서 칭해지는 화합물은 명백히 제1 양태의 범위 내에 포함될 수 있다.

[0023]

a) WO2010/036821 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

[0024]

b) 하기 화학식의 어느 하나 이상의 화합물:



[0025]

[0026]

상기 식에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐이고, 각각 1-4개의  $R^5$ 로 임의로 치환되며;  $L$ 은  $NR^6SO_2$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $OC(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)O$ ,  $NR^6C(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ ,  $C(O)NR^6$ ,  $O$ ,  $C(O)$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR_6$ , 또는  $CH_2$ 이고, 각각의  $R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 는 독립적으로 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이고, 각각 1-4개의  $R^7$ 로 임의로 치환되며; 각  $R^5$ 는 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도 (예컨대, 아미드의 질소가 알킬에 의해 치환되거나, 또는 아미드의 질소가 이것이 결합된 2개의 탄소와 함께 고리를 형성하는 경우), 알킬아미도, 디알킬아미도, 티오일, 설포닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알케닐, 하이드록시  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시  $C_1-C_6$  알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 아릴알킬,  $S(O)$ 알킬, 아실, 아미노, 아미딜, 또는  $S(O)_2H$ , 아릴, 알콕시아릴이고; 각  $R^7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 옥소, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설포닐, 설포아미딜, 아미도 (예컨대, 아미드의 질소가 알킬에 의해 치환되거나, 또는 아미드의 질소가 이것이 결합된 2개의 탄소와 함께 고리를 형성하는 경우), 하이드록실 알콕실, 알콕시  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ 알킬, 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고, 각각 1-3개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며; 각  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 할로, 하이드록실, 알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ 알킬, 티오일, 설포닐, 설포아미딜, 아미도 (예컨대, 아미드의 질소가 알킬에 의해 치환되거나, 또는 아미드의 질소가 이것이 결합된 2개의 탄소와 함께 고리를 형성하는 경우), 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로,  $C_1-C_6$  할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설포닐, 설포아미딜, 아미도, 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고, 각각 1-3개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며;  $m$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0027]

c)  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 1이고, Ar-Cy는 4-페닐티아졸-2-일, 4-(4-브로

모페닐)티아졸-2-일, 2- 또는 4-(N-모르폴리닐)페닐, 4-(N-피페리디닐)페닐, 1-페닐-3-메틸피라졸-5-일, 4-(3,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4,6-트리메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-n-프로필페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-페닐페닐, 2-(N-피롤리디닐)페닐, 4-(N-아자사이클로헥틸)페닐, 4-(4-브로모페닐)-5-트리플루오로메틸피리미딘-2-일, 4-(2,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-메톡시-1-나프틸)티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(2-아세트아미도-4-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-브로모페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-(2-메톡시에틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일, 4-페닐-5-(1-메틸이미다졸-2-일)티아졸-2-일, 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(2,5-디에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-플루오로메틸페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-페닐-5-아세틸티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(2-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-이소프로폭시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,3,4-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2-메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2-브로모-5-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(5-브로모-2-클로로-4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로-4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-피리딜)티아졸-2-일, 4-(4-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(2,6-디클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-메틸페닐)티아졸-2-일, 4,5-비스(4-메틸페닐)옥사졸-2-일, 4,5-디페닐옥사졸-2-일, 4-(4-피리딜)티아졸-2-일, 4-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(2,4,6-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4,5-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 5-(4-피리딜)1,3,4-티아디아졸-2-일, 4-(3-브로모-6-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 3-(벤조자졸-2-일)-2-메틸페닐, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-((3-트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(2,3-디클로로페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(2,3-디클로로페닐)-5-(4-메틸페닐)티아졸-2-일, 1-페닐-3-(4-메틸페닐)피라졸-5-일, 4,5-비스(3,4-디클로로페닐)티아졸-2-일, 5-페닐티아졸-2-일, 4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(메틸설퍼닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일, 4-((4-트리플루오로메톡시)페닐)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)피라졸-5-일, 3-(4-클로로페닐)1,3,4-옥사디아졸-5-일, 3-페닐피라졸-5-일, 5-(4-메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-니트로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-메틸옥사졸-2-일, 4-(4-디메틸아미노-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 3-(티오펜-2-일)피라졸-5-일, 3-(푸란-2-일)피라졸-5-일, 4-(4-클로로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 2-(피롤-N-일)페닐, 2-(인돌-2-일)페닐, 4-(2-하이드록시벤즈이미다졸-5-일)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)-4-피리딜, 3-(4-클로로페닐)페닐, 4-(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)-3-피리딜, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필티아졸-2-일, 4-(4-디메틸아미노-2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(테트라하이드로피롤-N-일)-3-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-플루오로-3-(모르폴린-N-일)페닐)티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)피라졸-2-일, 4-(2,4,5-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)티아졸-2-일, 2-(3,4-디클로로페닐)티아졸-4-일, 3-페닐-4-(4-에톡시페닐)이미다졸-2-일, 4-(피페리딘-N-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(모르폴린-N-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 2-(벤조티아졸-2-일)페닐, 4-(3-에틸프로필아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)피리딘-2-일, 3-(4-디에틸아미노페닐)페닐, 4-(4-에톡시페닐)이미다졸-2-일, 4-(N-아세틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)피리미딘-2-일, 3-(티아졸-2-일)페닐, 4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-일, 4-(벤조티오펜-2-일)티아졸-2-일, 4-(이소퀴놀린-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-디메틸아미노-3,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(피롤리딘-N-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(아미노카보닐아미노)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메톡시티아졸-2-일, 4-(4-디에틸설퍼아미도페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디메틸설퍼아미도페닐)티아졸-2-일, 4-(2,3-디하이드로-1,4-벤조자진-3-온-6-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)옥사졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일, 3-(4-에틸티아졸-2-일)페닐, 3-(5-에틸티아졸-2-일)페닐, 3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐, 4-(2-클로로-4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(2,5-디플루오로-4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(3-트리플루오로메톡시페닐)티아졸-2-일, 6-(4-클로로페닐)피리딘-2-일, 3-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)페닐, 4-(4-디메틸아미노-2,3-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(피페리딘-N-일)설퍼닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(N-아세틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 1-페닐메틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 4-(N-에틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)1,2,4-티아디아졸-5-일, 4-(N-아세틸

-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(N-에틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)1,2,4-트리아졸-3-일, 1-페닐피라졸-4-일, 4-(N-아세틸인돌-6-일)티아졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)피라졸-4-일, 4-(N-메틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-클로로-4-디메틸아미노-5-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(N,N-디메틸설포나미도)티아졸-2-일, 4-(3-(N,N-디에틸설포나미도)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)1,3,5-트리아진-6-일, 4-(4-(N-모르폴리노)설포닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디노)설포닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 1-에틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 1-메틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 2-(1-나프틸)-6-피리딘, 2-(1-(3,4-디클로로페닐)-6-피리딘, 4-(4-클로로페닐)-5-디메틸아미노메틸티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-4-디에틸아미노페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-(2-디메틸아미노에틸)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-메톡시카보닐메틸티아졸-2-일, 1,5-디메틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, N-(4-클로로페닐)피롤-3-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-아미노카보닐티아졸-2-일, 4-(2-에톡시나프트-6-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-하이드록시카보닐메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2,5-디플루오로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디노)-3-플루오로페닐)티아졸-3-일, 4-(4-디에틸아미노-3-에톡시페닐)티아졸-3-일, 4-(4-디에틸아미노-2-에톡시페닐)티아졸-3-일, 4-(4-(N-피롤리디노)-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-3-일, 4-(4-디에틸아미노-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-3-일, 1-n-부틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)이미다졸-4-일, 5-(4-클로로페닐)1,2,4-옥사디아졸-3-일, 4-페닐-5-(4-에톡시페닐)옥사졸-2-일, 2-(2-나프틸)피리딘-6-일, 4-(4-메톡시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(메틸에틸아미노)페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노-4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-(N-에틸피페라진-N'-일)-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3-에톡시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(3,5-디플루오로-4-(N-피롤리디노)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(3-시아노-4-(메틸에틸아미노)페닐)티아졸-2-일, 4-(2-에톡시나프트-5-일)티아졸-2-일, 5-(4-클로로메틸페닐)이소티아졸-3-일, 4-(N-메틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-트리클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)이미다졸-4-일, 1-(4-클로로페닐)1,2,3-트리아졸-4-일, 4-(4-(N-이미다졸릴)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-테트라졸릴)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(4-메톡시페닐)메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3,5-디플루오로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-(N-모르폴리노)-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-니트로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디메틸아미노-3-트리플루오로메틸페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(3-하이드록시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-하이드록시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(2,5-디플루오로-4-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-아미노페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디노)페닐)티아졸-2-일, 4-(2,5-디플루오로-4-(N-에틸피페라진-N'-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(3,5-디플루오로-4-디에틸아미노페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-(N-모르폴리노)-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피라졸릴)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 5-메틸티아졸-2-일, 4-(1-에톡시나프트-3-일)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)이소티아졸-5-일, 4-(벤조푸란-5-일)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)이소사졸-5-일, 4-(3-(N-피롤리디노카보닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디메틸아미노페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(3-(N-모르폴리노카보닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-트리플루오로아세틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-(2-디메틸아미노에톡시)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-N-(피롤리디닐)페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 2-(4-(N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)피리딘-6-일, 4-(4-플루오로-3-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(N-피롤리디닐)-4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤릴)페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)티오펜-5-일, 4-(1-에톡시나프트-5-일)티아졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)피라졸-3-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-2,5-디플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-n-프로필티아졸-2-일, 4-(4-에톡시-2-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-2-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리딘-5-일)티아졸-2-일, 2-(4-(N-피롤리디닐)페닐)피리딘-6-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리드-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-(2-메틸-N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸티아

줄-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2-클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)-4-에틸티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-아미노티아졸-2-일, 4-(6-클로로퀴놀린-3-일)티아졸-2-일, 4-(2,4-비스(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(2,4-디메틸피롤리딘-N-일)페닐-3-플루오로티아졸-2-일, 4-(티오나프텐-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(2,6-디에톡시-3-브로모페닐)티아졸-2-일, 2-티오펜-2-일페닐, 2-(피롤리돈-N-일)페닐, 1-페닐-3-tert-부틸피라졸-5-일, 4-(4-(1-에틸테트라졸론-4-일)페닐티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노카보닐페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-피리미딘-5-일페닐)티아졸-2-일, 4-(4-모르폴린-N-일-3-플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-모르폴린-N-일-3-플루오로페닐)-5-프로필티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피리딘-4-일)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피리딘-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-아자사이클로헥트-N-일-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리딘-4-일)티아졸-2-일, 4-(2-메톡시피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로피리딘-4-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-니트로티아졸-2-일, 4-(1-메틸-2,3-디하이드로인텐-6-일)티아졸-2-일, 4-(8-클로로퀴놀린-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-피롤리딘-N-일-2,3-디플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(2-(피롤리딘-N-일)티아졸-4-일)티아졸-2-일, 4-(4,5-벤조-2,1,3-옥사디아졸-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-디메틸아미노피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-((4-메틸피페라진-N-일)피리딘-6-일)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-2-메틸피리딘-6-일)티아졸-2-일이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 2이고, Ar-Cy는 3-(2-메틸피리미딘-4-일)페닐이거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $D$ 는 트리플루오로메틸이고,  $n$ 은 2이고, Ar-Cy는 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일인 구조 I의 어느 하나 이상의 화합물.

[0028] d) W02009/152261 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

[0029] e)  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 1이고, Ar-Cy는 4-페닐티아졸-2-일, 4-(4-브로모페닐)티아졸-2-일, 2- 또는 4-(N-모르폴리닐)페닐, 4-(N-피페리디닐)페닐, 1-페닐-3-메틸피라졸-5-일, 4-(3,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4,6-트리메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-n-프로필페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-페닐페닐, 2-(N-피롤리디닐)페닐, 4-(N-아자사이클로헥틸)페닐, 4-페닐-5-에틸티아졸-2-일, 2- 또는 4-사이클로헥틸페닐의 어느 하나이거나, 또는  $R^2$ 는 메틸이고,  $R^1$ ,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 1이고, Ar-Cy는 4-사이클로헥틸페닐인 구조 I의 어느 하나 이상의 화합물.

[0030] f) W02007/073505 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

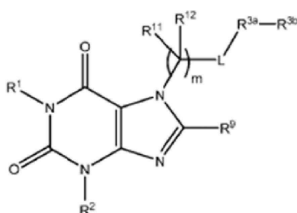
[0031] g)  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 1이고, Ar-Cy는 4-페닐티아졸-2-일, 4-(4-브로모페닐)티아졸-2-일, 2- 또는 4-(N-모르폴리닐)페닐, 4-(N-피페리디닐)페닐, 1-페닐-3-메틸피라졸-5-일, 2-(2-벤즈이미다졸릴)페닐, 4-(3,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4,6-트리메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-n-프로필페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-페닐페닐, 2-(N-피롤리디닐)페닐, 4-(N-아자사이클로헥틸)페닐, 4-페닐-5-에틸티아졸-2-일의 어느 하나인 구조 I의 어느 하나 이상의 화합물,

[0032] h) W02009/002933 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

[0033] i)  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고,  $D$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며,  $n$ 은 1이고, Ar-Cy는 4-(4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일인 구조 I의 화합물.

[0034] j) W02009/140519 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

[0035] k) 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



[0036]



[0037] 상기 식에서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐이고, 각각 1-4개의  $R^5$ 로 임의로 치환되며; L은  $NR^6SO_2$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $OC(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)O$ ,  $NR^6C(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ ,  $C(O)NR^6$ , O,  $C(O)$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR_6$ , 또는  $CH_2$ 이고, 각각의  $R^a$  및 R은 독립적으로 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이고, 각각 1-4개의  $R^7$ 로 임의로 치환되며; 각각의  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 티올, 알킬티올, 니트로, 또는 시아노이고, 각각 1-2개의 R로 임의로 치환되며; 각 R은 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 티오일, 설포닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알케닐, 하이드록시 $C_1-C_6$  알킬, 알콕시 $C_1-C_6$  알킬, 시아노알킬, 할로알킬, 아릴알킬,  $S(O)$ 알킬, 아실, 아미노, 아미드, 또는  $S(O)_2H$ , 아릴, 알콕시아릴이고; 각  $R^7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 옥소, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설포닐, 설포아미드, 아미도, 하이드록실 알콕실, 알콕시  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ 알킬, 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고, 각각 1-3개의 R로 임의로 치환되며; 각  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 할로, 하이드록실, 알콕시, 옥소, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노,  $C(O)OH$ ,  $-C(O)O$ 알킬, 티오일, 설포닐, 설포아미드, 아미도, 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로,  $C_1-C_6$  할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설포닐, 설포아미드, 아미도, 우레아, 설포닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고, 각각 1-3개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며; m은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0038] 1)  $R^1$  및  $R^2$  둘 다 메틸이고, D,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 모두 H이며, n은 1이고, Ar-Cy는 4-(4-브로모페닐)-6-트리플루오로메틸피리미딘-2-일, 4-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디플루오로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(3,4-메틸렌디옥시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메톡시나프트-1-일)티아졸-2-일, 4-(벤조-2-피페리디노)티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-메틸카보닐아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-브로모페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-(2-메톡시에틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메틸-3-니트로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-t-부틸카보닐아미노페닐)티아졸-2-일, 4-페닐-5-(1-메틸이미다졸-2-일)티아졸-2-일, 4-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(2,5-디에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-플루오로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-페닐-5-메틸카보닐티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(2-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(디메틸아미노)페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메틸카보닐아미노-2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-이소프로폭시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,3,4-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-클로로-4-메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-4-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3-니트로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-페닐페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4-디메톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2,4-디메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-시아노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2-메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(2-브로모-5-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로-4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로-4-에톡시-5-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(2-피리딜)티아졸-2-일, 4-(4-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(2,6-디클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-메틸페닐)티아졸-2-일, 4,5-비스(4-메틸페닐)옥사졸-2-일, 4,5-디페닐옥사졸-2-일, 4-(4-피리딜)티아졸-2-일, 4-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(2,4,6-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4,5-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 2-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸-5-일, 4-(2-(2-하이드록시에톡시)-5-브로모페닐)티아졸-2-일, 3-(벤조사졸-2-일)-2-메틸페닐, 4-(2,3-디클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐티아졸-2-일,

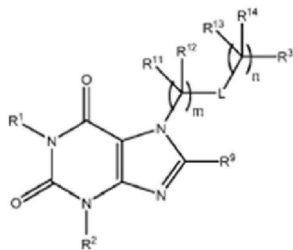


4-(3,4-디클로로페닐)-5-(4-메틸페닐)티아졸-2-일, 1-페닐-3-(4-메틸페닐)피라졸-5-일, 3-(4-플루오로페닐)피라졸-5-일, 4,5-비스(3,4-디클로로페닐)티아졸-2-일, 5-페닐티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메틸설포닐페닐)티아졸-2-일, 4,5-비스(2-푸릴)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메톡시페닐)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)피라졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)-1,3,4-옥사디아졸-5-일, 3-페닐피라졸-5-일, 5-(4-메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-니트로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 3-(티오펜-2-일)피라졸-5-일, 4-(4-클로로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-아미노티아졸-2-일, 2-(피롤-N-일)페닐, 2-(인돌-2-일)페닐, 4-(벤즈이미다졸로닐)티아졸-2-일, 2-클로로페닐피리드-4-일, 3-(4-클로로페닐)페닐, 4-(4-디에틸아미노-3-클로로페닐)티아졸-2-일, 5-(4-에톡시페닐)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)-5-피리딜, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-브로모페닐)티아졸-2-일, 4-(4-플루오로-3-N-모르폴리닐페닐)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)피라진-6-일, 4-(2,4,5-트리클로로페닐)티아졸-2-일, 5-(4-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(1-에톡시나프트-4-일)티아졸-2-일, 4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)티아졸-2-일, 2-(3,4-디클로로페닐)티아졸-4-일, 4-페닐-5-(4-에톡시페닐)이미다졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 2-(벤조티아졸-2-일)페닐, 4-(3-(N-피페리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)피리딘-2-일, 3-(4-디에틸아미노페닐)페닐, 4-(4-에톡시페닐)피라졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)-5-메틸피라졸-2-일, 4-(N-아세틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)피리미딘-2-일, 3-(티아졸-2-일)페닐, 4-(퀴놀린-2-일)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-아미노카보닐아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메톡시티아졸-2-일, 4-(4-(디에틸아미노설포닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(디메틸아미노설포닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(디하이드로벤조옥사진-3-온-6-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 4-(4-에톡시페닐)옥사졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)옥사졸-2-일, 3-(4-에틸티아졸-2-일)페닐, 3-(5-에틸티아졸-2-일)페닐, 3-(4-메틸티아졸-2-일)페닐, 4-(4-디에틸아미노-2-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-트리플루오로메톡시페닐)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)피리드-6-일, 3-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)페닐, 4-(4-디에틸아미노-2,3-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐설포닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(N-아세틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-에톡시나프트-1-일)티아졸-2-일, 1-(페닐메틸)-4-(3,4-디페닐)이미다졸-2-일, 4-(N-에틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)1,2,4-티아디아졸-5-일, 4-(N-아세틸-2,3-디하이드로인돌-6-일)티아졸-2-일, 4-(N-에틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)티오펜-5-일, 1-(4-클로로페닐)1,2,4-트리아졸-3-일, 1-페닐피라졸-4-일, 4-(N-아세틸인돌-6-일)티아졸-2-일, 4-N-메틸-2,3-디하이드로인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2-클로로-5-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디메틸아미노설포닐페닐)티아졸-2-일, 4-(3-메틸설포닐아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노설포닐페닐)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐-1,3,5-트리아진-4-일, 4-(4-(모르폴린-N-일설포닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디노설포닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 1-에틸-4-(2,3-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 1-메틸-4-(2,3-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 2-(1-나프틸)5-피리딜, 2-(3,4-디클로로페닐)5-피리딜, 4-(4-클로로페닐)-5-디메틸아미노메틸티아졸-2-일, 4-(3-디에틸아미노페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-(2-디메틸아미노에틸)티아졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메틸-2-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메틸-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-메톡시카보닐티아졸-2-일, 4-(1-브로모-2-에톡시나프트-6-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-메톡시카보닐메틸티아졸-2-일, 1,5-디메틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, N-(4-클로로페닐)피롤-3-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-아미노카보닐티아졸-2-일, 4-(2-에톡시나프트-6-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-하이드록시카보닐메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2,5-디플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2-에톡시페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(1-n-부틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)이미다졸-4-일, 4-(2-인돌릴)티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)이속사졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1-에틸-5-메틸-4-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-2-일, 4-페닐-5-(4-에톡시페닐)옥사졸-2-일, 2-나프틸-5-피리딜, 2-(4-클로로페닐)옥사졸-5-일, 4-(3-메틸에틸아미노페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-에톡시-3-디에틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-(4-에틸피라진-1-일)-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(3-에톡시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3,4-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로

페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-시아노페닐)티아졸-2-일, 4-(2-에톡시나프트-5-일)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)이소티아졸-3-일, 4-(N-메틸인돌-5-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에틸)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)티아졸-2-일 (이 경우 D는 트리플루오로메틸임), 1-(4-클로로페닐)-1,2,3-트리아졸-4-일, 4-(4-(2H-이미다졸-1-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-테트라졸-5-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-메틸-4-메톡시페닐메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3,5-디플루오로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-N-모르폴리닐-3-트리플루오로메틸페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-니트로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-트리플루오로메틸페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(3-하이드록시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-하이드록시카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-N-피롤리디닐-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-트리플루오로메틸페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-아미노페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(4-에틸피페라진-1-일)페닐)-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3,5-디플루오로페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(4-(N-모르폴리닐)-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-2,5-디플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피라졸릴)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 3-(5-메틸티아졸-2-일)페닐, 4-(1-에톡시나프트-3-일)티아졸-2-일, 5-(4-클로로페닐)이소티아졸-3-일, 4-(5-벤조푸릴)티아졸-2-일, 3-(4-클로로페닐)이소사졸-5-일, 4-(3-N-피롤리디닐카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(3-N-모르폴리닐카보닐페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-트리플루오로메틸카보닐티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-에틸아미노-3-플루오로페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-5-트리플루오로메틸티아졸-2-일, 4-(4-(2-디메틸아미노에톡시)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 2-(4-(N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)피리딘-5-일, 4-(4-플루오로-3-9N-피롤리디닐0페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-3-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤릴)페닐)-5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일, 2-(4-클로로페닐)티오펜-5-일, 4-(1-에톡시나프트-5-일)티아졸-2-일, 1-(4-클로로페닐)피라졸-3-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-2,5-디플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-(N-피페리디닐)-3-트리플루오로메틸페닐)-5-메틸티아졸-2-일, 4-(4-클로로페닐)-5-n-프로필티아졸-2-일, 4-(4-에톡시-2-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-클로로-2-(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)페닐)-5-플루오로티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리딘-5-일)티아졸-2-일, 2-(4-(N-피롤리디닐)페닐)피리딘-5-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리딘-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5-n-프로필티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노-2-클로로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-에틸-5(4-클로로페닐)티아졸-2-일, 4-4(3,4-디클로로페닐)-5-아미노티아졸-2-일, 4-(6-클로로퀴놀린-3-일)티아졸-2-일, 4-(2,4-비스(N-피롤리디닐)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-(2,5-디메틸피롤리딘-1-일)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-벤조티오펜-3-일티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(4-메틸아미노페닐)티아졸-2-일, 4-(2,6-디에톡시-3-브로모페닐)티아졸-2-일, 2-(티오펜-2-일)페닐, 2-(피롤리돈-N-일)페닐, 1-페닐-3-t-부틸피라졸-5-일, 4-(4-(1-에틸테트라졸론-4-일)페닐)티아졸-2-일, 4-(4-디에틸아미노카보닐페닐)-5-페닐티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤릴)페닐)-5-(트리플루오로메틸)티아졸-2-일, 4-(피리미딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(4-(N-모르폴리닐)-3-플루오로페닐)-5-n-프로필티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피린-4-일)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피린-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-(N-아자사이클로헥틸)-3-플루오로페닐)티아졸-2-일, 4-(2-클로로피리딘-4-일)티아졸-2-일, 4-(2-메톡시피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로피린-4-일)티아졸-2-일, 4-(3,4-디클로로페닐)-5-니트로티아졸-2-일, 4-(N-메틸-2,3-디하이드로인돌-6-일)티아졸-2-일, 4-(8-클로로퀴놀린-3-일)티아졸-2-일, 4-(4-(N-피롤리디닐)-2,3-디플루오로페닐)-5-에틸티아졸-2-일, 4-(2-(N-피롤리디닐)티아졸-4-일)티아졸-2-일, 4-(벤조푸라잔4-일)티아졸-2-일, 4-(2-디메틸아미노피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-플루오로피리딘-5-일)티아졸-2-일, 4-(2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리딘-6-일)티아졸-2-일, 4-(3-플루오로-2-메틸피리딘-6-일)티아졸-2-일의 어느 하나인 구조 I의 어느 하나 이상의 화합물.

[0039] m) W02009/140517 A1호에 기술된 어느 하나 이상의 화합물;

[0040] n) 하기 화학식의 화합물 또는 그의 염:



[0041]

[0042] 상기 식에서, 각각의  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로, H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐이고, 각각 1-4개의  $R^5$ 로 임의로 치환되며; L은  $NR^6SO_2$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $C(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)$ ,  $OC(O)NR^6$ ,  $NR^6C(O)O$ ,  $NR^6C(O)NR^6$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $NR^6$ ,  $CH_2$ , O,  $C(O)NS(O)_2$ ,  $S(O)_2NC(O)$ , 헤테로아릴, 또는 사이클릴이고; R은  $C_4-C_{14}$  사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각 1-4개의  $R^7$ 로 임의로 치환되며; 각  $R^5$ 는 독립적으로 할로, 하이드록실, 알콕시, 티올, 알킬티오, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도, 알킬아미도, 디알킬아미도, 티오일, 설폰일, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 각  $R^6$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 아릴, 아릴알킬, 또는 아세틸이고; 각  $R^7$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록실, 알콕시, 티올, 알킬티오, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설폰일, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰일우레아, 하이드록실 알콕실, 알콕시 알콕실, 아실, 니트로, 또는 시아노이고, 각각 1-3개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며; 각  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 티올, 알킬티오, 아릴옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 설폰일, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰일우레아, 아실, 니트로, 시아노, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티오일, 알킬티오일, 설폰일, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰일우레아, 아실, 니트로, 시아노이고, 1-3개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며; 각각의  $R^{11}-R^{14}$ 는 독립적으로, H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐, 또는  $C_2-C_6$  알키닐, 할로, 하이드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 티올, 알킬티올, 니트로, 또는 시아노이고, 각각 1-2개의  $R^8$ 로 임의로 치환되며; 각각의 m 및 n은 독립적으로, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[0043] o) 후술하는 화합물 7, 13, 17, 27, 28, 39, 42, 43, 44, 58, 65, 71 및 80, 및 또한 임의로 83의 어느 하나 이상, 임의로 전부.

[0044] 하기의 특정 선택사항이 개별적으로 또는 임의의 적합한 조합으로 제1 양태와 결합하여 사용될 수 있다.

[0045]  $R^1$  및  $R^2$ 는, 독립적으로, 메틸 또는 에틸일 수 있다. 이들은 둘 다 메틸일 수 있다.  $R^3$  및  $R^4$ 는 둘 다 H일 수 있다. 이들은 둘 다 알킬, 예를 들어 메틸 또는 에틸일 수 있다.  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 알킬 (예를 들어 메틸 또는 에틸)일 수 있고, 다른 하나는 H일 수 있다.  $R^5$ 는 수소일 수 있다. 이는 메틸일 수 있거나, 특정의 다른 알킬일 수 있다.

[0046] Ar이 6-원 고리인 경우, 이는 1,4-이치환될 수 있다. Ar이 5-원 고리인 경우, 이는 1,3-이치환될 수 있다. Ar은 1,2-이치환되지 않은 고리일 수 있다. 이 문맥에서, "이치환된"은 Cy 및  $NR^5$ 로 치환된 것을 말한다.

[0047] Ar은 이치환된 벤젠 고리 (즉, 페닐렌 고리), 이치환된 티오펜 고리 또는 1 내지 4개의 질소 원자를 가지는 이치환된 질소 헤테로사이클일 수 있다. 이는 0 내지 2개의 질소 원자를 가지는 6 원 방향족 고리일 수 있다. 이는 2-티아졸릴 고리가 아닌 고리일 수 있다. 이는 피리다진 고리, 예를 들어 피리다진-3,6-디일일 수 있다.

[0048] Cy는 0 내지 2개의 질소 원자, 0 또는 1개의 황 원자 및 0 또는 1개의 산소 원자를 가지는 5 또는 6 원 방향

족 고리일 수 있다. 달리, 이는 피페라진일 수 있다. 피페라진은 양 질소 원자에서 치환될 수 있다. Cy는 염소를 갖지 않을 수 있다. 이는 클로로페닐 그룹 (임의로 추가로 치환된)이 아닌 그룹일 수 있다. 일부 구체예에서 화합물 I는 염소를 갖지 않는다.

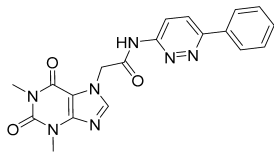
- [0049] n 1일 수 있다.
- [0050] D는 H일 수 있다.
- [0051] 조절은 억제일 수 있다.
- [0052] 특정 구체예에서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 둘 다 메틸이고,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및 D는 모두 H이며, n은 1이다. 이러한 구체예의 특정 경우에 있어서, Ar은 1 또는 2개의 질소 원자를 갖고 고리 상에서 1,4-관계인 Cy 및 아미드 질소 외의 치환체를 갖지 않는 6-원 고리이다.
- [0053] 화합물은 STF3A에 대해 10 마이크로몰 미만, 또는 5 마이크로몰 미만 또는 1 마이크로몰 미만, 또는 0.1 마이크로몰 미만의  $IC_{50}$ 을 가질 수 있다.
- [0054] 화합물은 TRPA1을 조절하지 않을 수 있거나, 또는 억제하지 않을 수 있다. 이는 < 5 마이크로몰의  $IC_{50}$  또는 < 10 마이크로몰의  $IC_{50}$ 에서 TRPA1을 억제하지 않을 수 있다.
- [0055] 제1 양태는 또한 화합물의 모든 거울상이성체 및 부분입체이성체뿐만 아니라, 화합물의 염도 포함한다. 적합한 염은 약학적으로 및/또는 수의학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 하이드로클로라이드 염을 포함한다. 화합물의 자유 염기도 또한 포함된다.
- [0056] 본 발명의 제2 양태에서, Wnt 활성화 및/또는 포큐파인 (porcupine) 활성을 조절, 임의로 억제하기 위한 제1 양태에서 정의된 화합물의 용도가 제공된다. 세포, 또는 Wnt 단백질 또는 Wnt 수용체를 제1 양태에서 정의된 화합물에 노출하는 것을 포함하는, Wnt 활성화 (예를 들어 Wnt 분비) 및/또는 포큐파인 활성을 조절, 임의로 억제하기 위한 방법이 또한 제공된다. 세포는 Wnt 단백질을 과발현하는 세포일 수 있다. 방법은 시험관 내 방법 또는 생체 내 방법일 수 있다. 이론에 구애없이, 본 발명자들은 제1 양태에서 정의된 화합물이 Wnt 단백질의 분비를 억제한다고 가정하였다. 본 발명의 화합물은 분비된 Wnt 단백질의 팔미토일화에 필수적이고 특이적인 포큐파인을 억제할 수 있다. 따라서 일 구체예에서, 세포 내에 Wnt 분비를 억제하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 세포를 제1 양태에서 정의된 화합물에 노출하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, Wnt 단백질을 과발현하는 세포 내에 Wnt 분비를 억제하기 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 세포를 제1 양태에서 정의된 화합물에 노출하는 것을 포함한다.
- [0057] 본 발명의 제3 양태에서, Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태를 치료하기 위한 제1 양태에서 정의된 화합물의 용도가 제공된다. Wnt 경로 활성화는 과다 활성일 수 있다. 이 양태는 또한 치료적 유효량의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 질병 또는 병태를 치료하는 방법을 포함한다. 대상체는 인간일 수 있거나, 인간을 제외한 것, 예를 들어 인간을 제외한 포유동물 또는 기타 인간을 제외한 동물일 수 있다.
- [0058] 질병 또는 병태는 암, 섬유증, 줄기 세포 및 당뇨병성 망막병증으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 암은 이상, 임의로 고 Wnt 활성이 특징인 암일 수 있다.
- [0059] 본 발명의 제4 양태에서, 이상, 임의로 고 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태 치료용 약제의 제조를 위한 제1 양태에서 정의된 화합물의 용도가 제공된다. 질병 또는 병태는 암, 섬유증, 줄기 세포 및 당뇨병성 망막병증, 류마티스성 관절염, 건선 및 심근 경색으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 질병 또는 병태를 치료하기 위한 조성물 또는 의약이 또한 제공되며, 상기 조성물 또는 의약은 제1 양태에서 정의된 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 어쥬번트와 함께 포함한다.
- [0060] 질병 또는 병태는 암, 예컨대 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 위암, 폐암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 비소세포 폐암뿐만 아니라, 만성 림프성 백혈병, 중피종, 흑색종, 췌장 선암, 기저 세포 암종, 골육종, 간세포 암종, 빌름스 종양 또는 수모세포종일 수 있다. 질병 또는 병태는 중증의 섬유성 질병, 예컨대 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증 또는 신장 섬유증일 수 있다. 이는 퇴행성 질병일 수 있다. 이는 당뇨병성 망막병증과 같은 대사 질병일 수 있다.
- [0061] 본 발명의 제5 양태에서, 요법에 사용하기 위한 제1 양태에서 정의된 화합물이 제공된다.
- [0062] 본 발명의 제6 양태에서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 어쥬번트와 함께 제1 양태에

따른 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0063] 본 발명의 제7 양태에서, 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드의 자유 염기의 무수 형태가 제공된다. 또한 상기 무수 자유 염기를 포함하는 약학 조성물, 치료적 유효량의 상기 무수 자유 염기를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법 및 증식성 질환의 치료 또는 증식성 질환의 치료용 의약의 제조에서 상기 무수 자유 염기의 용도가 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 화합물 5로 처리된 마우스에서의 종양 중량 및 용적을 나타낸다:



도 2는 화합물 5로 처리된 종양의 이미지를 나타낸다.

도 3은 포큐파인 억제제로 유도되는 p-LRP6 (Ser 1490) 억제 (시험관 내)의 경시 변화를 나타낸다. 이것은 표시된 시점에 대한 2  $\mu$ M의 화합물 5로 처리된 PA-1 기형암종 세포의 웨스턴 블롯 분석이다. 대조군으로, 증식 배지 단독 또는 비히클 (DMSO)로 48 시간 처리된 세포를 포함시켰다. (A) 좌측에 표시한 항체를 이용한 웨스턴 블롯. (B) 총 LRP6에 대한 pLRP6의 농도 분석.

도 4는 pLRP6 시험관 내 억제-용량 적정을 나타낸다. 이는 제시한 용량의 화합물 5로 6 시간동안 처리한 HPAF-II 췌장 선암 세포의 웨스턴 블롯 분석이다. 양성 대조군은 비처리 STF3 세포 및 비히클 (DMSO) 만으로 처리된 세포의 세포 용해물이다. (A) 좌측에 표시한 항체를 이용한 웨스턴 블롯. (B) 총 LRP6에 대한 pLRP6의 농도 분석.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 구체에 설명

[0066] 본 발명은 Wnt 활성을 조절하는 신규 화합물의 제조 및 용도, 특히 Wnt 신호전달 경로에 연관된 기능장애를 가지는 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 및 병태, 즉, 암, 섬유증, 줄기 세포 및 당뇨병성 망막병증을 치료 또는 예방하기 위한, 단독제 또는 조합제로서의 상기 화합물의 사용 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 Wnt 경로 조절제로서 작용하는 류의 화합물, 및 이들 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 줄기 세포 유지에서의 주요 역할을 비롯해 Wnt가 다양한 기전을 통해 암의 증식에 기여하는 Wnt 신호전달 경로와 연관된 기능장애를 가지는 질병 치료용 의약을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다. Wnt 경로의 기능장애는 자궁경부암, 결장암, 유방암, 방광암, 두경부암, 위암, 폐암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 비소세포 폐암과 같은 암뿐만 아니라, 만성 림프성 백혈병, 중피종, 흑색종, 췌장 선암, 기저 세포 암종, 골육종, 간세포 암종, 빌름스 종양 및 수모세포종 및 기타 고 Wnt 발현 질병, 예컨대 섬유증 (피부, 특발성 폐, 간, 신장 간질, 심근, 경색부 및 간의 것 포함) 및 당뇨병성 망막병증을 포함하나 이에 한정되지 않는 병태와 관련된다. 특정 구체예에서 호흡기 병태, 또는 호흡기 종양은 본 발명에 의해 치료되는 병태가 아닐 수 있다.

[0067] 본 발명의 화합물중 많은 것이 1,3-디메틸-3,7-디하이드로-1H-퓨린-2,6-디온 또는 1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로퓨린 및 관련 화합물이다. 이들의 일반 구조는 앞에서 정의한 바와 같은 구조 (I)이다. 이 정의에 다음이 적용될 수 있다.

[0068] 알킬 그룹은 선형일 수 있거나 분지형일 수 있다. 이들은 C1 내지 C12일 수 있거나, C12 초과일 수 있다. 이들은 예를 들어 C1 내지 C6, C1 내지 C3, C3 내지 C6 또는 C6 내지 C12, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실, 옥틸, 이소옥틸, 데실 또는 도데실일 수 있다. 특정의 경우 이들은 고리 구조를 포함할 수 있다. 따라서 이들은 예를 들어 사이클로헥실, 메틸사이클로헥실, 이소프로필사이클로헥실, 사이클로부틸에틸 등일 수 있거나, 이를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서 이들은 아다만틸과 같은 케이지 구조가 아니다.

[0069] 아릴 그룹은 호모방향족일 수 있다. 이들은 벤제노이드일 수 있다. 이들은 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 폴



리사이클릭 (즉, 2개 초과와 고리 함유)일 수 있다. 이들은 융합 및/또는 비융합 고리를 포함할 수 있다. 달리 특정되지 않으면, 이들은 임의의 적합한 치환 패턴, 예를 들어 오르토, 메타, 파라를 가진다. 특정되지 않으면, 이들은 임의의 적당한 수의 치환체를 가질 수 있다 (예를 들어 모노사이클릭 방향족은 1 내지 5개의 치환체를 가질 수 있고, 융합 바이사이클릭 방향족은 1 내지 7개의 치환체를 가질 수 있는 등등이다).

[0070] 헤테로아릴 그룹은 1개의 헤테로원자를 가질 수 있거나, 또는 2, 3 또는 4개의 헤테로원자 또는 일부의 경우 4개 초과와 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로원자(들)는 보통 (독립적으로) N, S 및 O에서 선택되지만, 일부의 경우에는 다른 헤테로원자가 존재할 수도 있다. 헤테로아릴 그룹은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭이 아니라면, 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 가진다. 달리 특정되지 않으면, 이들은 임의의 적합한 치환 패턴을 가질 수 있고 임의의 적당한 수의 치환체를 가질 수 있다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭일 수 있다. 융합 고리는 헤테로아릴 고리 또는 호모아릴 고리일 수 있으며, 단 적어도 하나는 헤테로아릴이다.

[0071] 비방향족 고리는, 달리 특정되지 않으면, 카보사이클릭일 수 있거나, 또는 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 가질 수 있다. 각각의 헤테로원자는, 독립적으로, N, S 또는 O, 또는 특정한 다른 헤테로원자일 수 있다. 고리는 4 내지 8개, 보통 5 또는 6개의 고리 원자를 가질 수 있다. 적합한 예로서는 피페라지닐 및 모르폴리닐 고리를 포함한다. 구조 (I)에서의 그룹 Cy가, 일부 구체예에서, 이러한 고리의 일례일 수 있다.

[0072] 용어 "임의로 치환된"은 하나 이상의 치환체가 존재할 수 있거나, 또는 치환체가 없을 수도 있음을 가리킨다. 치환체는 상기 그룹 (알킬, 아릴, 헤테로아릴, 비방향족 고리) 상에 존재할 수도, 존재하지 않을 수도 있다. 그룹의 구조로 나타내어진 바와 같이, 그룹 상에 0, 1, 2, 3 또는 4개 또는 4개 초과와 치환체가 있을 수 있다. 가능한 치환체는 할로젠 (예를 들어 불소, 염소 또는 브롬), 알킬 그룹, 알콕시 그룹 (즉, O-알킬, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다), 아릴옥시 그룹 (즉, O-아릴, 여기서 아릴은 상기 정의된 바와 같다), 에스테르, 아마이드 또는 설포네이트 에스테르 그룹 (즉, CO<sub>2</sub>R, CONHR, SO<sub>2</sub>R, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같은 알킬이다)을 포함하지만, 다른 치환체가 추가로 또는 선택적으로 존재할 수 있다. 치환체를 나타낸 경우, 용어 "임의로 치환된"은 나타내지 않은 추가 치환체의 가능성을 가리킨다. 즉, 예를 들어 구조 I에서, Ar이 "임의로 치환된" 것으로 표시된 경우, 이는 Cy 및 NR<sup>5</sup>에 대한 추가 치환체의 가능성을 가리키지만, Cy 또는 NR<sup>5</sup>가 부재할 수 있다는 가능성을 가리키지는 않는다. 따라서, 예를 들어, Ar이 "이치환된" 방향족 고리로 표시된 경우, 이는 고리 상에 단 2개의 치환체만이 있고, 즉, Cy 및 아마이드 질소 외의 추가 치환체는 없는 의미로 받아들여야 한다. 예를 들어, 화합물 1에서 1,4-페닐렌 그룹은 "이치환된"으로 간주된다.

[0073] 구조 (I) 및 (II)에서, n은 1 내지 5일 수 있다. 이는 1 내지 3일 수 있다. 이는 1, 2, 3, 4 또는 5의 어느 하나일 수 있다. 치환체 D는 H, 할로젠, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 또는 디알킬아미노일 수 있고, 각각 (H 및 할로젠 제외) 임의로 치환된다. 예로서는 수소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 페닐, 트리플루오로메틸, 디메틸아미노, N-피페리디닐, N-피페라지닐, N-메틸-N'-피페라지닐 등을 포함한다. 많은 구체예에서, n은 1이다.

[0074] 일부 경우에, 치환체 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 동일하고, 달리 이들은 상이하다. 이들이 상이한 경우, 이들은 이들이 부착된 탄소 원자에서 입체화학이 생긴다. 일반적으로 그 탄소에서 (또는 각 탄소에서)의 입체화학은 (S) 또는 (R)일 수 있다. n이 1이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 H이고 다른 하나는 알킬 그룹인 특정 예에서, 바람직한 입체화학은 구조 (II)에 표시된 바와 같으며, 여기서 Me는 알킬 그룹을 나타낸다. 알킬 그룹이 메틸인 경우, 이 입체화학이 특히 바람직하다.

[0075] 구조 (I)에서 그룹 Ar의 예는 1,4-페닐렌, 2,5-피리딘디일, 3,6-피리다진디일, 2,5-피라진디일, 2,5-티오펜디일, 2,4-티오펜디일, 2,5-푸란디일, 2,4-푸란디일 등을 포함한다. 구조 (I)에서 그룹 Cy의 예는 페닐, 티아졸-2-일, 티오펜-2-일, 티오펜-3-일, 피리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-4-일, N-이미다졸릴, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴, N-모르폴리닐 또는 N' 치환된 N-피페라지닐을 포함한다. 피페라지닐 치환체의 N' 위치에서의 적합한 치환체는 -C(=O)X를 포함하며, 여기서 X는 t-부톡시, 네오펜틸, 메틸, 페닐, p-클로로페닐, 벤질, α, α-디플루오로벤질, 클로로벤질, 플루오로벤질 등이다.

[0076] 일부 구체예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하다. 이들은 둘 다 메틸일 수 있다. 이들은 둘 다 에틸일 수 있다. 후자의 경

우, Ar은 1,4-페닐렌일 수 있고, Cy는 티오펜-3-일일 수 있다.

[0077] 일부 구체예에서 D는 H이다. 다른 구체예에서, D는 메틸, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 페닐, 디메틸아미노, 모르폴린-N-일, 티오펜-3-일 또는 브로모이다. D가 H가 아닌 경우 (예를 들어 메틸, 사이클로프로필, 트리플루오로메틸, 페닐, 디메틸아미노, 모르폴린-N-일, 티오펜-3-일 또는 브로모인 경우), Ar은 1,4-페닐렌일 수 있고, Cy는 티오펜-3-일일 수 있다.

[0078] 일부 구체예에서, n은 1이고, 다른 구체예에서, n은 2 또는 3이다. n이 2 또는 3인 경우, Ar은 1,4-페닐렌일 수 있고, Cy는 티오펜-3-일 또는 티아졸-2-일일 수 있다.

[0079] 일부 구체예에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 다 H 또는 둘 다 메틸이다. 다른 구체예에서, 하나는 H이고, 다른 하나는 메틸 또는 에틸이다. 이들이 둘 다 H인 것은 아닌 경우, Ar은 1,4-페닐렌일 수 있다. 달리, 이들이 둘 다 H인 것은 아닌 경우, Ar은 1,4-페닐렌이거나, 또는 Cy는 페닐 또는 티아졸-2-일이다.

[0080] 일부 구체예에서 R<sup>5</sup>는 H이다.

[0081] 일부 구체예에서 Ar은 1,4-페닐렌이고 Cy는 티오펜-3-일 또는 티아졸-2-일이다. 특정 구체예에서 Ar은 1,4-페닐렌이고 Cy는 티오펜-3-일이다.

[0082] 특정 구체예에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 둘 다 Me이고, D는 H이고, n은 1이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 둘 다 H이다. 이러한 구체예에서, Ar이 1,4-페닐렌인 경우, Cy는 티오펜-3-일이 아닌 것이 바람직하다. 이러한 구체예의 변형에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 둘 다 메틸인 것은 아니거나, 또는 D는 H가 아니거나, 또는 n은 1이 아니거나, 또는 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 둘 다 H인 것은 아니거나 (임의로 이들의 복수개 및 특정의 경우 전부 적용된다), Ar은 1,4-페닐렌이고, Cy는 티오펜-3-일 또는 티아졸-2-일이다 (임의로 Ar은 1,4-페닐렌이고 Cy는 티오펜-3-일이다).

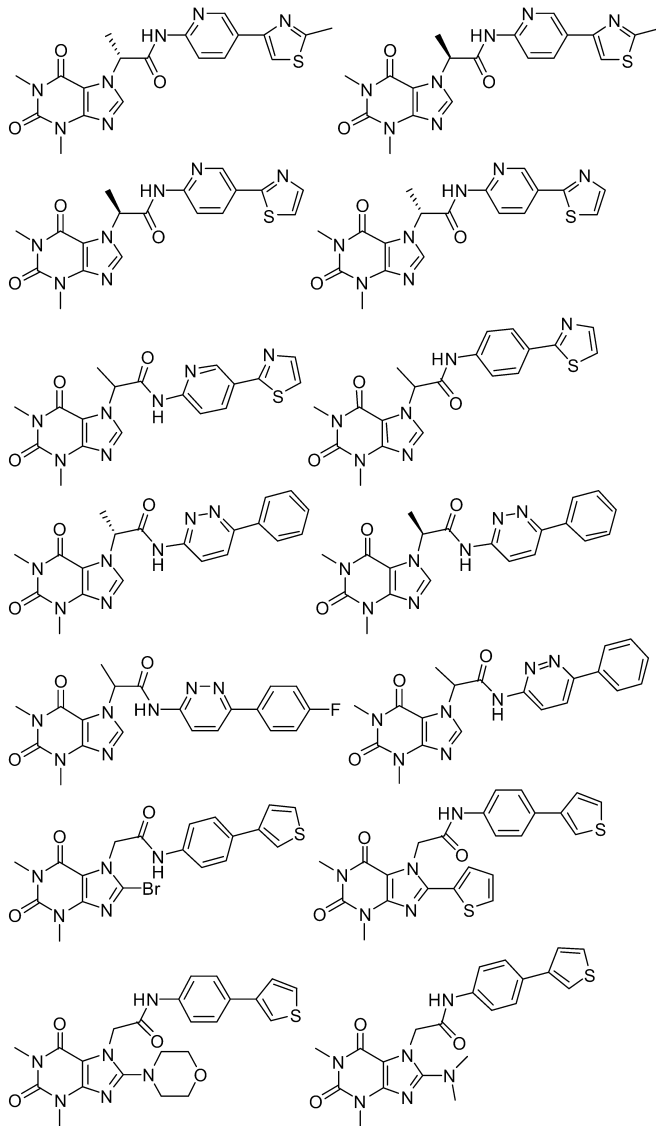
[0083] 일부 구체예에서, 화합물 7, 13, 27, 28, 39, 42, 43, 44, 58, 65, 71, 80 및 83 중 어느 하나 이상, 임의로 전부가 본 발명의 범위에서 제외될 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 8, 12, 55 및 85 중 어느 하나 이상, 임의로 전부가 제외될 수 있다.

[0084] 일부 구체예에서, Ar 및 Cy가 둘 다 임의로 치환된 페닐 고리인 것은 아니다. 일부 구체예에서, Ar 및 Cy의 적어도 하나는 헤테로방향족 또는 비방향족이다. 일부 구체예에서 Ar 및 Cy의 적어도 하나는 헤테로방향족이다.

[0085] 일부 구체예에서, Ar이 1,4-페닐렌 또는 2,5-피리디일면, Cy는 1개 이하의 고리 질소 원자를 가진다. 다른 구체예에서, Ar이 5-원 고리이면, 이는 옥사졸리일이 아니다. 또 다른 구체예에서, Ar이 5-원 고리이면, 이는 티오펜디일, 예를 들어 티오펜-2,4-디일일 수 있다. 본 명세서의 문맥에서, "A이면 B이다"는 A가 그 경우가 아니거나, 또는 A 및 B 둘 다 그 경우인 가능성을 제시하는 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "Ar이 5-원 고리이면, 이는 티오펜디일일 수 있다"는 것은 Ar이 5-원 고리가 아니거나, 또는 Ar이 티오펜디일 고리임을 의미할 수 있는 것으로 간주되어야 한다. 이 경우, Ar은 예를 들어, 피리딘디일 고리일 수 있지만, 푸란디일 고리일 수는 없다.

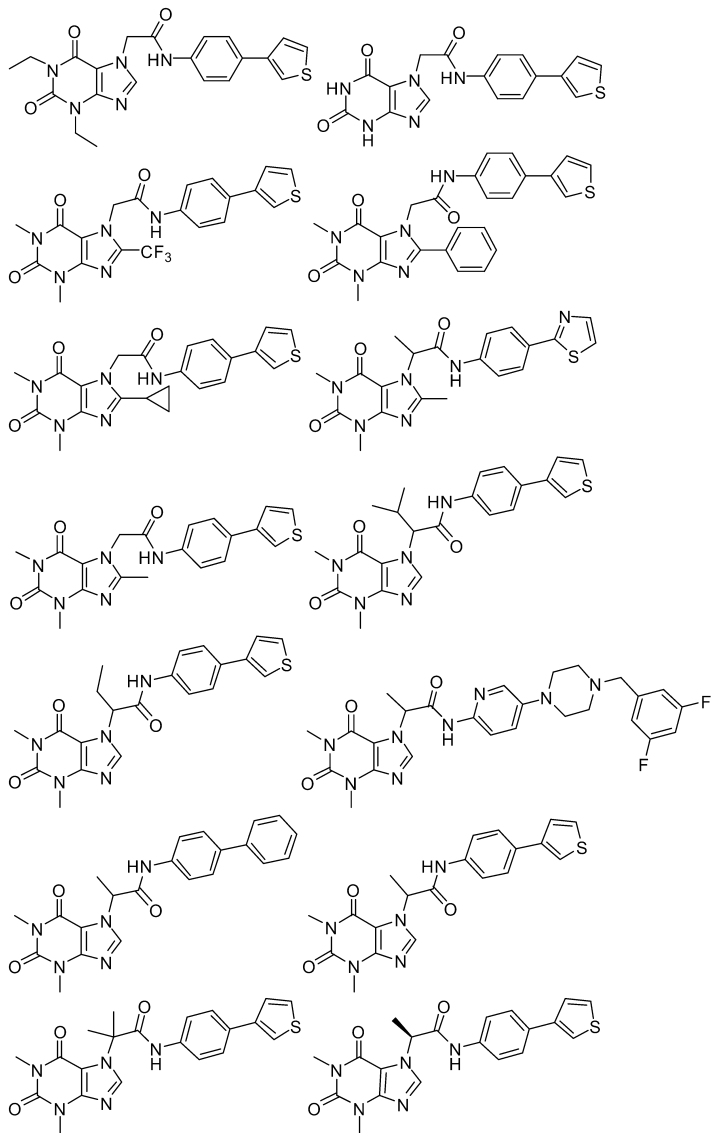
[0086] 다양한 구체예에서 상술된 많은 (전부는 아님) 제한은 조합하여 사용될 수 있고, 본 발명은 명백히 이들이 실행 가능한 경우 이러한 조합을 고려한다.

[0087] 본 발명의 화합물의 특징 (제한적이지 않음) 예들이 이하에 제시된다:

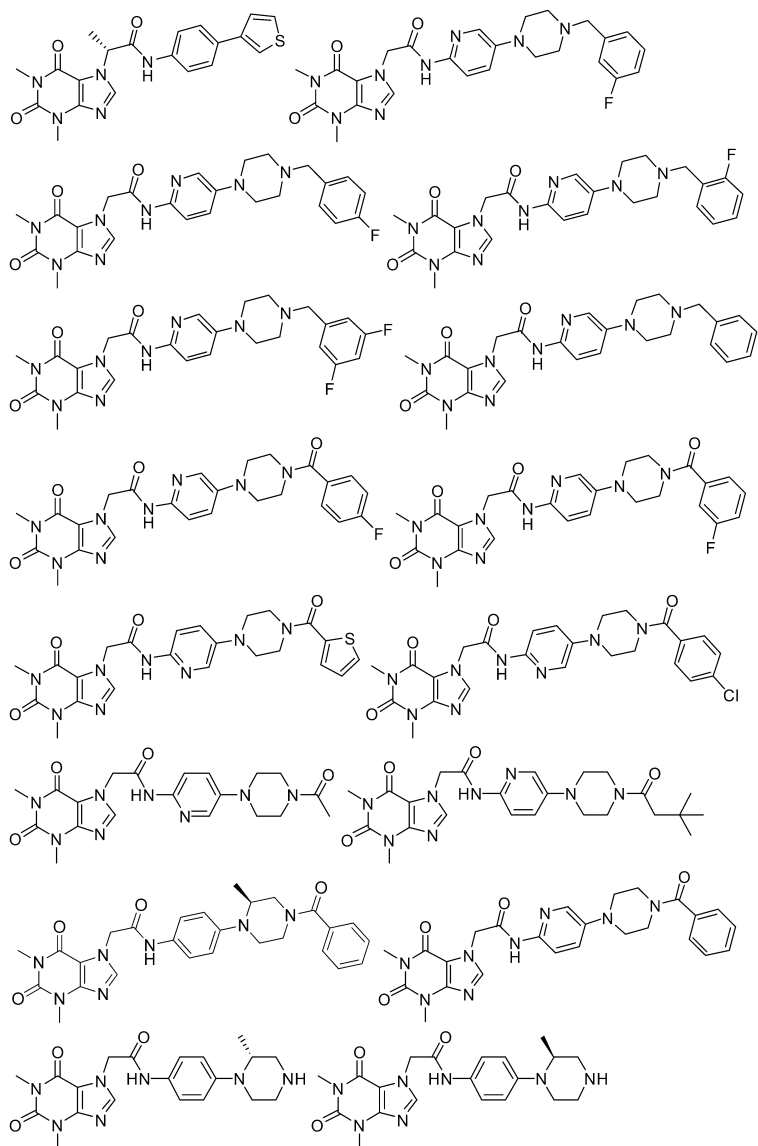


[0088]

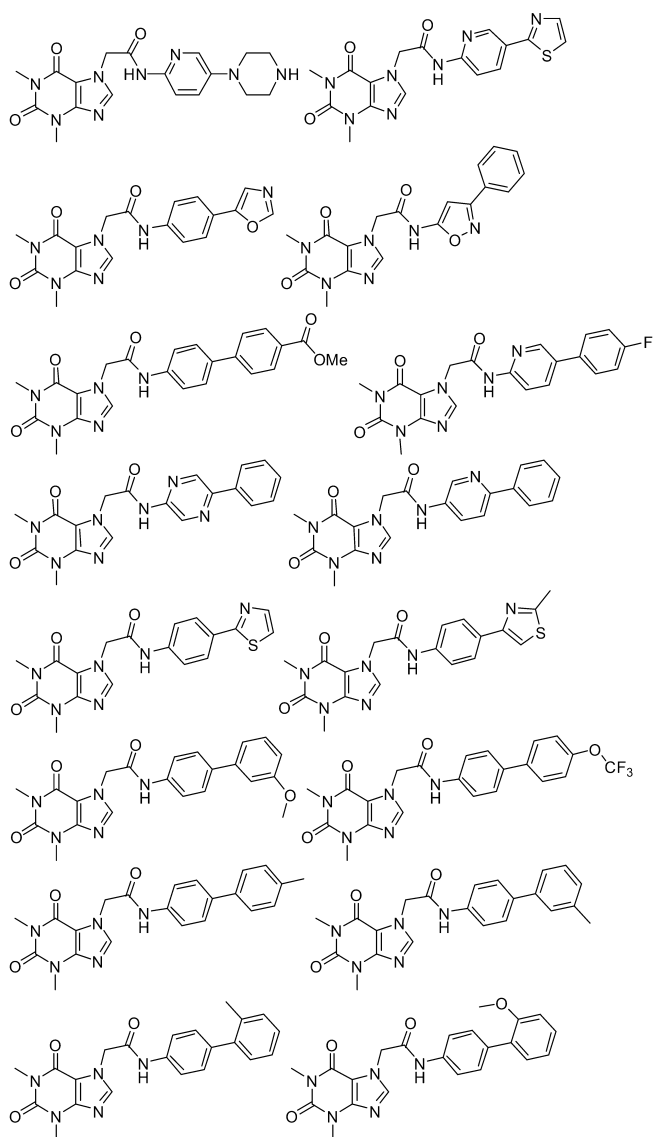




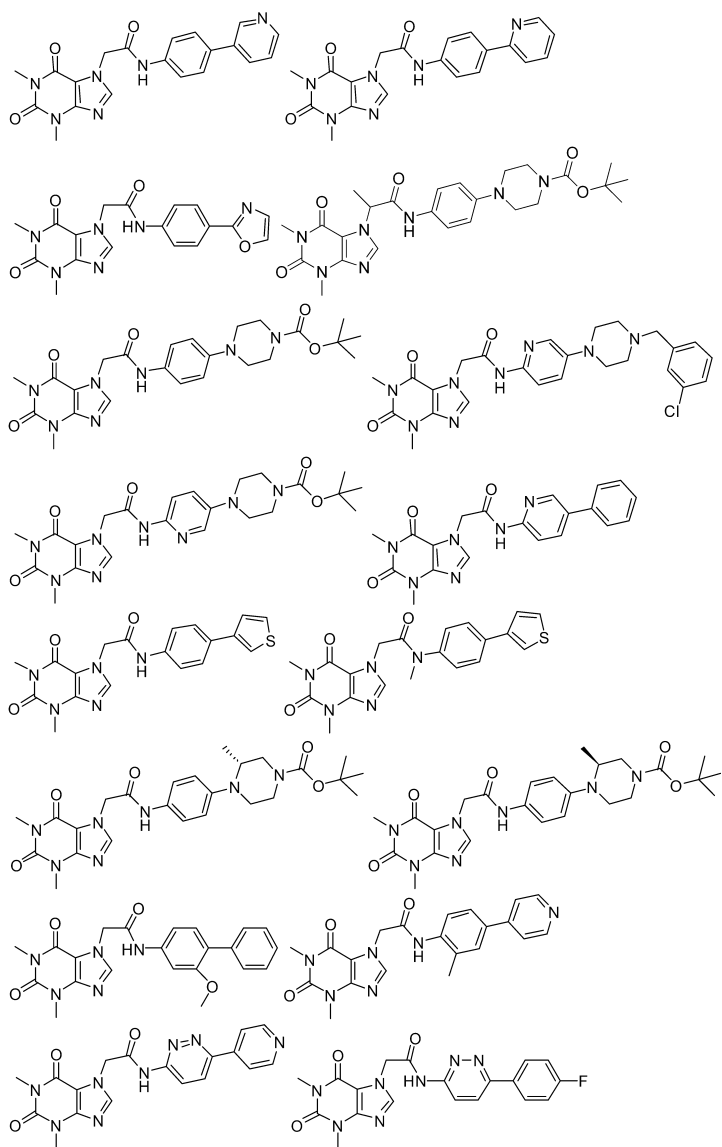
[0089]



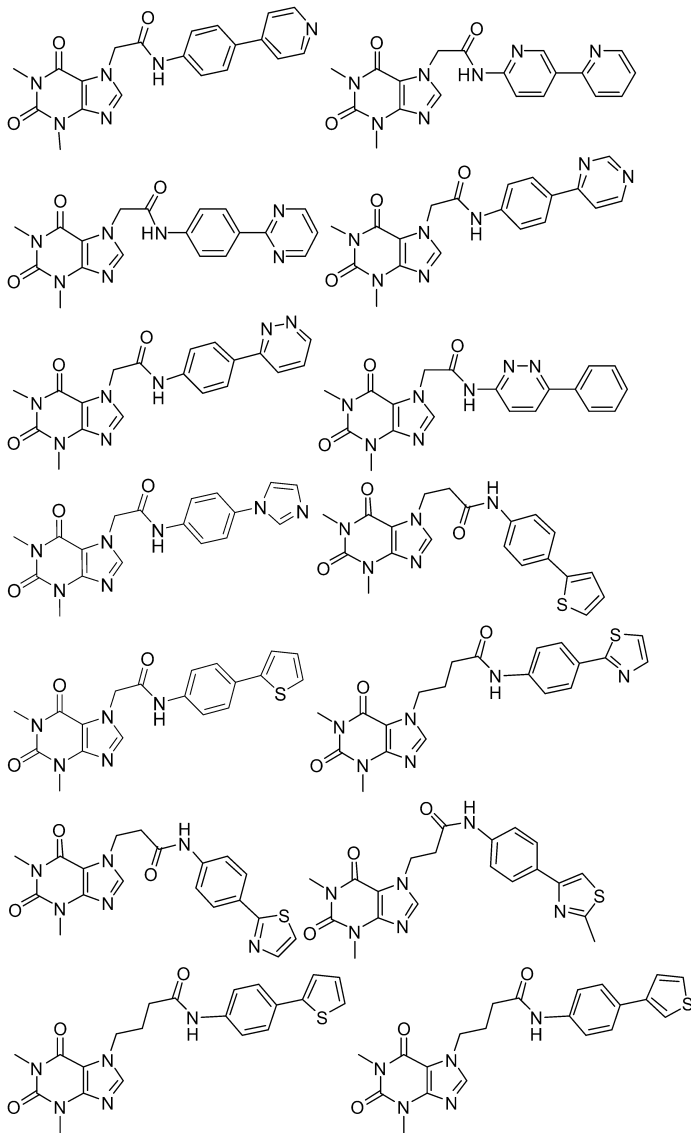
[0090]



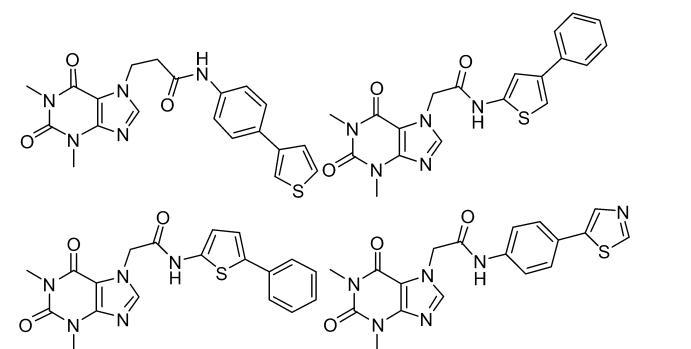
[0091]



[0092]



[0093]



[0094]

[0095]

본 발명의 화합물은 STF3A에 대해 약 10 마이크로몰 미만의  $IC_{50}$ 을 가질 수 있다.  $IC_{50}$ 은 약 5, 2, 1, 0.5, 0.2 또는 0.1 마이크로몰 미만일 수 있다. 이는 약 0.01 내지 약 10 마이크로몰, 또는 약 0.01 내지 5, 0.01 내지 1, 0.01 내지 0.5, 0.01 내지 0.1, 0.01 내지 0.05, 0.1 내지 5, 0.1 내지 1, 0.1 내지 0.5, 0.1 내지 10, 0.5 내지 10, 1 내지 10, 5 내지 10, 1 내지 5 또는 0.1 내지 0.5, 예를 들어 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 마이크로몰일 수 있다.  $IC_{50}$ 을 검사하기 위한 적합한 방법은 다음과 같다: 75  $\mu$ l 배양 배지내 약 5000개의 세포를 블랙 96 웰 플레이트의 각 웰에 시딩하고, 37  $^{\circ}$ C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어 연속 희석한 화합물 25  $\mu$ l를 세포에 첨가하여 최종 농도로 하였다. 처리 하루 후, 100  $\mu$ l의 발광성 세포 생존 검정용 시약을 각 웰에 첨가하고, 10 분동안 실온

에서 인큐베이션하였다. 이어 발광을 측정하여 IC<sub>50</sub>을 결정하였다.

- [0096] 화합물은 TRPA1을 조절하지 않거나, 억제하지 않도록 하는 것일 수 있다. 이는 약 10 마이크로몰 또는 약 5 마이크로몰 또는 약 2 마이크로몰 또는 약 1 마이크로몰의 IC<sub>50</sub>에서 TRPA1을 억제하지 않을 수 있다. 이는 TRPA1 비-억제제일 수 있다. 이 문맥에서 용어 "억제하지 않는"이란 명시된 농도에서 약 10% 미만, 또는 약 5, 2 또는 1% 미만의 억제를 가리킬 수 있다.
- [0097] 본 발명의 화합물은 약 2 마이크로몰의 농도에서 4 시간 후 PA-1 기형암종 세포 및/또는 HPAF-II 췌장 선암 세포 내 공-수용체 LRP6의 인산화를 약 40% 초과하여 억제할 수 있다. 이 문맥에서, 40%의 억제는 4 시간 후 인산화된 LRP6의 농도가 억제 화합물이 첨가되지 않은 대조군 것 보다 40% 더 낮은 것을 가리킨다. 명시된 조건 하에서의 억제는 약 40% 초과, 또는 약 45, 50 또는 55% 초과일 수 있고, 예를 들어 약 40, 45, 50, 55 또는 60% 일 수 있다. 억제는 약 3 마이크로몰 미만, 또는 약 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1 또는 0.05 마이크로몰 미만의 농도, 또는 약 0.003 내지 2 마이크로몰, 또는 약 0.003 내지 1.5 마이크로몰, 0.003 내지 1 마이크로몰, 0.003 내지 0.5 마이크로몰, 0.003 내지 0.2 마이크로몰, 0.003 내지 0.1 마이크로몰, 0.003 내지 0.05, 0.003 및 0.01, 0.01 내지 2, 0.1 내지 2, 1 내지 2, 0.01 내지 0.1, 0.01 내지 1, 0.01 내지 0.1 내지 0.05 또는 0.005 내지 0.5 마이크로몰의 농도, 예를 들어 약 0.003, 0.005, 0.01, 0.002, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 1.5 또는 2 마이크로몰의 농도로 이루어질 수 있다.
- [0098] 본 발명의 화합물은 함께 제공된 실시예에 예시된 바와 같이 제조될 수 있다. 공통의 방법은 1,3-디메틸-3,7-디하이드로-1H-퓨린-2,6-디온 (또는 산 클로라이드와 같은 적합한 유도체)을 아민 H<sub>2</sub>N-Ar-Cy (또는 Ar 또는 Cy가 NH<sub>2</sub> 이외의 반응성 치환체를 가지는 경우, 그의 보호된 유도체)과 커플링하는 것을 포함한다. 이 반응은 적합한 아민, 일반적으로 HATU 및/또는 트리에틸아민과 같은 tert-아민의 존재하에 수행될 수 있다.
- [0099] 본 발명은 특히 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드의 자유 염기의 무수 형태, 무수 형태의 이러한 자유 염기를 함유하는 약학 조성물 및 특징의 의학적 상태를 치료하는데 무수 형태의 이러한 자유 염기의 사용 방법을 포함한다. 이 화합물은 본원에서 화합물 5로서 표시된다.
- [0100] 대상 표적에 대한 약물 활성의 허용가능한 수준이 스케일업 및 cGMP 생산과, 궁극적으로 임상 용도 및 상용화에 적합한 고체 형태의 약물을 개발하는데 있어 고려되어야 하는 단 하나의 중요한 변수이다. 예를 들어, 약학 조성물의 제형화에서 약학적으로 활성인 물질은 반드시 상업적 제조 공정으로 신뢰성있게 재현할 수 있어야 하고 약학적으로 활성인 물질이 노출되는 상태를 견딜 수 있기에 충분히 강건한 형태이어야 한다.
- [0101] 제조 의미에서, 상업적 제조 동안 약학적으로 활성인 물질의 제조 공정은 동일 제조 조건이 사용되는 경우 동일 물질이 재현되도록 하는 것이 중요하다. 또한, 약학적으로 활성인 물질이 고체 형태로 존재하고, 제조 조건의 작은 변화가 생성된 고체 형태의 약학적으로 활성인 물질을 크게 변화시키지 않는 것이 바람직하다. 예를 들어 제조 공정이 신뢰성있게 동일한 결정질 특징을 가지는 물질을 생산하고 또한 동일한 수화 수준을 가지는 물질을 생산하는 것이 중요하다.
- [0102] 또한 약학적으로 활성인 물질이 분해, 흡습성 및 이에 따른 그의 고체 형태의 변화에 대해 안정한 것이 중요하다. 이는 약학적으로 활성인 성분이 약학 제형으로 용이하게 도입되도록 하는데 중요하다. 약학적으로 활성인 물질이 물을 흡수 (천천히 또는 시간이 지나면서)한다는 의미로 흡습성 ("점착성")인 경우, 동일한 복용량을 제공하기 위해 첨가되는 물질의 양은 수화도에 따라 크게 변할 것이기 때문에 약학적으로 활성인 물질을 신뢰성있게 약물로 제형화하는 것은 거의 불가능하다. 게다가 수화 또는 고체 형태 ("다형체")의 변동은 물리-화학적 성질, 예컨대 용해도 또는 용해 속도의 변화로 이어질 수 있고, 이는 계속해서 환자의 일관적이지 않은 경구 흡수율로 이어질 수 있다.
- [0103] 따라서, 약학적으로 활성인 약제의 화학적 안정성, 고체 상태 안정성, 및 "저장 수명"은 매우 중요한 인자이다. 이상적인 상황으로 약학적으로 활성인 약제 및 그를 함유하는 임의의 조성물은 그의 활성, 수분 함량, 용해도 특성, 고체 형태 등과 같은 활성 성분의 물리-화학적 특성에 상당한 변화를 나타냄이 없이 장기간에 걸쳐 효과적으로 저장할 수 있어야 한다.
- [0104] 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드와 관련하여, 초기 연구는 바람직한 화학적 형태인 자유 염기에 대해 수행되었으며, 화합물은 제조 조건에 따라 복수개의 결정 상태를 취하고 있는 것으로 관찰되었기 때문에 다형체가 일반적임을 보여 주었다. 또한, 수분 함량은

배치 마다 다른 것으로 발견되었다.

- [0105] 이에 따라, 본 발명자들은 상기 언급된 문제의 하나 이상을 극복하거나 개선한 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드의 단일 다형태를 제조하게 되었다.
- [0106] 따라서, 본 발명은 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-n-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드의 자유 염기의 무수 형태 (비수화 단일 다형태)를 포함한다.
- [0107] 무수 자유 염기는 결정성일 수 있다. 결정성 무수 자유 염기는 X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $22.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  에서 피크를 나타낸다. 이는 또한 X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  에서 피크를 나타낸다. 특히, 이는 X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 4개의 피크를 나타낸다. 구체적으로, 이는 X-선 회절에 대해 2세타 스케일로  $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $19.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $20.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $24.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $25.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $27.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $27.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $29.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ ,  $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  및  $32.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  에서 피크를 나타낸다.
- [0108] 본 발명은 또한 상술된 바와 같은 무수 자유 염기를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 본 발명은 또한 치료적 유효량의 본 발명의 무수 자유 염기를 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 일부 구체예에서 증식성 질환은 암이다. 본 발명은 또한 암과 같은 증식성 질환의 치료에 있어서 본 발명의 무수 자유 염기의 용도를 포함한다. 본 발명은 또한 증식성 질환의 치료용 의약의 제조에서 본 발명의 무수 자유 염기의 용도를 포함한다. 일부 구체예에서 증식성 질환은 암이다.
- [0109] 본원에는 또한 임의로 Wnt 경로 활성화와 연관된 질병 또는 병태를 치료하기 위해 Wnt 활성을 조절하기 위한 조성물이 개시된다. 이들은 상기 정의된 구조 I의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 어쥬번트, 희석제 및/또는 담체와 함께 포함한다.
- [0110] 본 발명의 조절제 및 억제제 화합물 및 약제는 조성물로서 치료적으로 또는 예방적으로 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 질병을 이미 앓고 있는 환자에 질병 및 그의 합병증을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 조성물은 환자를 효과적으로 치료하기에 충분한 양의 화합물 또는 약제를 제공하여야 한다.
- [0111] 임의의 특정 환자에 대한 치료적으로 유효한 용량 수준은 치료할 질환 및 질환의 중증성; 사용되는 화합물 또는 약제의 활성; 사용되는 조성물; 환자의 나이, 체중, 전체적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 약제 또는 화합물의 제거 속도; 치료 기간; 치료와 조합하여 또는 동반하여 사용되는 약물과 함께 기타 의학 분야에서 고려되는 다른 관련 요인들을 포함하는 다양한 요인들에 의존할 것이다.
- [0112] 당업자라면 일상적인 실험으로 적용가능한 질병을 치료하기 위해 필요한 약제 또는 화합물의 유효한 비독성적 양을 결정할 수 있을 것이다.
- [0113] 일반적으로, 유효 용량은 약 0.0001mg 내지 약 1000mg/체중 kg/24 시간; 전형적으로, 약 0.001mg 내지 약 750mg/체중 kg/24 시간; 약 0.01mg 내지 약 500mg/체중 kg/24 시간; 약 0.1mg 내지 약 500mg/체중 kg/24 시간; 약 0.1mg 내지 약 250mg/체중 kg/24 시간; 약 1.0mg 내지 약 250mg/체중 kg/24 시간의 범위내일 것으로 예상된다. 보다 전형적으로, 유효 용량 범위는 약 1.0mg 내지 약 200mg/체중 kg/24 시간; 약 1.0mg 내지 약 100mg/체중 kg/24 시간; 약 1.0mg 내지 약 50mg/체중 kg/24 시간; 약 1.0mg 내지 약 25mg/체중 kg/24 시간; 약 5.0mg 내지 약 50mg/체중 kg/24 시간; 약 5.0mg 내지 약 20mg/체중 kg/24 시간; 약 5.0mg 내지 약 15mg/체중 kg/24 시간의 범위내일 것으로 예상된다.
- [0114] 달리, 유효 용량은 약  $500\text{mg}/\text{m}^2$  이하일 수 있다. 일반적으로, 유효 용량은 약 25 내지 약  $500\text{mg}/\text{m}^2$ , 바람직하게는 약 25 내지 약  $350\text{mg}/\text{m}^2$ , 더욱 바람직하게는 약 25 내지 약  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , 보다 더 바람직하게는 약 25 내지 약  $250\text{mg}/\text{m}^2$ , 보다 더욱 더 바람직하게는 약 50 내지 약  $250\text{mg}/\text{m}^2$ , 및 보다 더더욱 바람직하게는 약 75 내지 약  $150\text{mg}/\text{m}^2$ 의 범위내일 것으로 예상된다.

- [0115] 전형적으로, 치료적 용도에서, 치료는 보통 질병 상태의 기간 동안일 수 있다.
- [0116] 또, 당업자에게는 최적의 양 및 개별적 복용량 간격이 치료되는 질병의 특성 및 정도, 투여 형태, 경로 및 부위, 및 치료되는 특정 개체의 특성에 의해 결정될 것이라는 것이 자명할 것이다. 또한, 이러한 최적의 조건은 통상적인 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0117] 또한 통상적인 치료 과정의 결정 시험을 이용하여 당업자들이 최적의 치료 과정, 예컨대, 지정 일수당 주어진 조성물의 투약 횟수를 확인할 수 있다는 것이 당업자에게는 자명할 것이다.
- [0118] 일반적으로, 적합한 조성물은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 따라서 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 어쥬번트를 포함할 수 있다.
- [0119] 이들 조성물은 표준 경로로 투여될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 비경구 (예, 정맥내, 척수내, 피하 또는 근육내), 경구 또는 국소 경로로 투여될 수 있다. 더욱 바람직하게는 투여는 비경구 경로에 의한다.
- [0120] 담체, 희석제 및 어쥬번트는 조성물의 다른 성분과 상용되는 점에서 "허용가능"하여야 하고, 이의 수용체에게 해롭지 않아야 한다.
- [0121] 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제의 예는 탈염수 또는 증류수; 식염수; 땅콩유, 홍화유, 올리브유, 면실유, 옥수수유, 참깨유, 아라키스유 또는 코코넛 오일과 같은 식물성 오일; 메틸 폴리실록산, 페닐 폴리실록산 및 메틸페닐 폴리실록산과 같은 폴리실록산을 포함하는 실리콘 오일; 휘발성 실리콘; 액체 파라핀, 연성 파라핀 또는 스쿠알렌과 같은 미네랄 오일; 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체; 예를 들어 에탄올 또는 이소-프로판올과 같은 저급 알칸올; 저급 아르알칸올; 저급 폴리알킬렌 글리콜 또는 저급 알킬렌 글리콜, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜 또는 글리세린; 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트 또는 에틸 올레에이트와 같은 지방산 에스테르; 폴리비닐피롤리돈; 한천; 카라기난; 트라가칸트검 또는 아라비아검, 및 바셀린을 들 수 있다. 전형적으로, 담체 또는 담체들은 조성물 중량의 10% 내지 99.9%를 구성할 것이다.
- [0122] 본 발명의 조성물은 주사에 의한 투여에 적합한 형태, (예를 들어 캡슐, 정제, 캐플릿, 엘릭시르와 같은) 경구 섭취에 적합한 제형의 형태, 흡입. 예컨대 비강내 흡입 또는 경구 흡입에 의한 투여에 적합한 에어로졸 형태, 비경구 투여 즉, 피하, 근육내 또는 정맥내 주사에 적합한 형태일 수 있다.
- [0123] 주사용 용액 또는 현탁액으로서의 투여를 위해, 비경구적으로 허용가능한 비독성 희석제 또는 담체는 링거액, 등장성 염수, 인산염 완충 염수, 에탄올 및 1,2-프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0124] 경구용으로 적합한 담체, 희석제, 부형제 및 어쥬번트의 예로는 땅콩유, 액체 파라핀, 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 아카시아검, 트라가칸트검, 텍스트로즈, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 젤라틴 및 레시틴을 포함한다. 또한, 이러한 경구 제형은 적절한 향미제 및 착색제를 포함할 수 있다. 캡슐 형태로 사용되는 경우, 캡슐은 봉해를 지연시키는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 화합물로 코팅될 수 있다.
- [0125] 어쥬번트는 전형적으로 연화제, 유화제, 증점제, 방부제, 살균제 및 완충제를 포함한다.
- [0126] 경구 투여용 고체 형태는 의학 및 수의학적 관행상 허용되는 결합제, 감미제, 봉해제, 희석제, 향미제, 코팅제, 방부제, 윤활제 및/또는 시간 지연제를 함유할 수 있다. 적합한 결합제는 아카시아검, 젤라틴, 옥수수 전분, 트라가칸트검, 알긴산 나트륨, 카복시메틸 셀룰로오스 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적합한 감미료는 수크로오스, 락토오스, 글루코오스, 아스파탐 또는 사카린을 포함한다. 적합한 봉해제는, 옥수수 전분, 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 구아검, 크산탄검, 벤토나이트, 알긴산 또는 한천을 포함한다. 적합한 희석제는 락토오스, 소르비톨, 만니톨, 텍스트로즈, 카올린, 셀룰로오스, 탄산칼슘, 규산칼슘 또는 인산이칼슘을 포함한다. 적합한 향미제는 페퍼민트 오일, 윈터그린, 체리, 오렌지 또는 라즈베리 향미의 오일을 포함한다. 적합한 코팅제는 아크릴산 및/또는 메타크릴산 및/또는 그 에스테르의 중합체 또는 공중합체, 왁스, 지방 알콜, 제인, 셀라 또는 글루텐을 포함한다. 적합한 방부제는 벤조산 나트륨, 비타민 E,  $\alpha$ -토코페롤, 아스코르브산, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤 중아황산나트륨을 포함한다. 적합한 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 올레산나트륨, 염화나트륨 또는 활석을 포함한다. 적합한 시간 지연제는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 포함한다.
- [0127] 경구 투여용 액체 형태는 상기 제제 외에, 액체 담체를 함유할 수 있다. 적합한 액체 담체는 물, 올리브유, 땅



콩유, 참깨유, 해바라기유, 홍화유, 아라키스유, 코코넛 오일과 같은 오일, 액체 파라핀, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 글리세롤, 지방 알콜, 트리글리세라이드 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0128] 경구 투여용 현탁액은 추가로 분산제 및/또는 현탁제를 포함할 수 있다. 적합한 현탁제는 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨 또는 아세틸 알콜을 포함한다. 적합한 분산제는 레시틴, 스테아르산과 같은 지방산의 폴리옥시에틸렌 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노- 또는 디-올레이트, -스테아레이트 또는 -라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노- 또는 디-올레이트, -스테아레이트 또는 -라우레이트 등을 포함한다.

[0129] 경구 투여용 에멀전은 추가로 상기 하나 이상의 유화제를 포함할 수 있다. 적합한 유화제는 상기 예시된 바와 같은 분산제 또는 구아검, 아카시아검 또는 트라가칸트검 등의 천연검을 포함한다.

[0130] 비경구 투여형 조성물의 제조 방법은 당업자가 알 수 있으며, 예를 들면, 본원에 참고로 인용되는 [Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa.]에 보다 상세히 설명되어 있다.

[0131] 조성물은 소르비탄 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체 등의 음이온성, 양이온성 또는 비이온성 계면활성제와 같은 임의의 적합한 계면활성제를 포함할 수 있다. 천연검, 셀룰로오스 유도체 또는 규질 실리카 등의 무기 물질, 및 라놀린 등의 다른 성분과 같은 현탁제가 또한 포함될 수 있다.

[0132] 조성물은 또한 리포솜 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도되고, 수성 매질에 분산된 모노- 또는 멀티-라멜라 수화 액정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 생리학적으로 허용되고 대사성인 비독성 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 조성물은 안정화제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 바람직한 지질은 인지질 및 포스파티딜 콜린(레시틴)의 천연 및 합성의 것 모두이다. 리포솜의 형성 방법은 당업계에 공지되어 있고, 이와 관련하여 [Prescott, Ed., Methoss in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 *et seq.*]이 특정 참조되며, 이의 내용은 본원에 참고로 인용된다.

[0133] 경구 제형은 장용 코팅과 함께, 정제 또는 캡슐 등을 만들기 위해 하나 이상의 약리학적으로 허용되는 성분과 함께 제형화될 수 있다. 이러한 제형에 대한 방법은 당업자에게 공지되어 있다(참조예: Remington: Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> ed. (1995) Mack Publishing Company, Easton, Pa.; 본원에 참조로 인용). 장용성 코팅은 예컨대 Sands 등에 의해 "Pharmaceutical formulations targeting specific regions of gastrointestinal tract"의 명칭으로 출원되고 2004 년 8월 19일에 공개된 미국 특허 출원 공개 제20040162263 호에 기술된 바와 같이, 생체이용률의 증대를 위해 위장관의 특정 영역에 조성물 또는 활성제(들) 약물의 전달을 향상시키는 장용성 코팅일 수 있다.

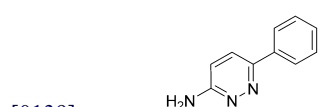
## [0134] 실시예

[0135] 아래 실시예는 화합물의 제조를 위한 다수의 일반적인 합성 반응식과 함께, 본 발명에 따른 화합물을 제공한다. 각 합성 반응식은 특정 예로 도시되었고, 다음의 실시예는 동일한 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 기타 관련 화합물을 제조하기 위해 각 합성 반응식의 도시된 예에 필요한 변형을 쉽게 알 수 있을 것이다.

## [0136] 아민의 합성

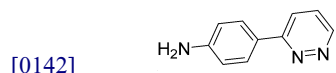
[0137] 스즈키(Suzuki) 방법 A: 톨루엔 (0.08 M) 및 물 (0.32 M) 중 아릴할라이드 (1 equiv.), 보론산 (1.5 equiv.) 및 탄산나트륨 (2 equiv.)의 교반 용액을 아르곤으로 15 분동안 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (0.05 equiv.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고, 물을 반응 혼합물에 첨가한 뒤, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다.

[0138] 6-페닐피리다진-3-아민의 합성.



[0140]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.96-7.94 (d, J=8 Hz, 2H), 7.82-7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.64(br s, 2H). LC-MS: m/z 172.0 (M+H) 및 순도 82%.

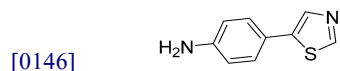
[0141] 4-(피리다진-3-일)아닐린의 합성.



[0143]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.01-9.0 (d, J =4.4 Hz, 1H), 8.01-7.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62-7.60 (m, 1H), 6.68-6.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H).

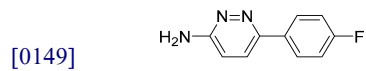
[0144]

[0145] 4-(티아졸-5-일)아닐린의 합성.



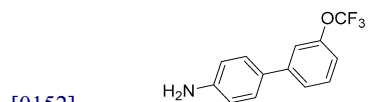
[0147]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.87 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.33-7.31 (d, J =8.4 Hz, 2H), 6.60-6.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H).

[0148] 6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-아민의 합성.



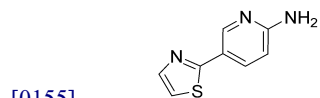
[0150]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz; DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.02-7.98 (m, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.5 (s, 2H). LC-MS: m/z 190 (M+H) 및 순도 99%.

[0151] 3'-(트리플루오로메톡시)바이페닐-4-아민의 합성.



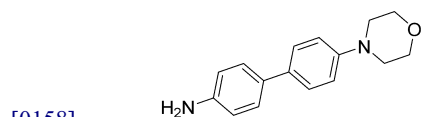
[0153]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 4H), 7.09 - 7.11 (m, 1H), 6.74 - 6.77 (m, 2H), 3.77 (bs, 2H).

[0154] 5-(티아졸-2-일)피리딘-2-아민의 합성.



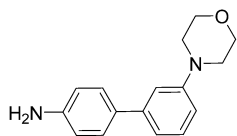
[0156]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.48 (s, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.64 - 6.66 (m, 1H). LC-MS: m/z 178 (M+H).

[0157] 4'-모르폴리노바이페닐-4-아민의 합성.



[0159]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.74 (t, J = 4.80 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 4.80 Hz, 4H).

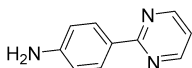
[0160] 3'-모르폴리노바이페닐-4-아민의 합성.



[0161]

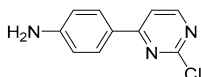
[0162]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.32 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 - 6.97 (m, 1H), 6.78 - 6.81 (m, 1H), 6.60 - 6.62 (m, 2H), 3.74 (t,  $J$  = 4.80 Hz, 4H), 3.14 (t,  $J$  = 4.80 Hz, 4H). LC-MS:  $m/z$  255 (M+H) 및 순도 88%.

[0163] 4-(피리미딘-2-일)아닐린의 합성.



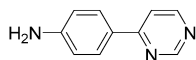
[0164]

[0165] 4-(2-클로로피리미딘-4-일)아닐린의 합성.



[0166]

[0167]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.54 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 2H). MS (ESI):  $m/z$  206 [M+ H] $^+$ . LC-MS: 순도 99%.



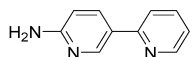
[0168]

[0169] 10% 수성 NaOH (0.24 M) 및 메탄올 (0.1 M) 중 4-(2-클로로피리미딘-4-일)아닐린 (1 equiv.)의 교반 용액에 10% Pd/C (20 중량%)를 첨가하고, 실온에서 16 시간동안 수소 밸런 압력하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 메탄올로 세척한 후, 여액을 감압하에 농축하였다. 얻은 고형물을 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트로 재결정하여 4-(피리미딘-4-일)아닐린을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0170]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.62 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H). MS (ESI):  $m/z$  172 [M+ H] $^+$ . LC-MS: 순도 94%.

[0171] 스즈키 방법 B: 물 (0.5 M) 및 1,4-디옥산 (0.12 M) 중 아릴 할라이드 (1 equiv.)의 용액을 실온에서 각 보론 산 또는 에스테르(1.2 equiv.), 트리사이클로헥실포스핀 (0.1 equiv.) 및  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 equiv.)로 처리하였다. 질소 가스를 15 분동안 반응 혼합물에 통과시켰다.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.1 equiv.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 15 분동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 16 시간동안 100  $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가한 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시킨 후, 여과한 뒤, 회전 증발시키고, 진공하에 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다.

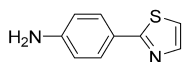
[0172] 2,3'-바이피리딘-6'-아민의 합성.



[0173]

[0174] MS (ESI):  $m/z$  172.13 [M+ H] $^+$ .

[0175] 4-(티아졸-2-일)아닐린의 합성.

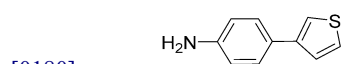


[0176]

[0177]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.77 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 3.8 (brs, 2H). LC-MS:  $m/z$  175  $[\text{M}-\text{H}]^-$ . 순도 62%.

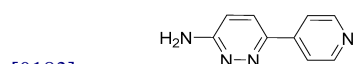
[0178] 스즈키 방법 C: 물 (3.5 M) 및 1,4-디옥산 (0.7 M) 중 아릴할라이드 (1.1 equiv.)의 교반 용액을 각 보론산 또는 에스테르 (1 equiv.) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.4 equiv.)으로 실온에서 처리하였다. 질소 가스를 15 분동안 반응 혼합물에 통과시켰다.  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$  (0.02 equiv.)을 반응 혼합물에 첨가하고, 15 분동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 4 시간동안 100  $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물을 첨가하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수액으로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과한 뒤, 회전 증발시키고 진공 하에 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다.

[0179] 4-(티오펜-3-일)아닐린의 합성.



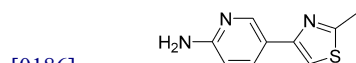
[0181]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 0.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.7 (brs, 2H). MS (ESI):  $m/z$  176  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 97%.

[0182] 6-(피리딘-4-일)피리다진-3-아민의 합성.



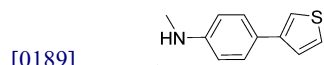
[0184]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.96-7.94 (d,  $J$ =8 Hz, 2H), 7.82-7.80 (d,  $J$ =9.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.64(br s, 2H). LC-MS:  $m/z$  172.0 (M+H) 및 순도 82%.

[0185] 5-(2-메틸티아졸-4-일)피리딘-2-아민의 합성.



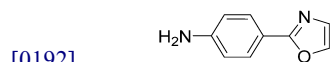
[0187]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.58-8.57 (1H, d,  $J$  = 1.6 Hz), 7.94-7.92 (1H, dd,  $J_1$  = 2 Hz,  $J_2$  = 6.4 Hz), 7.15 (1H, s), 6.56-6.54 (1H, d,  $J$  = 8.4Hz), 4.54 (2H, brs), 2.76 (3H, s).

[0188] N-메틸-4-(티오펜-3-일)아닐린의 합성.



[0190]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45-7.43 (d,  $J$  =7.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 6.65-6.63 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.77-3.58 (brs, 1H), 2.87 (s, 1H).

[0191] 4-(옥사졸-2-일)아닐린의 합성.

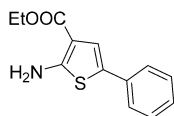


[0193] 메탄올 (0.05 M) 중 시판 2-(4-니트로페닐)옥사졸, 1 (1 equiv.)의 용액에  $\text{Pd/C}$  (10 중량%)을 첨가하고, 반응 물을  $\text{H}_2$  가스 밸런 압력하에 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 4-(옥사졸-2-일)아닐린, 2를 갈색 고체로 수득하였다.

[0194]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.0 (s, 1H), 7.64 (d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.63-6.61 (d,  $J$ =8.4 Hz, 2H), 5.68 (brs, 2H). LC-MS:  $m/z$  161.0(M+H) 및 순도 97%.

[0195] 5-페닐티오펜-2-아민의 합성.

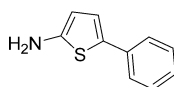
[0196] 단계 1: 에틸 2-아미노-5-페닐티오펜-3-카복실레이트의 제조.



[0197]

[0198] 에탄올 (1.6 M) 중 각 알데하이드 또는 케톤 (1 equiv.), 에틸 시아노 아세테이트 (1 equiv.) 및 S 분말 (1.6 M)의 교반 용액을 실온에서 모르폴린 (5 M)으로 적가 처리하고, 3 시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0199]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.0 (brs, 2H), 4.33-4.27 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.39-1.35(t,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  248.2 (M+H) 및 순도 94%.

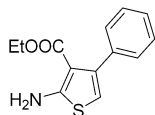


[0200]

[0201] 단계 2: 5-페닐티오펜-2-아민의 제조.

[0202] 에탄올 (0.04 M) 중 에틸 2-아미노-5-페닐티오펜-3-카복실레이트 (1 equiv.)의 용액에 50% 수성 HCl (0.04 M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4 시간동안 가열 환류하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하고 aq.  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 염기화한 후, 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합한 유기층을 염수액으로 세척하고,  $\text{NaSO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다. LC-MS:  $m/z$  176.8 (M+H) 및 순도 61%.

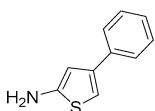
[0203] 4-페닐티오펜-2-아민의 합성.



[0204]

[0205] 단계 1: 에틸 2-아미노-4-페닐티오펜-3-카복실레이트의 제조.

[0206]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.30-7.28 (m, 5H), 6.07 (brs, 1H), 6.05 (brs, 2H), 4.06-4.00 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H), 0.94-0.91 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  248.03 (M+H) 및 순도 98%.

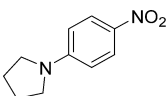


[0207]

[0208] 단계 2: 4-페닐티오펜-2-아민의 제조.

[0209]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H). LC-MS:  $m/z$  176.0 (M+H) 및 순도 94%.

[0210] 4-(피롤리딘-1-일)아닐린의 합성.



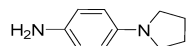
[0211]

[0212] 단계 1: 1-(4-니트로페닐)피롤리딘의 제조.

[0213] 탄산칼륨 (2 equiv.) 및 각 아민 (1.1 equiv.)을 무수 DMSO (0.5 M) 중의 1-플루오로-4-니트로벤젠, 1 (1 equiv.)의 교반 용액에 첨가하고, 120  $^{\circ}\text{C}$ 에서 18 시간동안 교반하였다. 출발 물질이 소비되면, 반응물을 물로

회석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 정제된 생성물을 수득하였다.

[0214] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.05 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.38 (m, 4H), 1.99 (m, 4H). LC-MS: m/z 193 (M+H)



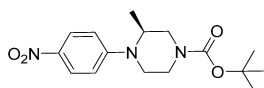
[0215]

단계 2: 4-(피롤리딘-1-일)아닐린의 제조.

[0217] 1-(4-니트로페닐)피롤리딘을 에틸 아세테이트 (0.05 M)에 용해시키고, 50 °C, 10 바에서 H-큐브로 환원시켰다. 환원은 2 사이클로 완료되었다. 용매를 진공에서 증발하고, 조 물질을 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0218] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.49 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.34 (d, J=8.4 Hz), 4.24 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 1.87 (m, 4H). LC-MS: m/z 163 (M+H).

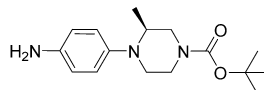
[0219] (S)-tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트의 합성.



[0220]

[0221] 단계 1: (S)-tert-부틸 3-메틸-4-(4-니트로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 제조.

[0222] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.15 - 8.12 (m, 2H), 6.79 - 6.77 (d, J=9.6 Hz, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 363 (M+H+41).

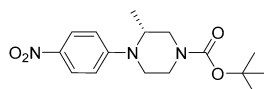


[0223]

[0224] 단계 2: (S)-tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조.

[0225] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.53 (br s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.87 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 292 (M+H).

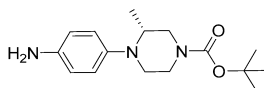
[0226] (R)-tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트의 합성.



[0227]

[0228] 단계 1: (R)-tert-부틸 3-메틸-4-(4-니트로페닐)피페라진-1-카복실레이트의 제조.

[0229] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.15 - 8.13 (m, 2H), 6.79 - 6.77 (m, 2H), 4.12 (br s, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 3.12 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 363 (M+H+41).



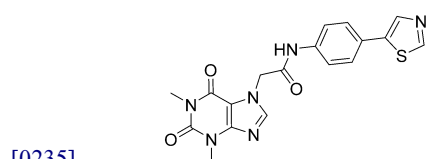
[0230]

[0231] 단계 2: (R)-tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조.

[0232]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.84 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.65 - 6.63 (m, 2H), 3.53 (br s, 3H), 3.26 (br s, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.87 (d,  $J=6$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  292 (M+H).

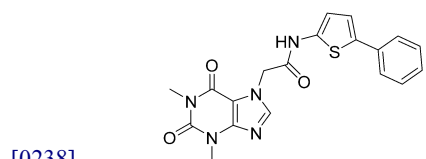
[0233] 아미드 커플링 방법 A: 디클로로메탄 (0.01 M) 중 시판 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산, 1 (1 equiv.)의 교반 용액에 HATU (1.3 equiv.), 트리에틸아민 (1.5 equiv.) 및 각 아민 (1 equiv.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응 완료 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수액으로 세척하여 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 후, 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가 정제하였다.

[0234] 화합물 1: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티아졸-5-일)페닐)아세트아미드.



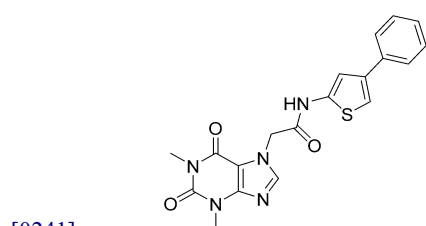
[0236]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.58 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

[0237] 화합물 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-페닐티오펜-2-일)아세트아미드.



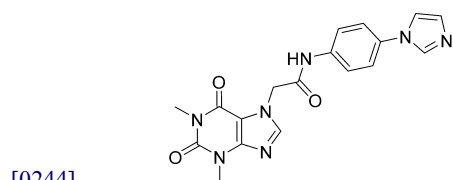
[0239]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55-7.53 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.38-7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.73-6.72 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  396.03 (M+H) 및 순도 99.02%, HPLC: 254 nm에서 순도 95%.

[0240] 화합물 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-페닐티오펜-2-일)아세트아미드.



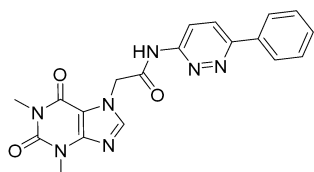
[0242]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.70 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64-7.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.42-7.38 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.08-7.07 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  396.11 (M+H) 및 순도 99%.

[0243] 화합물 4: N-(4-(1H-이미다졸-1-일)페닐)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0245]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 - 7.70 (m, 3H), 7.59 - 7.61 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  380 (M+H) 및 순도 99%.

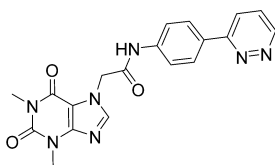
[0246] 화합물 5: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드 (별명: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)아세트아미드).



[0247]

[0248]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.77 (s, 1H), 8.32-8.25 (m, 2H), 8.12-8.10 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  390.1 (M+H) 및 순도 99%.

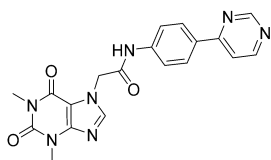
[0249] 화합물 6: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리다진-3-일)페닐)아세트아미드.



[0250]

[0251]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.66 (s, 1H), 9.17-9.16 (d,  $J = 4.4$ , 1H), 8.20-8.14 (m, 3H), 8.09(s, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: 392 [M+H]에서  $m/z$ , 99%.

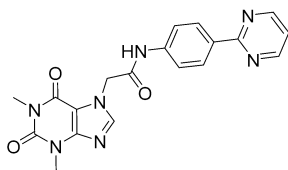
[0252] 화합물 7: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리다진-3-일)페닐)아세트아미드.



[0253]

[0254]  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.65 (brs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  392 [M+ H]<sup>+</sup>. LC-MS: 순도 97%.

[0255] 화합물 8: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리미딘-2-일)페닐)아세트아미드.

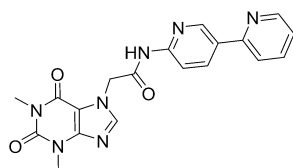


[0256]

[0257]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.66 (s, 1H), 8.87-8.86 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 8.37-8.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.74-7.72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.40-7.38 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: 392 [M+H]에서  $m/z$ , 99%.



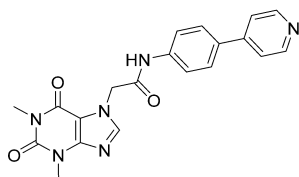
[0258] 화합물 9: N-(2,3'-바이피리딘-6'-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0259]

[0260]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.21 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.9 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  392.13  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 97%.

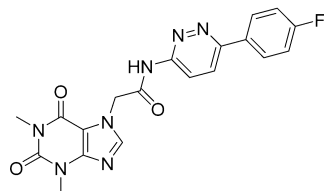
[0261] 화합물 10: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리딘-4-일)페닐)아세트아미드.



[0262]

[0263]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.55 (d,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 7.992 (s, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 4H), 7.71 (d,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  391 (M+H) 및 순도 99%.

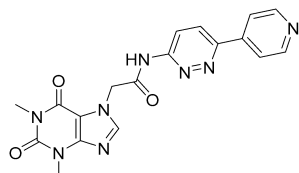
[0264] 화합물 11: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)아세트아미드.



[0265]

[0266]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.65 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  410.17  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 99%.

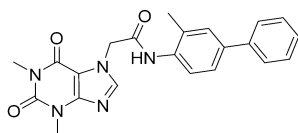
[0267] 화합물 12: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(피리딘-4-일)피리다진-3-일)아세트아미드.



[0268]

[0269]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.88 (brs, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.39-8.37 (m, 2H), 8.15-8.09 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  393.20 (M+H) 및 순도 98.93%. HPLC: 254 nm에서 순도 98%.

[0270] 화합물 13: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3-메틸바이페닐-4-일)아세트아미드.



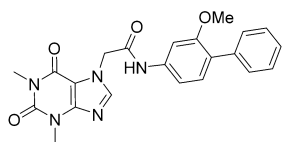
[0271]

[0272]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.79 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54-7.40 (m, 5H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

[0273]

화합물 14: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(2-메톡시바이페닐-4-일)아세트아미드.



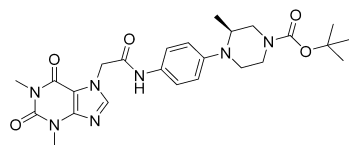
[0274]

[0275]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.28-7.17 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

[0276]

화합물 15: (S)-tert-부틸 4-(4-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미도)페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트.



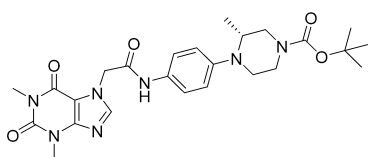
[0277]

[0278]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.00 - 3.78 (br s, 1H), 3.71 - 3.69 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 3.21 (br s, 1H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.94 (d, J= 6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 512 (M+H) 및 순도 97%.

[0279]

화합물 16: (R)-tert-부틸 4-(4-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미도)페닐)-3-메틸피페라진-1-카복실레이트.



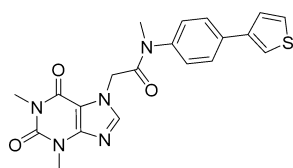
[0280]

[0281]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 6.90 (br s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.32 - 3.25 (br s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 512 (M+H) 및 순도 97%.

[0282]

화합물 17: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-메틸-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0283]

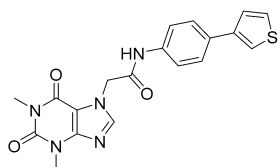
[0284]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.74-7.72 (d, J =7.6 Hz, 2H), 7.54-7.51 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43-

7.26 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). MS (ESI) m/z 410 [M+1].

[0285] 아미드 커플링 방법 B: N,N-디메틸포름아미드 (0.2 M) 중 시판 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산, 1의 교반 용액에 휘니히 염기 (1.5 equiv.), HATU (1.5 equiv.) 및 각 아민 (1.2 equiv.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수액으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시킨 후, 진공하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가 정제하였다.

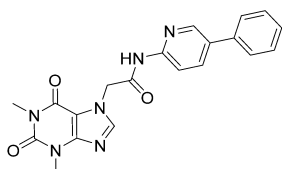
[0286] 화합물 18: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0287]

[0288] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 3H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). LC-MS: m/z 396 (M+H) 및 순도 98%.

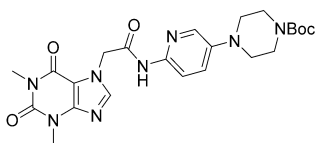
[0289] 화합물 19: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-페닐피리딘-2-일)아세트아미드.



[0290]

[0291] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.07 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.04 - 8.12 (m, 3H), 7.70 - 7.72 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) 및 순도 98%.

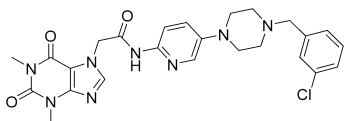
[0292] 화합물 20: tert-부틸 4-(4-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미도)페닐)피페라진-1-카복실레이트.



[0293]

[0294] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.84 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.64 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.53 - 2.40 (m, 4H), 1.45 (s, 10H). LC-MS: m/z 499 (M + H) 및 순도 99%

[0295] 화합물 21: N-(5-(4-(3-클로로벤질)피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.

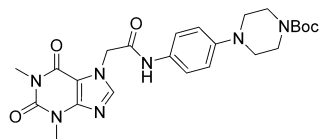


[0296]

[0297] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (ddd, J = 12.1, 7.6, 3.3 Hz, 4H), 5.09 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.22 - 3.14

(m, 4H), 2.65 - 2.57 (m, 4H). LC- MS: m/z 523 (M + H), 521(M-H) 및 순도 98%.

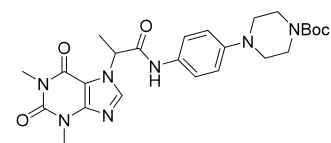
[0298] 화합물 22: tert-부틸 4-(4-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미도)페닐)피페라진-1-카복실레이트.



[0299]

[0300]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.30 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z 498 (M + 1), 496 (M-1) 및 순도 99%.

[0301] 화합물 23: tert-부틸 4-(4-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미도)페닐)피페라진-1-카복실레이트.



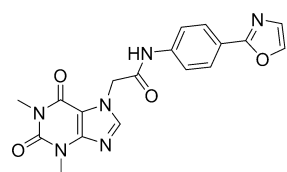
[0302]

[0303]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.23 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.81 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (bs, 7H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 1.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H). LC-MS: m/z 512 (M + 1), 510(M-1) 및 순도 98%.

[0304] 아마이드 커플링 방법 C: 디클로로메탄 (0.1 M) 중 시판 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산, 1의 교반 용액에 각 아민 (100 1 equiv.), EDCI (1.2 equiv.) 및 HOBt (1.2 equiv.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 10% 메탄올/클로로포름으로 2회 추출하였다. 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가 정제하였다.

[0305]

[0306] 화합물 24: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(옥사졸-2-일)페닐)아세트아미드.



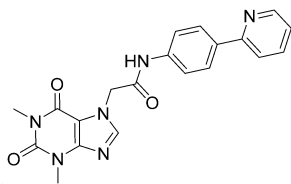
[0307]

[0308]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.72 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96-7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75-7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 379.3 (M+H) 및 순도 96.48%. HPLC: 254 nm에서 순도 97%.

[0309] 아마이드 커플링 방법 D: N,N-디메틸포름아미드 (0.18 M) 중 시판 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산, 1 (1 equiv.)의 교반 용액에 휘니히 염기 (1.5 equiv.), HATU (1.5 equiv.), EDCI (1.5 equiv.) 및 각 아민 (1.5 equiv.)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간동안 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 반응 혼합물을 물로 쿼칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수액으로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시킨 후, 진공하에 농축하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[0310] 화합물 25: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리딘-2-일)페닐)아세트아미드.

트.



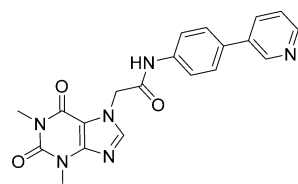
[0311]

[0312]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.57 (s, 1H), 8.61 – 8.62 (m, 1H), 8.05 – 8.08 (m, 3H), 7.91 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.82 – 7.86 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.28 – 7.31 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

[0313]

화합물 26: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(피리딘-3-일)페닐)아세트아미드.



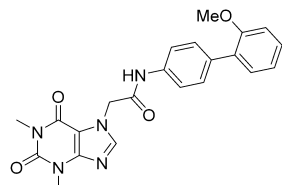
[0314]

[0315]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.56 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.52 – 8.53 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 – 8.06 (m, 1H), 7.68 – 7.73 (m, 4H), 7.44 – 7.47 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 391 (M+H) 및 순도 97%.

[0316]

화합물 27: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(2'-메톡시바이페닐-4-일)아세트아미드.



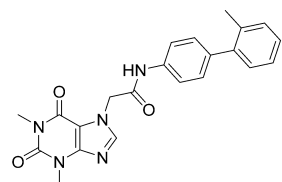
[0317]

[0318]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.44 – 7.42 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 420 (M+H) 및 순도 98%

[0319]

화합물 28: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(2'-메틸바이페닐-4-일)아세트아미드.



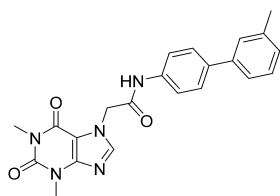
[0320]

[0321]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (s, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) 및 순도 98%.

[0322]

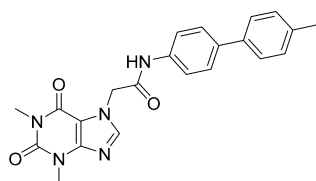
화합물 29: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3'-메틸바이페닐-4-일)아세트아미드.



[0323]

[0324]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.8, 1H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) 및 순도 97%.

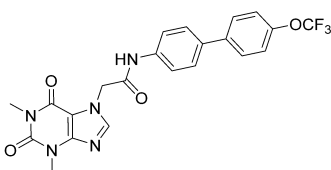
[0325] 화합물 30: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4'-(메틸바이페닐-4-일)아세트아미드.



[0326]

[0327]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 7.99 (s, 1H), 7.64 - 7.62 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J=8 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H) 및 순도 97%.

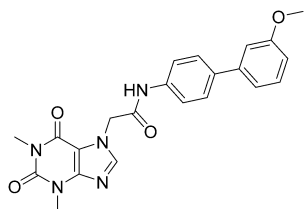
[0328] 화합물 31: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4'-(트리플루오로메톡시)바이페닐-4-일)아세트아미드.



[0329]

[0330]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 474 (M+H) 및 순도 98%.

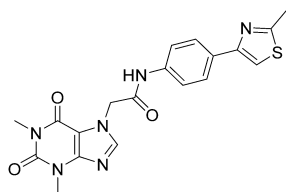
[0331] 화합물 32: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3'-(메톡시바이페닐-4-일)아세트아미드.



[0332]

[0333]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.35 (t, J=8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 420 (M+H) 및 순도 99%.

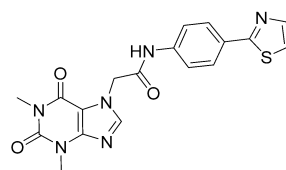
[0334] 화합물 33: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)아세트아미드.



[0335]

[0336]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.51 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  411.5 (M+H) 및 순도 96%.

[0337] 화합물 34: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)아세트아미드.

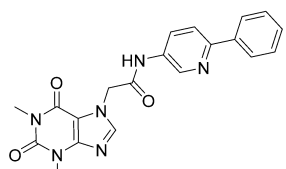


[0338]

[0339]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.67 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.88 (d,  $J$ =3.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  397 (M+H) 및 순도 95%.

[0340] 아미드 커플링 방법 E: 디클로로메탄 (0.1 M) 중 시판 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산, 1 (1.3 equiv.) 및 트리에틸아민 (2.1 equiv.)의 용액을 질소 분위기하에 0  $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 이소부틸 클로로포르메이트 (2.0 equiv.)로 처리하였다. 반응 혼합물을 30 분동안 교반하고, 각 아민 (1.0 equiv.)으로 처리한 후, LC-MS에 의해 완료되었다고 판단될 때까지 2 내지 18 시간동안 완만하게 실온으로 하였다. 이를 디클로로메탄과 포화 중탄산 나트륨 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하여 수성 염화나트륨으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨 후, 농축 건조하였다. 잔사를 제조용 HPLC를 사용하여 정제하여 생성물을 수득하였다.

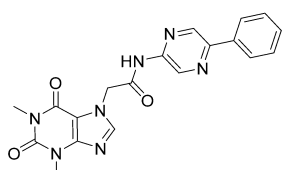
[0341] 화합물 35: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리딘-3-일)아세트아미드.



[0342]

[0343]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.74 (s, 1H), 8.81 - 8.82 (m, 1H), 8.09 - 8.12 (m, 2H), 8.03 - 8.05 (m, 2H), 7.94 - 7.96 (m, 1H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  391 (M+H) 및 순도 96%.

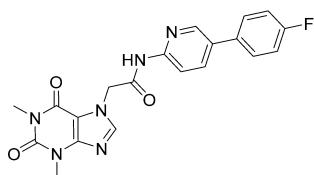
[0344] 화합물 36: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-페닐피리딘-2-일)아세트아미드.



[0345]

[0346]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 9.35 (bs, 1H), 8.86 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.00 - 8.02 (m, 3H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  392 (M+H) 및 순도 99%.

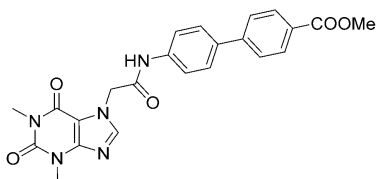
[0347] 화합물 37: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-플루오로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0348]

[0349]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.08 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 – 8.11 (m, 3H), 7.75 – 7.78 (m, 2H), 7.29 – 7.33 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 409 (M+H) 및 순도 98%.

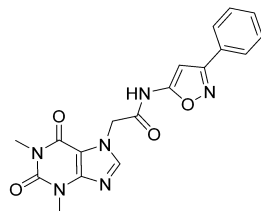
[0350] 화합물 38: 메틸 4'-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미도)바이페닐-4-카복실레이트.



[0351]

[0352]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.57 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.69 – 7.76 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 448 (M+H) 및 순도 97%.

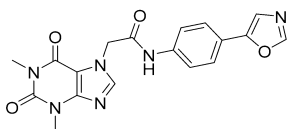
[0353] 화합물 39: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3-페닐이속사졸-5-일)아세트아미드.



[0354]

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.49 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 381 (M+H) 및 순도 97%.

[0356] 화합물 40: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(옥사졸-5-일)페닐)아세트아미드.

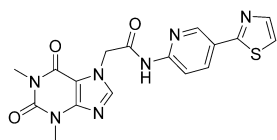


[0357]

[0358]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 381 (M+H) 및 순도 95%.

[0359] 화합물 41: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



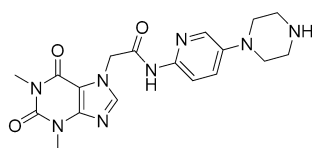


[0360]

[0361]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.27 (s, 1H), 8.93 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J=8.8$ , 2.4 Hz, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS:  $m/z$  398 (M+H) 및 순도 96%.

[0362] Boc 보호 그룹의 제거: 디클로로메탄 (0.1 M) 중 tert-부틸 4-(6-(2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카복실레이트, 1 (1 equiv.)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (10 equiv.)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간동안 교반한 후, 휘발물을 증발시켰다. 이어 생성된 매스를 제조용 TLC에서 정제하였다.

[0363] 화합물 42: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.

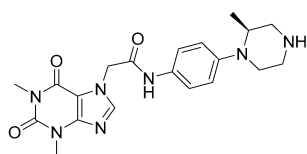


[0364]

[0365]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ : MeOD (10:1))  $\delta$  (ppm): 7.86 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (dt,  $J = 3.9$ , 1.6 Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 6.2$ , 3.9 Hz, 3H), 3.07 – 3.03 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  399 (M + H) 및 순도 96%.

[0366]

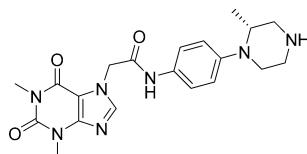
[0367] 화합물 43: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트아미드.



[0368]

[0369]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.24 – 3.06 (m, 5H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  412 (M+H) 및 순도 99%.

[0370] 화합물 44: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트아미드.

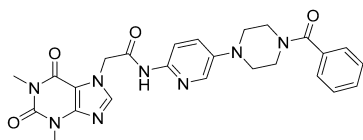


[0371]

[0372]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.24 – 3.06 (m, 5H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  412 (M+H) 및 순도 99%.

[0373] 아실화 방법 A: 무수 N,N-디메틸포름아미드 (0.07 M) 중의 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드, 1 (1 equiv.)의 용액에 휘니히 염기 (2 equiv.) 및 각 산 클로라이드 (1 equiv.)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16 시간동안 교반한 후, 증류수를 첨가하여 키텔 침하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 조 물질을 클로로포름과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 사이에 분배하였다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 추가 정제하였다.

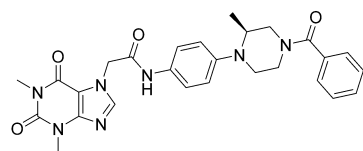
[0374] 화합물 45: N-(5-(4-벤조일피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0375]

[0376] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.53 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.27 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (br s, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.16 (br d, J = 59.6 Hz, 4H). LC-MS: 503 (M + H), 524 (M+Na) 및 순도 92%.

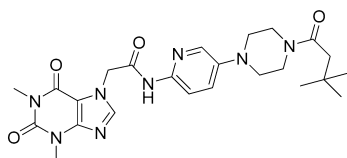
[0377] 화합물 46: (S)-N-(4-(4-벤조일-2-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0378]

[0379] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.46 (m, 5H), 1.55 (s, 7H). LC-MS: m/z 516 (M+H) 및 순도 98%.

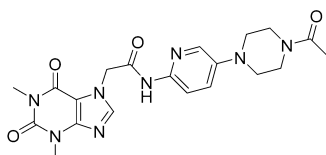
[0380] 화합물 47: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(3,3-디메틸부타노일)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0381]

[0382] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm): δ 9.97 (s, 1H), 8.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.45 (d, J = 39.6 Hz, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.10 (s, 9H). LC-MS: m/z 497 (M+H), 495 (M-H) 및 순도 97%.

[0383] 화합물 48: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.

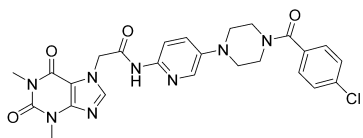


[0384]

[0385] <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.01

(s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 2H). LC-MS: m/z 439 (M - H), 441 (M+H) 및 순도 97%.

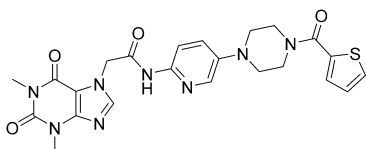
[0386] 화합물 49: N-(5-(4-(4-클로로벤조일)피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0387]

[0388]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.53 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (m, J = 8.7 Hz, 4H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (bs, 4H). LC-MS: m/z 537 (M+1) 및 535 (M-1) 및 순도 98%.

[0389] 화합물 50: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(티오펜-2-카보닐)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.

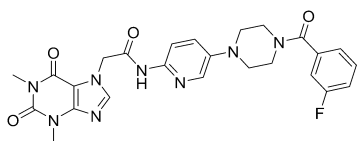


[0390]

[0391]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (s, 1H), 8.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.0, 3.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 509 (M + H), 507 (M-H) 및 순도 99%.

[0392] 아실화 방법 B: N,N-디메틸포름아미드 (0.06 M) 중 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드, 1 (1 equiv.) 및 각 산 (1 equiv.)의 혼합물에 HATU (1.2 equiv.) 및 휘니히 염기 (3 equiv.)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 30 분동안 교반한 다음, 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 킁청하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기층을 증발시킨 뒤, 조 생성물을 제조용 TLC 플레이트에서 정제하였다.

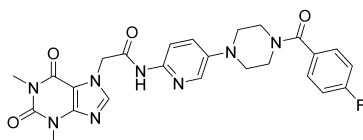
[0393] 화합물 51: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(3-플루오로벤조일)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0394]

[0395]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.24 (bs, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.13 (bs, 2H). LC-MS: m/z 521 (M + 1), 519 (M-1) 및 순도 95%.

[0396] 화합물 52: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(4-플루오로벤조일)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.

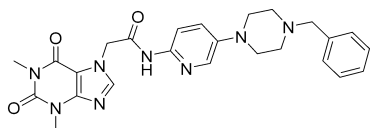


[0397]

[0398]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.69 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.90 (bs, 3H), 3.66 (bs, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (s, 4H). LC-MS:  $m/z$  519 (M-H) 및 순도 98%.

[0399] 알킬화 방법: 휘니히 염기 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.08 M) 중 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드, 1 (1 equiv.)의 혼합물에 각 아릴브로마이드 (1 equiv.)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간동안 교반한 다음, 휘발물을 증발시키고, 물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 유기층을 증발시킨 뒤, 조 생성물을 제조용 TLC 플레이트에서 정제하였다.

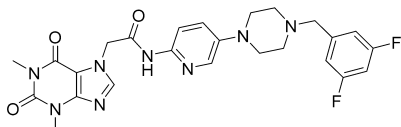
[0400] 화합물 53: N-(5-(4-벤질피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



[0401]

[0402]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.64 (s, 1H), 8.01 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.33 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 4H), 2.71 - 2.45 (m, 4H). LC-MS: 489 (M + H) 및 순도 94%.

[0403] 화합물 54: N-(5-(4-(3,5-디플루오로벤질)피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.

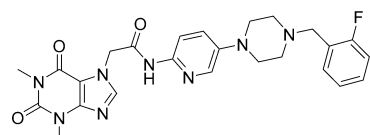


[0404]

[0405]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 3H), 3.18 (dd,  $J$  = 14.6, 9.6 Hz, 4H), 2.62 (s, 4H). LC-MS:  $m/z$  525 (M+H), 523 (M-H) 및 순도 97%.

[0406] 환원적 아민화 방법: 디클로로에탄 (0.1 M) 중 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드, 1 (1 equiv.) 및 각 알데하이드 (1 equiv.)의 혼합물에 아세트산 (2 equiv.)에 이어 트리야세톡시 소듐 보로하이드라이드 (1.4 equiv.)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1 시간동안 교반한 후, 포화  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL)로 킁쳤다. 유기물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기층을 건조시켰다. 잔사를 제조용 TLC를 이용하여 정제하였다.

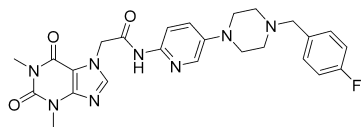
[0407] 화합물 55: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(2-플루오로벤질)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0408]

[0409]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.99 - 7.98 (m, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.22 (dd,  $J$  = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 4H), 2.67 (s, 4H). LC-MS:  $m/z$  507 (M + 1), 505(M-1) 및 순도 96%.

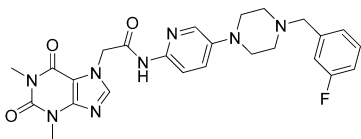
[0410] 화합물 56: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0411]

[0412]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.29 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.04 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.64 (bs, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.25 (bs, 4H), 2.70 (bs, 4H). LC-MS:  $m/z$  507 ( $M + 1$ ), 505( $M-1$ ) 및 순도 96%.

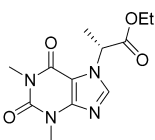
[0413] 화합물 57: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(4-(3-플루오로벤질)피페라진-1-일)피리딘-2-일)아세트아미드.



[0414]

[0415]  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.99 (ddd,  $J = 7.8, 5.2, 1.8$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 4H), 2.66 (m, 4H). LC-MS:  $m/z$  507 ( $M + H$ ), 505 ( $M-H$ ) 및 순도 95%.

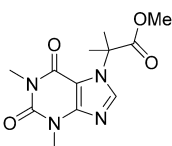
[0416] 미츠노부 반응 조건:



[0417]

[0418] 테트라하이드로푸란 (0.14 M) 중의 시판 1,3-디메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온, 1 (2 equiv.), (S)-에틸 2-하이드록시프로파노에이트, 2 (1 equiv.) 및 트리페닐 포스핀 (1.45 g, 5.555)의 교반 용액에 DIAD (2 equiv.)를 실온에서 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 5 시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하여, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

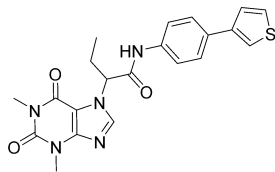
[0419] 알킬화 방법 A:



[0420]

[0421] N,N-디메틸포름아미드 (0.28 M) 중 시판 1,3-디메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온, 1 (1 equiv.)의 용액에 메틸 2-브로모-2-메틸프로파노에이트, 2 (1.2 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 equiv.)을 실온에서 첨가하고, 20 시간동안 80  $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다; 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 에틸 아세테이트 층을 물, 염수로 세척한 후, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발시킨 뒤, 진공하에 건조하여 생성물을 수득하였다.

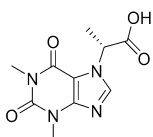
[0422] 알킬화 방법 B:



[0423]

[0424] 질소 분위기하에 0 °C로 냉각시킨 N,N-디메틸포름아미드 (0.1 M) 중의 1,3-디메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온, 2 (1 equiv.) 및 2-브로모-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드, 1 (1.1 equiv.)의 용액을 수소화나트륨 (2.5 equiv., 60% 광유)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 질소 분위기하에 18 시간동안 교반하고, 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기상을 분리하여 수성 염화나트륨으로 세척한 후, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축 건조하였다. 잔사를 제조용 HPLC를 사용해 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

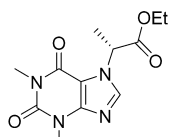
[0425] 가수분해 조건:



[0426]

[0427] 테트라하이드로푸란 (0.18 M), 메탄올 (0.36 M) 및 물 (0.36 M) 중의 (R)-에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트, 3 (1 equiv.)의 교반 용액에 LiOH.H<sub>2</sub>O (1.5 equiv.)를 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 물에 용해시킨 후, 에틸 아세테이트로 2회 세척한 다음, 수성 KHSO<sub>4</sub>로 산성화하였다; 생성물을 10% 메탄올/클로로포름으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 사용해 건조시키고, 진공하에 농축하여 생성물을 수득하였다.

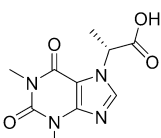
[0428] 화합물 58: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



[0429]

[0430] 단계 1: (R)-에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

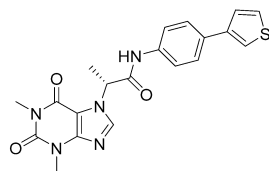
[0431] 상술한 바와 같은 미즈노부 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 5.63-5.58(q, J=6.8 Hz, 1H), 4.26-4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.86-1.84 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.29-1.25 (t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281.3(M+H) 및 순도 43%.



[0432]

[0433] 단계 2: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0434] 상술한 바와 같은 가수분해 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.25 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.50-5.44 (q, J=7.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.76-1.74(d, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 250.9(M+H) 및 순도 97%.



[0435]

[0436]

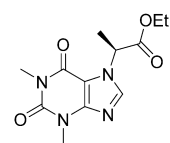
단계 3: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드의 제조.

[0437]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62-7.60 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.53-7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.71-5.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.84-1.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 410.13 (M+H) 및 순도 99%.

[0438]

화합물 59: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



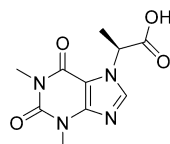
[0439]

[0440]

단계 1: (S)-에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

[0441]

상술한 바와 같은 미츠노부 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.75 (s, 1H), 5.63-5.58 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.26-4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.86-1.84 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.29-1.25 (t, J=6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 281.4 (M+H) 및 순도 32%.



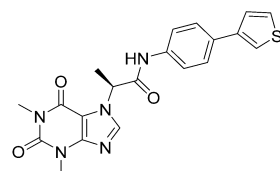
[0442]

[0443]

단계 2: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0444]

상술한 바와 같은 가수분해 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.25 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.50-5.44 (q, J=7.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.76-1.74 (d, J=7.6 Hz, 3H). LC-MS: m/z 226.14 (M+H) 및 순도 95%.



[0445]

[0446]

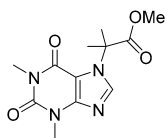
단계 3: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드의 제조.

[0447]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.47 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62-7.60 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.53-7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.71-5.69 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.84-1.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 410.07 (M+H) 및 순도 99%. ee: 99.67%.

[0448]

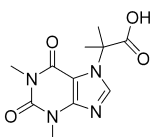
화합물 60: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



[0449]

[0450] 단계 1: 메틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-2-메틸프로파노에이트의 제조.

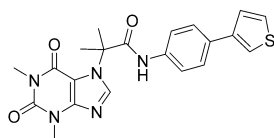
[0451] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.24 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.80 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 34%.



[0452]

[0453] 단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-2-메틸 프로판산의 제조.

[0454] 상술한 바와 같은 가수분해 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.10 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.81 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  267  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 87%.

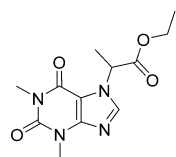


[0455]

[0456] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-2-메틸-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드의 제조.

[0457] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.90 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  424.05  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 96%.

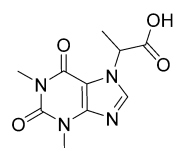
[0458] 화합물 61: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



[0459]

[0460] 단계 1: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

[0461] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (s, 1H), 5.59 (q,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 4.24 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.83 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  281 (M+H).

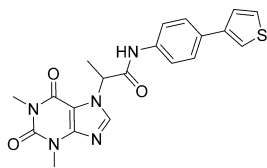


[0462]

[0463] 단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.



- [0464] 상술한 바와 같은 가수분해 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.19 (s, 1H), 5.46 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.74 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  253 (M+H).

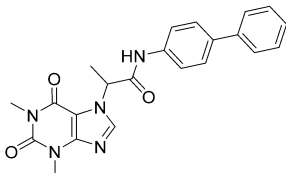


[0465]

- [0466] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드의 제조.

- [0467] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 D 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 1.60 Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 5H), 7.52 (d,  $J$  = 4.80 Hz, 1H), 5.69 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.83 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 1H). LC-MS:  $m/z$  410 (M+H) 및 순도 97%.

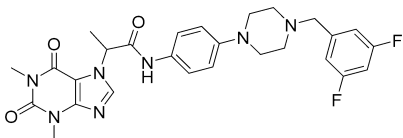
- [0468] 화합물 62: N-(바이페닐-4-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미드.



[0469]

- [0470] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 D 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 - 7.68 (m, 6H), 7.43 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 2H), 7.32 (t,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 5.70 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.84 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  404 (M+H) 및 순도 99%.

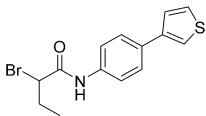
- [0471] 화합물 63: N-(4-(4-(3,5-디플루오로벤질)피페라진-1-일)페닐)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미드.



[0472]

- [0473] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 6.70 (m, 1H), 5.55 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 1.87 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  538 (M + 1) 및 HPLC 순도 99%.

- [0474] 화합물 64: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드.

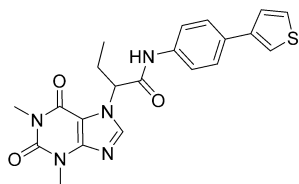


[0475]

- [0476] 단계 1: 2-브로모-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드의 제조.

- [0477] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 E 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.58 - 7.59 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 4.43 - 4.48 (m, 1H), 2.22 - 2.31 (m,

1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 1.10 - 1.14 (m, 3H).



[0478]

[0479]

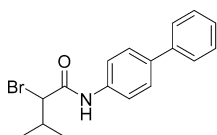
단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드의 제조.

[0480]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 B 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.56 - 7.57 (m, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 5.67 - 5.71 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.23 - 2.38 (m, 2H), 1.04 - 1.07 (m, 3H). LC-MS: m/z 424 (M+H) 및 순도 97%.

[0481]

화합물 65:  
N-(바이페닐-4-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-3-메틸부탄아미드.



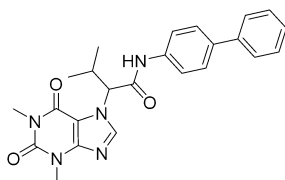
[0482]

[0483]

단계 1: N-(바이페닐-4-일)-2-브로모-3-메틸부탄아미드의 제조.

[0484]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 B 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.40 (s, 1H), 7.63 - 7.70 (m, 6H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 2.19 - 2.28 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LC-MS: m/z 404 (M+H).



[0485]

[0486]

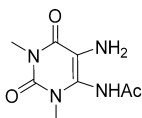
단계 2: N-(바이페닐-4-일)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-3-메틸부탄아미드의 제조.

[0487]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $\text{d}_4$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.66 - 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.60 (m, 4H), 7.41 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 5.52 - 5.54 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.57 - 2.67 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.80 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.80 Hz, 3H). LC-MS: m/z 432 (M+H) 및 순도 99%.

[0488]

1,3,8-트리메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온의 제조.



[0489]

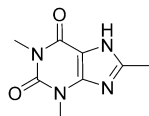
[0490]

단계 1: N-(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)아세트아미드의 제조.

[0491]

실온에서 아세트산 (4 equiv.) 중 시판 5,6-디아미노-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온, 1 (1 equiv.)의 교반 용액을 4 시간동안 70  $^{\circ}\text{C}$ 로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 빙수로 희석한 뒤, 감압하에 농축하여 조 화합물을 얻고, 진공하에 건조하였다. 얻은 조 물질을 헥산중의 20% 디클로로메탄으로 침전시켜 N-

(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)아세트아미드를 황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.36 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  213  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 96%.



[0492]

단계 2: 1,3,8-트리메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온의 제조.

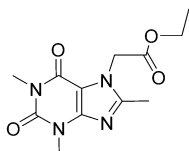
[0493]

실온에서 N-(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)아세트아미드, 2의 교반 고체를 2 시간동안 250 °C로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 hexan층의 30% 디클로로메탄으로 침전시켜 1,3,8-트리메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온을 황색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.50 (brs, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  195  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 96%.

[0494]

화합물 66: N-(4-(티오펜-3-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.

[0495]



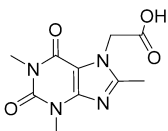
[0496]

단계 1: 에틸 2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.

[0497]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.09 (s, 2H), 4.27 (q,  $J = 7.2$  Hz), 3.58 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  281  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 93%.

[0498]



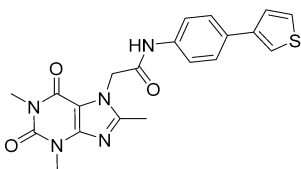
[0499]

단계 2: 2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0500]

상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.34 (brs, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  251  $[\text{M} - \text{H}]^-$ . LC-MS: 순도 94%.

[0501]



[0502]

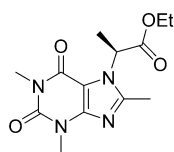
단계 3: N-(4-(티오펜-3-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드의 제조.

[0503]

상술한 바와 같은 amid coupling 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 5H), 7.53 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  408.5  $[\text{M} - \text{H}]^-$ . LC-MS: 순도 96%.

[0504]

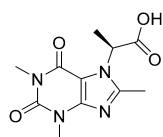
[0505] 화합물 67: (S)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미드.



[0506]

[0507] 단계 1: (S)-에틸 2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판오에이트의 제조.

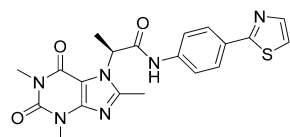
[0508] 상술한 바와 같은 미츠노부 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.50 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  295.1 (M+H) 및 순도 57.79% (기대). LCMS:  $m/z$  279 (M+H) 및 순도 31%.



[0509]

[0510] 단계 2: (S)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0511] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.03 (brs, 1H), 5.43 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.66 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  267.1 [M+H] $^+$ . LC-MS: 순도 98%.

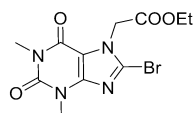


[0512]

[0513] 단계 3: (S)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판아미드의 제조.

[0514] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.99 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 3H), 7.71-7.65 (m, 3H), 5.74 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  422.9 [M- H] $^-$  (95%) 및 90% ee.

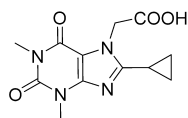
[0515] 에틸 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.



[0516]

[0517] N,N-디메틸포름아미드 (0.2 M) 중 시판 8-브로모-1,3-디메틸-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온 (1 equiv.)의 용액에 브로모에틸아세테이트 (1.2 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5 equiv.)을 실온에서 첨가하고, 4 시간동안 70  $^\circ\text{C}$ 로 가온하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 빙수에 부어 조 화합물을 침전시켰다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 진공하에 건조하였다. 얻은 고체를 이소프로판올로 재결정하여 생성물을 수득하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (s, 2H), 4.28 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  331 [M+H] $^+$ .

[0518] 화합물 68: N-(4-(티오펜-3-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



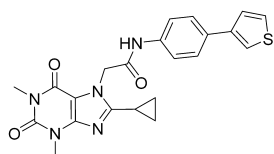
[0519]

[0520]

단계 1: 2-(8-사이클로프로필-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0521]

상술한 바와 같은 스킴 방법 C 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.30 (brs, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 0.98 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H). MS (ESI):  $m/z$  279  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 88%.



[0522]

[0523]

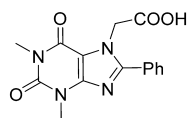
단계 2: 2-(8-사이클로프로필-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0524]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69-7.52 (m, 5H), 7.52 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z$  436  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 94%.

[0525]

화합물 69: N-(4-(티오펜-3-일)페닐)-2-(1,3,8-트리메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트아미드.



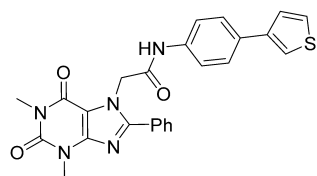
[0526]

[0527]

단계 1: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-페닐-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0528]

상술한 바와 같은 스킴 방법 C 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.38 (brs, 1H), 7.67-7.57 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.25 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  315  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 94%.



[0529]

[0530]

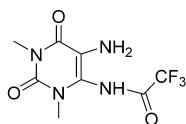
단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-페닐-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0531]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 5H), 7.61-7.53 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  472  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 98%.

[0532]

화합물 70: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



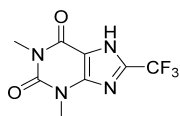
[0533]

[0534]

단계 1: N-(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드의 제조.

[0535]

벤젠 (0.06 M) 중 시판 5,6-디아미노-1,3-디메틸피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1 equiv.)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (1 equiv.)을 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 4 시간동안 가열 환류시켰다. 출발 물질의 완료 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 디에틸 에테르로 세척한 후, 건조하여 중간체 N-(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를 갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.76 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (s, 3H). LC-MS: m/z 264.9 (M-H) 및 순도 84%.



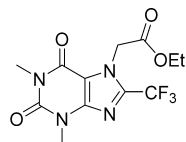
[0536]

[0537]

단계 2: 1,3-디메틸-8-(트리플루오로메틸)-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온의 제조.

[0538]

N-(5-아미노-1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로피리미딘-4-일)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드를  $\text{P}_2\text{O}_5$  (w/w)와 혼합하고, 15 시간동안 200  $^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 블랙 매스를 실온으로 냉각한 후, 얼음으로 쿨링하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 1,3-디메틸-8-(트리플루오로메틸)-1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.34 (s, 3H), 3.26 (brs, 1H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: m/z 249.0 (M+H) 및 순도 88%.



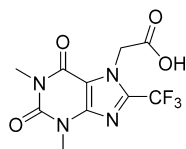
[0539]

[0540]

단계 3: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.

[0541]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.28 (s, 2H), 4.31-4.25 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.29-1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H).



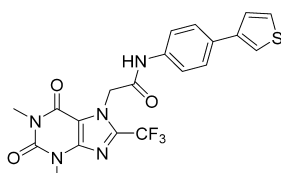
[0542]

[0543]

단계 4: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0544]

상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. LC-MS: m/z 307.3(M+H) 및 순도 41%.

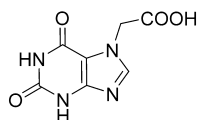


[0545]

[0546] 단계 5: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0547] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.57 (s, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.52-7.50 (dd, J1=3.2 Hz, J2=1.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (s, 3H). LC-MS: m/z 464.02 (M+H) 및 순도 97%.

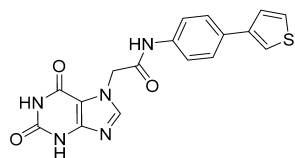
[0548] 화합물 71: 2-(2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0549]

[0550] 단계 1: 2-(2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0551] 물 (1.5 M) 중 시판 1H-퓨린-2,6(3H,7H)-디온 (1 equiv.)에 2M NaOH 용액 (0.65 M)을 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 30 분동안 교반한 다음, 클로로아세트산 (1 equiv.)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 5 시간동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 16 시간동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하여 제거하고, 물을 진한 HCl (pH 2)로 산성화시켰다. 고체를 여과로 수집하고, 따뜻한 에탄올로 세척하여 중간체 2-(2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산을 백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.35 (brs, 1H), 11.59 (s, 1H), 10.88 (brs, 1H), 7.91(s, 1H), 5.0 (s, 2H). LC-MS: m/z 211.1 (M+H) 및 순도 97%.

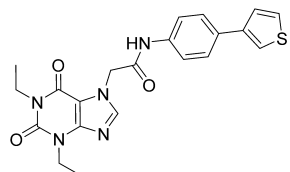


[0552]

[0553] 단계 2: 2-(2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0554] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 D 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.60 (s, 1H), 10.88 (brs, 1H), 10.43 (brs, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.70-7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.53-7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H). LC-MS: m/z 366.10 (M-H) 및 순도 95.43%. HPLC: 278 nm에서 순도 96%.

[0555] 화합물 72: 2-(1,3-디에틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



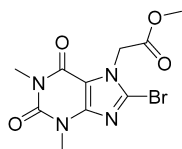
[0556]

[0557] 단계 3: 2-(1,3-디에틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0558] N,N-디메틸포름아미드 (0.03 M) 중 2-(2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드 (1 equiv.)의 교반 용액에  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5 equiv.)을 첨가하고, 실온에서 15 분동안 교반하였다. 에틸 요오다이드 (2.5 equiv.)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 완료 후, 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하여, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축한 후, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물 2-(1,3-디에틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드를 회백색 고체로서 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70-7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.61 (m, 3H), 7.54-7.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.06-4.04 (m, 2H), 3.89-3.87(m, 2H), 1.27-1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 424.12 (M+H) 및 순도 99%.

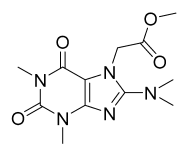
[0559] 화합물 73:  
2-(8-(디메틸아미노)-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0560]

[0561] 단계 1: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3'-메톡시바이페닐-4-일)아세트아미드의 제조.

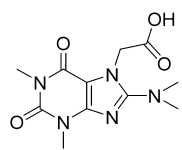
[0562] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



[0563]

[0564] 단계 2: 메틸 2-(8-(디메틸아미노)-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트에이트의 제조.

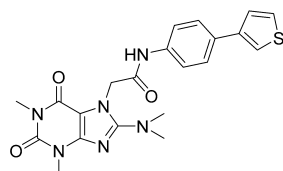
[0565] 2M 에탄올 용액 (1 equiv.) 중의 11% 디메틸아민중 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(3'-메톡시바이페닐-4-일)아세트아미드 (1 equiv.)의 용액을 18 시간동안 환류시켰다. 출발물질의 소비 후, 반응 혼합물을 진공중에 농축하고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하여, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 메틸 2-(8-(디메틸아미노)-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트에이트를 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.00 - 4.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.93 (s, 6H). LC-MS: m/z 297 (M+H+41).



[0566]

[0567] 단계 3: 2-(8-(디메틸아미노)-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0568] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. LC-MS: m/z 282 (M+H).



[0569]

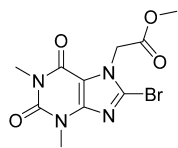
[0570] 단계 4: 2-(8-(디메틸아미노)-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0571] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 7.79-7.78 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.52



(dd, J=5 Hz, J=1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 6H). LC-MS: m/z 439 (M+H) 및 순도 97%.

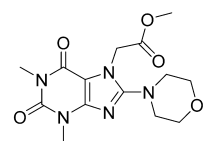
[0572] 화합물 74: 2-(1,3-디메틸-8-모르폴리노-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0573]

[0574] 단계 1: 메틸 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.

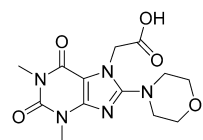
[0575] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



[0576]

[0577] 단계 2: 메틸 2-(1,3-디메틸-8-모르폴리노-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.

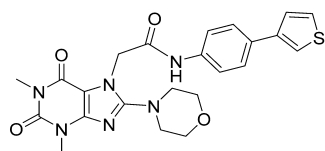
[0578] DMF (0.4 M) 중 메틸 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트 (1 equiv.) 및 모르폴린 (5 equiv.)의 교반 용액을 2 시간동안 환류시켰다. 출발물질의 소비 후, 반응 혼합물을 물로 킁칭하고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하여,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 중간체 메틸 2-(1,3-디메틸-8-모르폴리노-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.94 (s, 2H), 3.71 - 3.69 (m, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.16 - 3.13 (m, 5H). LC-MS: m/z 338 (M+H).



[0579]

[0580] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-8-모르폴리노-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0581] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.83 (s, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 3 H), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.16 - 3.14 (m, 5H). LC-MS: m/z 324 (M+H).

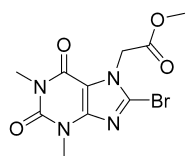


[0582]

[0583] 단계 4: 2-(1,3-디메틸-8-모르폴리노-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0584] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.45 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.70 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.21 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: m/z 481 (M+H) 및 순도 99%.

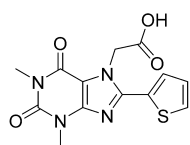
[0585] 화합물 75: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(티오펜-2-일)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0586]

[0587] 단계 1: 메틸 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트의 제조.

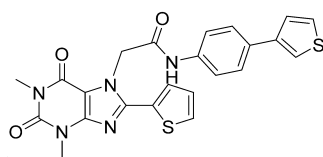
[0588] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



[0589]

[0590] 단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(티오펜-2-일)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산의 제조.

[0591] 상술한 바와 같은 스즈키 커플링 방법 C 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.55 - 7.54 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: m/z 321 (M+H).

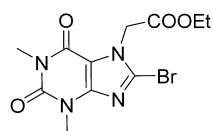


[0592]

[0593] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-8-(티오펜-2-일)-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드의 제조.

[0594] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.61 (s, 1H), 7.85 (dd, J=5.0 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.79 (m, 1H), 7.70 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 4H), 7.54 (dd, J=15.8 Hz, J=1.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: m/z 478 (M+H) 및 순도 98%.

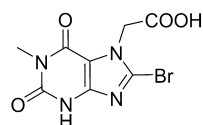
[0595] 화합물 76: 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.



[0596]

[0597] 단계 1: 메틸 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세테이트.

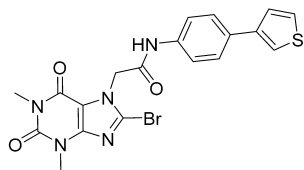
[0598] 상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.19 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 332 (M+H).



[0599]

[0600] 단계 2: 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)아세트산.

- [0601] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 13.60 (brs, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: m/z 316.94, 318.94 M-H, M-H+2) 및 순도 99%.

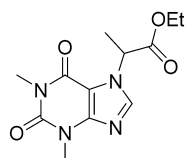


[0602]

- [0603] 단계 3: 2-(8-브로모-1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)아세트아미드.

- [0604] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.21(s, 3H). LC-MS: m/z 474.20 (M+H) 및 순도 96.04%. HPLC: 279 nm에서 순도 97%.

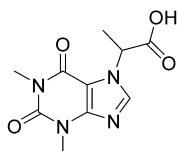
- [0605] 화합물 77:  
2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)프로판아미드.



[0606]

- [0607] 단계 1: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판오에이트의 제조.

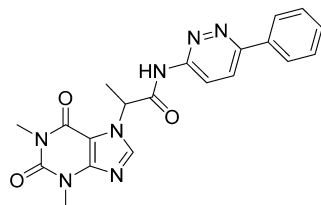
- [0608] 상술한 바와 같은 미즈노부 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. LC-MS: m/z 281 (M+H) 및 순도 46%.



[0609]

- [0610] 단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

- [0611] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.27 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.49-5.44 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.76-1.74 (d, J = 7.5 Hz, 3H).

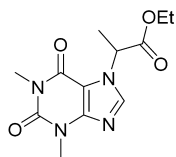


[0612]

- [0613] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)프로판아미드의 제조.

- [0614] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.78 (s, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.02-8.00 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 6.02-5.94 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.97-1.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 406.21 [M+ H]<sup>+</sup>.

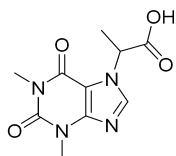
[0615] 화합물 78: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)프로판아미드.



[0616]

[0617] 단계 1: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

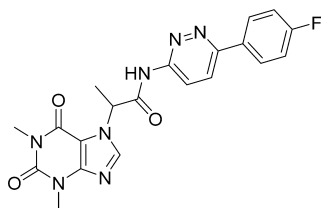
[0618] 상술한 바와 같은 미츠노부 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다. LC-MS: m/z 281 (M+H) 및 순도 46%.



[0619]

[0620] 단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0621] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.27 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.49-5.44 (q,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.76-1.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

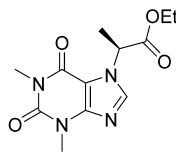


[0622]

[0623] 단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(4-플루오로페닐)피리다진-3-일)프로판아미드의 제조.

[0624] 상술한 바와 같은 아마이드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.39 (s, 1H), 8.46-8.44 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.84-7.82 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.21-7.16 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.91-5.87 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.96-1.94 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H). MS (ESI): m/z 422  $[\text{M} - \text{H}]^+$ .

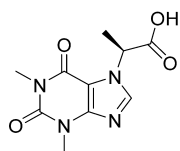
[0625] 화합물 79: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



[0626]

[0627] 단계 1: (S)-에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

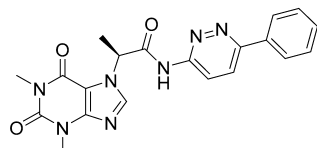
[0628] 상술한 바와 같은 미츠노부 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (s, 1H), 5.62 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS (ESI): m/z 281  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: m/z 281 (M+H) 및 순도 48%.



[0629]

[0630] 단계 2: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0631] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.28 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.47 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  253.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 99%

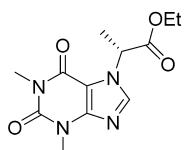


[0632]

[0633] 단계 3: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)프로판아미드의 제조.

[0634] 상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.78 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.1 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 3H), 5.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.9 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  406.21  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 97%.

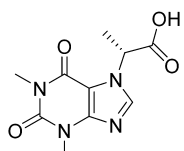
[0635] 화합물 80: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.



[0636]

[0637] 단계 1: (R)-에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

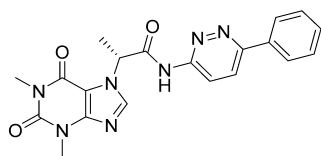
[0638] 상술한 바와 같은 미츠노부 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (s, 1H), 5.62 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.25 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  281  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS:  $m/z$  281 (M+H) 및 순도 48%.



[0639]

[0640] 단계 2: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0641] 상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.28 (brs, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.47 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  253.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . LC-MS: 순도 99%



[0642]

[0643]

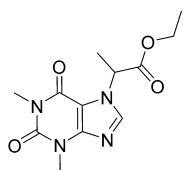
단계 3: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-페닐피리다진-3-일)프로판아미드의 제조.

[0644]

상술한 바와 같은 아마이드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10.61 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 5.98 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  406.21 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ . LC-MS: 순도 97%.

[0645]

화합물 81: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)프로판아미드.



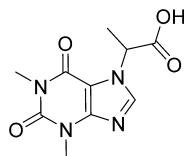
[0646]

[0647]

단계 1: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

[0648]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.20 (s, 1H), 5.55 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.14 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.75 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.17 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  281 (M+H)



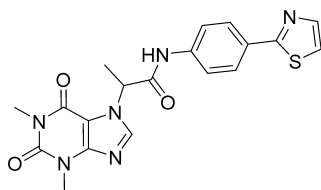
[0649]

[0650]

단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0651]

상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.20 (s, 1H), 5.47 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.75 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  253 (M+H)



[0652]

[0653]

단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)프로판아미드의 제조.

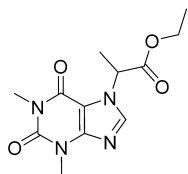
[0654]

상술한 바와 같은 아마이드 커플링 방법 D 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 - 7.91 (m, 2H), 7.88 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 5.73 - 5.68 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.85 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  411 (M+H) 및 순도 99%.

[0655]

화합물 82: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)프로

판아미드.



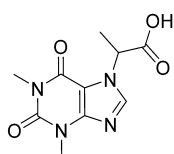
[0656]

[0657]

단계 1: 에틸 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로파노에이트의 제조.

[0658]

상술한 바와 같은 알킬화 방법 A 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (s, 1H), 5.59 (q,  $J$  = 7.60 Hz, 1H), 4.24 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.83 (d,  $J$  = 7.60 Hz, 3H), 1.28 (t,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  281 (M+H).



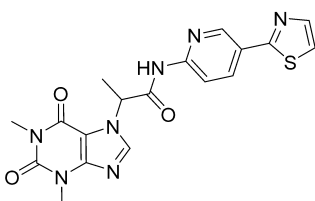
[0659]

[0660]

단계 2: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)프로판산의 제조.

[0661]

상술한 바와 같은 가수분해 반응 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.19 (s, 1H), 5.46 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.74 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  253 (M+H).



[0662]

[0663]

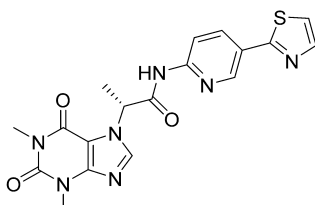
단계 3: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(6-(티아졸-2-일)피리딘-3-일)프로판아미드의 제조.

[0664]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 E 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.30 - 8.32 (m, 2H), 8.09 - 8.11 (m, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 5.80 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.86 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  412 (M+H) 및 순도 97%.

[0665]

화합물 83: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(5-(티아졸-2-일)피리딘-2-일)프로판아미드.



[0666]

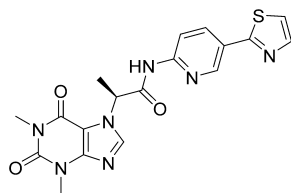
[0667]

라세메이트의 키랄 분리를 이용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.30 - 8.32 (m, 2H), 8.09 - 8.11 (m, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 5.80 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.86 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H).

[0668]

화합물 84: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(5-(티아졸-2-일)피리딘-

2-일)프로판아미드.



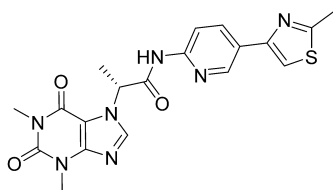
[0669]

[0670]

라세메이트의 키랄 분리를 이용하여 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.30 - 8.32 (m, 2H), 8.09 - 8.11 (m, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 2.00 Hz, 1H), 5.80 (q,  $J$  = 7.20 Hz, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.86 (d,  $J$  = 7.20 Hz, 3H).

[0671]

화합물 85: (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(2-메틸티아졸-4-일)피리딘-2-일)프로판아미드



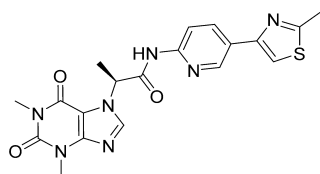
[0672]

[0673]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다. 이성체를 키랄성 제조용 HPLC에 의해 분리하여 (R)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(2-메틸티아졸-4-일)피리딘-2-일)프로판아미드를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.18 (1H, s), 8.94-8.93 (1H, d,  $J$  = 2.4Hz), 8.33 (1H, s), 8.30-8.27 (1H, dd,  $J_1$ =2.4 Hz,  $J_2$  = 6.4Hz), 8.05-8.03 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.01 (1H, s), 5.80-5.78 (1H, m) 3.45 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.72 (3H, s), 1.86-1.84 (3H, d,  $J$  = 7.6 Hz). LC-MS:  $m/z$  426.12 (M+H) 및 순도 97.84%. HPLC: 254 nm에서 순도 97%. 키랄성 HPLC: 99%. 비선광도: + 137°

[0674]

화합물 86: (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(2-메틸티아졸-4-일)피리딘-2-일)프로판아미드.



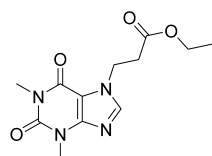
[0675]

[0676]

상술한 바와 같은 아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 생성물을 제조하였다. 이성체를 키랄성 제조용 HPLC에 의해 분리하여 100 mg의 (S)-2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-2,3-디하이드로-1H-퓨린-7(6H)-일)-N-(5-(2-메틸티아졸-4-일)피리딘-2-일)프로판아미드를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.18 (s, 1H), 8.94-8.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30-8.27 (dd,  $J_1$ =2.4 Hz,  $J_2$  = 6.4Hz, 1H), 8.05-8.03 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.80-5.78 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) 3.45 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.86-1.84 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  426.12 (M+H) 및 순도 98.38%. HPLC: 254 nm에서 순도 97%. 키랄성 HPLC: 99%. 비선광도: -127°

[0677]

화합물 87: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드.

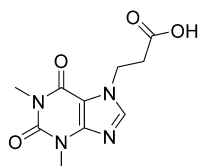


[0678]



[0679] 단계 1: 에틸 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)프로파노에이트의 제조.

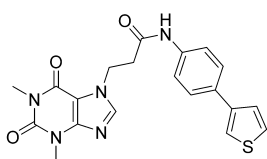
[0680] 상술한 바와 같은 알킬화 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.03 (s, 1H), 4.46 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 4.05 (q,  $J=6.6$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 1.15 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  281 (M+H).



[0681]

[0682] 단계 2: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)프로판산의 제조.

[0683]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.01 (s, 1H), 4.43 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.84 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  253 (M+H)

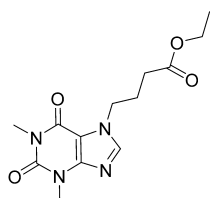


[0684]

[0685] 단계 3: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)프로판아미드의 제조.

[0686]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.99 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 5H), 7.51 - 7.49 (d,  $J=5.2$  Hz, 1H), 4.54 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.96 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H). LC-MS:  $m/z$  410 (M+H) 및 순도 99%.

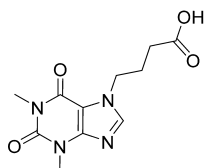
[0687] 화합물 88: 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드.



[0688]

[0689] 단계 1: 에틸 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)부타노에이트의 제조.

[0690] 상술한 바와 같은 알킬화 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 4.37 (t,  $J = 6.80$  Hz, 2H), 4.13 (q,  $J = 7.20$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 6.80$  Hz, 2H), 2.21 (p,  $J = 6.80$  Hz, 2H), 1.25 (q,  $J = 7.20$  Hz, 3H). LC-MS:  $m/z$  295 (M+H) 및 순도 98%.

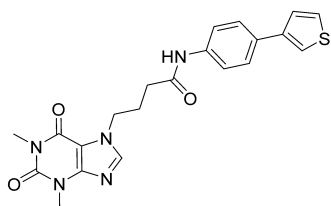


[0691]

[0692] 단계 2: 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)부탄산의 제조.

[0693] 상술한 바와 같은 가수분해 조건을 사용하여 중간체를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 4.26 (t,  $J = 7.20$  Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.19 (t,  $J = 7.20$  Hz, 2H), 2.01 (q,  $J =$

7.20 Hz, 2H). LC-MS: m/z 267 (M+H).



[0694]

[0695]

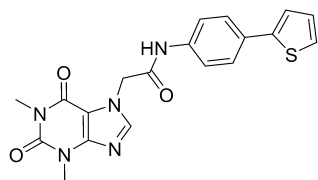
단계 3: 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-3-일)페닐)부탄아미드의 제조.

[0696]

아미드 커플링 방법 A 반응 조건을 사용하여 최종 생성물을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.53 - 7.57 (m, 3H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.43 - 7.45 (m, 1H), 7.40 - 7.41 (m, 1H), 4.45 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.43 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 2.31 (p, J = 6.80 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z 424 (MH<sup>+</sup>) 및 순도 97%.

[0697]

화합물 89: 2-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-2-일)페닐)아세트아미드.



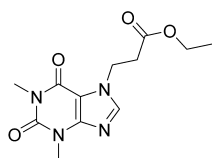
[0698]

[0699]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 10.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (s, 4H), 7.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). LC-MS: m/z 396 (M+H) 및 순도 97%.

[0700]

화합물 90: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-2-일)페닐)프로판아미드.



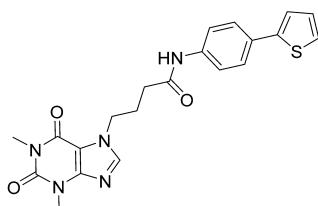
[0701]

[0702]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ): 10.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 4H), 7.47 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J=4.2 Hz, 1H), 4.54 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.96 (t, J=6.4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 410 (M+H) 및 순도 97%.

[0703]

화합물 91: 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티오펜-2-일)페닐)부탄아미드.



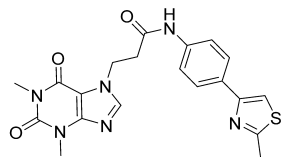
[0704]

[0705]

$^1\text{H}$  NMR (메탄올- $\text{d}_4$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 4H), 7.30 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (t, J = 4.40 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.43 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 2.30 (p, J =

6.80 Hz, 2H). LCMS (ESI) m/z 424 (MH<sup>+</sup>). LCMS (ESI) m/z 424 (MH<sup>+</sup>) 및 순도 98%.

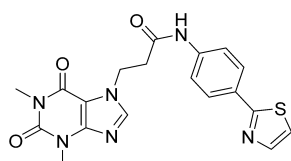
[0706] 화합물 92: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(2-메틸티아졸-4-일)페닐)프로판아미드.



[0707]

[0708] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.92 (s, 1H), 7.78 - 7.80 (m, 2H), 7.54 - 7.55 (m, 3H), 4.67 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 4.55 (bs, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H). LC-MS: m/z 425 (M+H) 및 순도 99%.

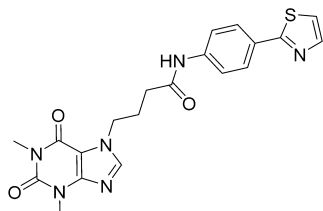
[0709] 화합물 93: 3-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)프로판아미드.



[0710]

[0711] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 3H), 7.65 - 7.70 (m, 3H), 4.54 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.40 Hz, 2H). LC-MS: m/z 411 (M+H) 및 순도 99%.

[0712] 화합물 94: 4-(1,3-디메틸-2,6-디옥소-1,2,3,6-테트라하이드로-7H-퓨린-7-일)-N-(4-(티아졸-2-일)페닐)부탄아미드.



[0713]

[0714] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 2.31 (p, J = 6.80 Hz, 2H). LC-MS: m/z 425 (M+H) 및 순도 96%.

[0715] **적용 실시예 1**

[0716] 재료 및 방법:

[0717] 세포주 및 배양 조건:

[0718] HEK293-STF 세포주를 STF 리포터로 트랜스펙션시킨 인간 배아 신장 세포주 HEK293으로부터 변형시켰다. STF HEK293 세포주로부터 Wnt3A를 발현하도록 HEK293-STF3A 세포주를 추가 변형시켰다. 이 세포주를 Wnt 경로의 초기 또는 후기 신호전달 성분을 조절하는 화합물을 식별하는데 사용하였다. L-Wnt3 (ATCC, # CRL-2647의) 세포주를 Wnt3 조정 배지를 제공하기 위해 사용하였다. 세 개의 세포주를 5% CO<sub>2</sub>와 37 °C에서 배양시킨 10% FBS (소 태아 혈청)와 함께 DMEM (둘베코 변형 이글 배지)에서 증식시켰다.

[0719] 세포 생존 분석:

[0720] 75 μl 배양 배지중 5000개의 세포를 블랙 96 웰 플레이트 (Greiner #655090)의 각 웰에 시딩하고, 37 °C에서 하룻밤 배양하였다. 일련적으로 희석한 화합물 25 μl를 50 μM 내지 1.5 nM의 최종 농도가 되도록 세포에 첨가하였다. 처리 하루 후, CellTiter-Glo® 발광 세포 생존 분석 시약 (G#7571, Promega) 100 μl를 각 웰에 첨가하

고, 실온에서 10 분간 인큐베이션하였다. Tecan Safire2® 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0721] STF3A 분석:

[0722] 75  $\mu$ l 배양 배지중  $2 \times 10^4$  개의 HEK293-STF3A 세포를 백색 96 웰 플레이트 (Greiner #655098)의 각 웰에 시딩하고, 37 °C에서 하룻밤 배양하였다. 일련적으로 희석한 화합물 25  $\mu$ l를 50  $\mu$ M 내지 1.5 nM의 최종 농도가 되도록 세포에 첨가하였다. 처리 하루 후, Steady Glo® 루시퍼라제 분석 시약 (#E2520, Promega) 100  $\mu$ l를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 10 분간 인큐베이션하였다. Tecan Safire2® 플레이트 판독기를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0723] STF/WNT3A 조정 배지 (STF/WNT3A CM) 분석:

[0724] L-Wnt3A 세포를 세 T-175 플라스크에서 플라스크 당 30 ml 배양 배지에서  $3 \times 10^4$  세포/ml로 배양하였다. 인큐베이션 4 일 후에, Wnt3A 조정 배지를 수확하고, 10 분동안 2,000 rpm으로 원심분리하여 잔해를 제거하였다. 즉시 사용하지 않을 경우 Wnt3A 조정 배지는 -20 °C에서 보관하였다.

[0725] 25  $\mu$ l 배양 배지중  $2 \times 10^4$  개의 HEK293-STF 세포를 백색 96 웰 플레이트 (Greiner #655098)의 각 웰에 첨가하고, 일련적으로 희석한 화합물 25  $\mu$ l를 세포에 첨가하였다. 인큐베이션 4 일 후에, 100  $\mu$ l Wnt-3A 조정 배지를 세포에 첨가하였다. 화합물의 최종 농도는 33  $\mu$ M 내지 1 nM이었다. 37 °C에서 하루 배양한 후, Steady Glo® 루시퍼라제 분석 시약 (#E2520, Promega) 100  $\mu$ l를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 10 분간 인큐베이션하였다. Tecan Safire2® 마이크로플레이트 판독기를 이용하여 발광을 측정하였다.

[0726] 결과:

화합물	STF3A IC50 $\mu$ M
1	<0.1
2	<0.1
3	<1
4	<1
5	<0.1
6	<1
7	>10
8	<5
9	<0.1
10	<1
11	<0.1
12	<5
13	>10
14	<1
15	<0.1
16	<1
17	>10
18	<0.1
19	<0.1
20	<0.1
21	<0.1
22	<0.1
23	<0.1
24	<1
25	<0.1
26	<0.1
27	>10
28	>10
29	<0.1
30	<0.1
31	<5
32	<0.1
33	<0.1
34	<0.1
35	<0.1
36	<0.1
37	<0.1
38	<0.1
39	>10
40	<1
41	<0.1
42	>10
43	>10
44	>10
45	<0.1
46	<1
47	<1

화합물	STF3A IC50 $\mu$ M
48	<1
49	<1
50	<1
51	<1
52	<1
53	<0.1
54	<0.1
55	<5
56	<1
57	<0.1
58	>10
59	<0.1
60	<1
61	<0.1
62	<0.1
63	<1
64	<0.1
65	>10
66	<0.1
67	<1
68	<0.1
69	<0.1
70	<0.1
71	>10
72	<0.1
73	<0.1
74	<1
75	<1
76	<0.1
77	<0.1
78	<1
79	<0.1
80	>10
81	<0.1
82	<0.1
83	<10
84	<0.1
85	<5
86	<0.1
87	<0.1
88	<0.1
89	<0.1
90	<0.1
91	<0.1
92	<1
93	<1
94	<1

[0727]

[0728] MMTV-WNT1 종양 모델:

[0729] Wnt에 의한 종양의 증식을 방지하기 위한 화합물 5의 생체 내 효능을 시험하기 위해, 두 개의 독립적인 MMTV-WNT1 종양으로부터의 단편을 암컷 누드 마우스에 동소 이식하였다. 마우스를 비히클 또는 화합물 5 중 어느 하나로 19 일 동안 매일 한번씩 30 mg/kg으로 처리하였다. 종양 용적을 격일로 측정하였다. 화합물 5로 처리한 경우 처리한 모든 마우스에서 종양 증식이 감소되었다. 희생시 수집한 종양 용적에서 유의적인 감소가 또한 관찰되었다. 결과를 도 1에 나타내었다.

[0730] 세포질 및 핵  $\beta$ -카테닌 실험

[0731] 결과: 화합물 5는 종양내 세포질 및 핵  $\beta$ -카테닌을 감소시켰다.  $\beta$ -카테닌에 대한 종양 부분의 염색은 비히클 처리된 종양이 세포질과 핵에 풍부한  $\beta$ -카테닌을 가지고 있음을 보여 주었다. 각 처리 그룹으로부터의 두 대표적인 샘플을 도 2에 나타내었다.

[0732] 화합물 5에 대한 표적 효능 마커로서의 포스포-LRP6 분석

[0733] Wnt의 팔미토일화는 Wnt/ $\beta$ -카테닌의 신호전달에 필수적이다. Wnt가 0-아실 트랜스퍼라제 포큐파인에 의해 팔미토일화되면 그들은 분비되고, 이후 프리즐드 (동족 수용체)와 공-수용체 LRP5 또는 LRP6로 구성된 수용체 복합

체에 결합된다 (Cadigan and Peifer, 2009). LRP5 및 LRP6는 저밀도 지단백질 수용체 (LDLR)-관련 단백질 패밀리의 고도 상동성 1회 막관통 단백질이다. Wnt 결합시 LRP는 카세인 키나제 1 (CK1), 글리코겐 신타아제 키나제 3 (GSK3) 또는 MEK1과 같은 키나제에 의해 다중 부위 (Thr 1479, Ser 1490 및 Thr1493 포함)에서 인산화된다 (Cervenka et al., 2011; Tamai et al., 2004; Zeng et al., 2005). 이어 인산화된 LRP는 막에 액신을 동원하고 이후  $\beta$  카테닌 신호전달을 활성화시킨다.

[0734] 본 표적 효능 바이오마커 분석은 포큐파인 억제제 (화합물 5)로 처리시 p-LRP6 (즉, 인산화된 LRP-6) (Ser1490)의 수준 감소를 측정한다. 시험관 내에서 2  $\mu$ M의 시험 화합물로 처리된 세포는 총 LRP 수준의 저하 관찰없이 4 시간 이후에서부터 p-LRP6의 50%를 초과한 감소를 나타내었다 (도 3). 억제 효과는 화합물의 존재시 최대 72 시간 (데이터는 미도시) 및 화합물이 제거된 후 최대 12 시간 (데이터는 미도시) 까지 유지된다.

[0735] 2  $\mu$ M로 시험관 내 처리 6 시간 후 50-60% 억제에 이르렀는데, 이 시험에서는 3.3 nM의 화합물 5도 여전히 p-LRP6 (Ser1490)을 약 20%로 억제하였다 (도 4). 3.3 nM 보다 낮은 농도는 HPAF-II 췌장 전암 세포에서 p-LRP6을 억제하지 못했다 (데이터는 미도시).

[0736] 본 발명자들은 본 분석이 암 세포 및 종양 조직에 대해 유사하게 작용함을 확인하였다 (데이터는 미도시).

[0737] **참조문헌:**

Cadigan, K.M., and Peifer, M. (2009). Wnt signaling from development to disease: insights from model systems. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 1, a002881.

Cervenka, I., Wolf, J., Masek, J., Krejci, P., Wilcox, W.R., Kozubik, A., Schulte, G., Gutkind, J.S., and Bryja, V. (2011). Mitogen-activated protein kinases promote WNT/beta-catenin signaling via phosphorylation of LRP6. *Molecular and cellular biology* 31, 179-189.

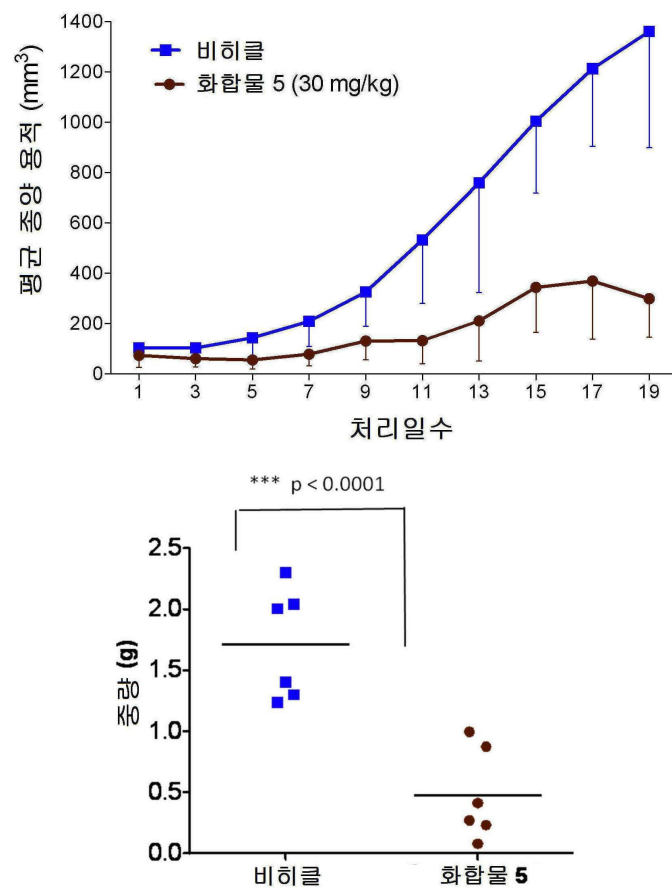
Tamai, K., Zeng, X., Liu, C., Zhang, X., Harada, Y., Chang, Z., and He, X. (2004). A mechanism for Wnt coreceptor activation. *Molecular cell* 13, 149-156.

Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., Okamura, H., Woodgett, J., and He, X. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation. *Nature* 438, 873-877.

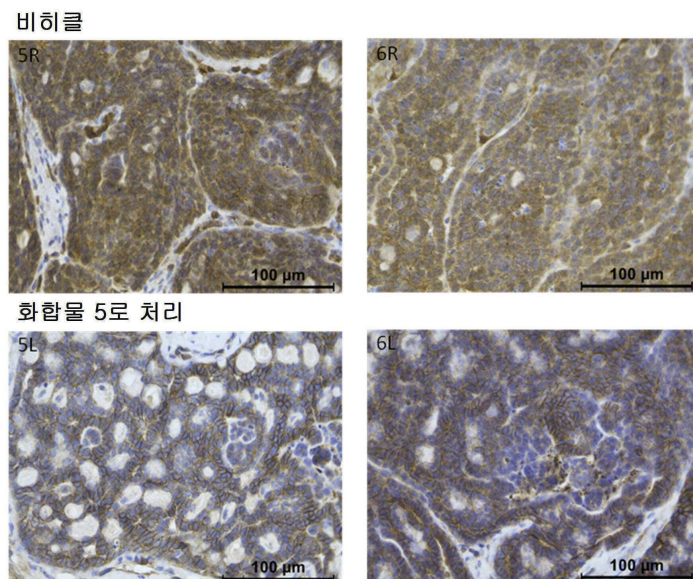
[0738]

## 도면

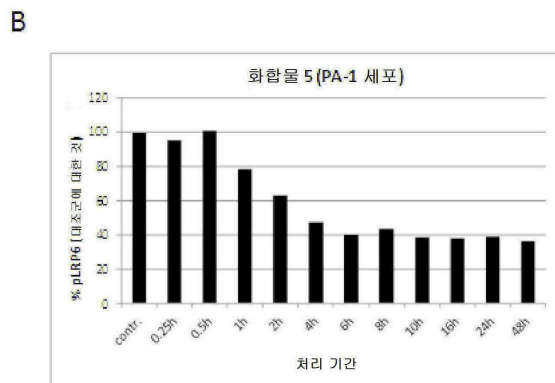
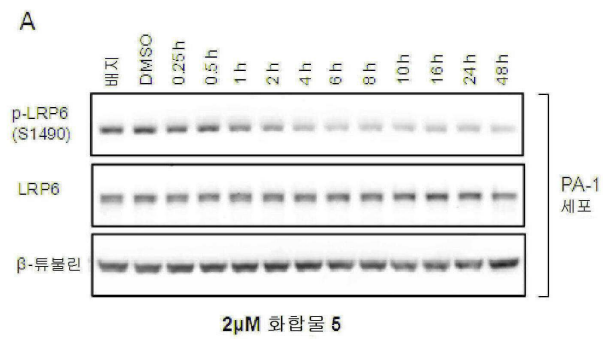
### 도면1



### 도면2



### 도면3



### 도면4

