



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년07월19일
(11) 등록번호 10-1869144
(24) 등록일자 2018년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/4155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7022767
(22) 출원일자(국제) 2014년01월23일
심사청구일자 2016년11월09일
(85) 번역문제출일자 2015년08월21일
(65) 공개번호 10-2015-0126601
(43) 공개일자 2015년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/051290
(87) 국제공개번호 WO 2014/114695
국제공개일자 2014년07월31일
(30) 우선권주장
P201330082 2013년01월24일 스페인(ES)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011121418 A1

(73) 특허권자
팔로바이오파마, 에스.엘.
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 1
플란타 4 32 아베니다 어니스트 루치 3 테크노캠
퍼스 마타로
(72) 발명자
카마초 고메즈, 주안
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 7
플란타 2 32 아베니다 어네스트 러치 2 테크노캠
퍼스 마타로 팔로바이오파마 에스.엘.
카스트로 팔로미노 라리아, 줄리오
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 7
플란타 2 32 아베니다 어네스트 러치 2 테크노캠
퍼스 마타로 팔로바이오파마 에스.엘.
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 정혜진

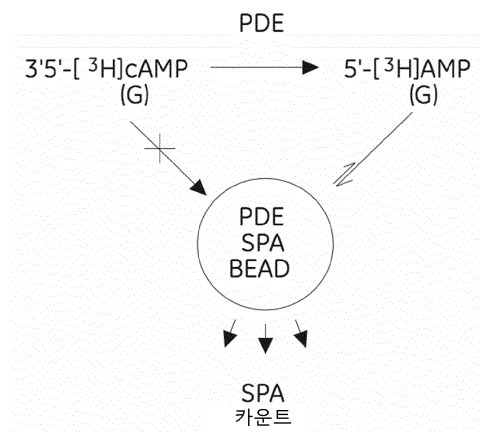
(54) 발명의 명칭 포스포디에스테라아제 10 억제제(PDE-10)로서 신규 피리미딘 유도체

(57) 요약

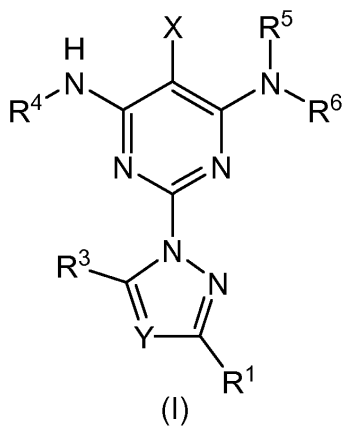
본 발명은 효소 포스포디에스테라아제 10 (PDE-10)의 억제제로서 화학식(I)의 신규 피리미딘 유도체, 이들 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물 및 신경학적, 정신학적, 호흡 기관의 또는 대사 질병과 같은 효소 포스포디에스테라아제 10의 억제에 의해 개선될 수 있는 병적 증세 또는 질병의 치료약을 제조하기 위한 상기 화합물

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



의 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

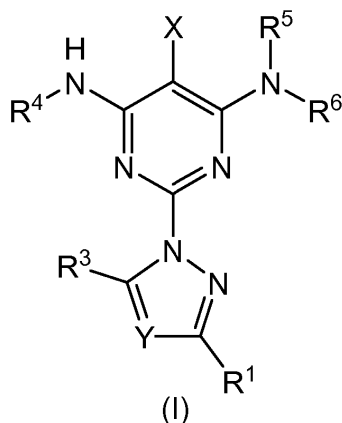
C07D 403/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로,



상기 화학식 중,

$-R^1$ 은 수소, 할로젠, 시클로알킬, 및 탄소원자 3 또는 4개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$-Y$ 는 $C-R^2$ 및 질소원자로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$-R^2$ 은

(a) 하나 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환되거나, 또는 하나 이상의 시클로알킬, 히드록시, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴기, 및

(b) 화학식 $-CO(R^7)$ 의 기(화학식 중, R^7 은 히드록실기 또는 $[-N(R^8)(R^9)]$ 기를 나타내고, R^8 및 R^9 는 수소원자, 시클로알킬, 및 탄소원자 3 또는 4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 상기 알킬은 할로젠 또는 아릴 또는 헤테로환 기로 선택적으로 치환되고; 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 포화 5원 또는 6원 환을 형성하는데, 이 때 상기 포화 5원 또는 6원 환은 (C_1-C_8) 알킬기로 선택적으로 치환되고, 산소 및 질소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 선택적으로 더 포함한다)로 이루어진 군에서 선택되고,

$-R^3$ 은 수소, 할로젠, 시클로알킬기, 및 직쇄 또는 분지쇄 (C_1-C_8) 알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는데, 이 때 상기 알킬기는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되거나; 또는

R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 6원 아릴 환 또는 헤테로아릴 환을 형성하는데, 이 때 상기 아릴 환 또는 헤테로아릴 환은 하나 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환되거나, 또는 시클로알킬, 히드록시, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고;

$-X$ 는 할로젠 원자 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$-R^4$, R^5 및 R^6 은

(a) 수소 원자;

(b) 하나 이상의 할로겐 원자, 메톡시기, 또는 헤테로아릴기로 선택적으로 치환된, 탄소원자를 최대 5개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기(여기서, 상기 헤테로아릴기는 할로겐 원자 또는 (C_1-C_8) 알킬기로 선택적으로 치환된다);

(c) 시클로알킬, 히드록시, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는 알릴 또는 프로파르길기; 및

(d) 테트라히드로피라닐기;로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 질소원자와 함께 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는 피라졸 또는 트리아졸환을 형성할 수 있는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^4 는 수소 원자를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 R^1 , R^3 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고, 상기 X는 브롬 원자를 나타내고, 상기 Y는 질소 원자를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 R^6 은 메톡시기 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로아릴은 (C_1-C_8) 알킬기로 선택적으로 치환될 수 있는 것인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 모두는 메톡시기 또는 5-원 헤테로아릴기로 선택적으로 치환되는데, 여기서 상기 헤테로아릴기는 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 R^6 은 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 모두는 직쇄 또는 분지쇄의, 탄소원자를 최대 3개 갖는 알킬기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 R^1 , R^3 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고, 상기 X는 브롬 원자를 나타내고, 상기 Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, 상기 R^2 는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기를 나타내는 것인, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 R^2 는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는, 피리딘, 퀴놀린, 피리미딘 또는 피라진으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 R^6 은 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 모두는 메톡시기 또는 헤테로아릴기로 선택적으로 치환되는데, 여기서 상기 헤테로아릴기는 (C_1-C_8) 알킬기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5-원 헤테로아릴기로 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는, 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 R^6 은 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서,

상기 R^1 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고, 상기 X는 브롬 원자를 나타내고, 상기 Y는 $C-R^2$ 를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기를 형성하는 것인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 페닐 또는 피리딘 환을 형성하는 것인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 R^6 은 메톡시기 또는 헤테로아릴기로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는데, 여기서 상기 헤테로아릴기는 (C_1-C_8) 알킬기로 선택적으로 치환되는 것인, 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5-원 헤테로아릴기로 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서,

상기 R^6 은 선택적으로 치환되는 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 17

제2항에 있어서,

상기 R^1 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고, 상기 X는 브롬 원자를 나타내고, 상기 Y는 CR^2 모이어티를 나타내고, 상기 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께 페닐 또는 피리딘 환을 형성하고, 상기 R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸 환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 18

제2항에 있어서,

상기 R^1 , R^3 및 R^5 는 수소 원자를 나타내고, 상기 X는 브롬 원자를 나타내고, 상기 Y는 질소 원자를 나타내고, 상기 R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸 환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필, 프로파르길 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서,

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민;

N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(2-메톡시에틸)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-2-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-에틸피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

1-[4-아미노-5-브로모-6-(프로프-2-이닐아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

1-{4-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸아미노]-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일}-1H-피라졸-4-카르복실산;

{1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}(모르폴리노)메탄올;

5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민;

5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민;

5-브로모-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민;

5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4-아민;

1-[4-(2-메톡시에틸아미노)-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

1-[4-아미노-5-브로모-6-(시클로프로필메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

1-[4-아미노-5-브로모-6-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-클로로-N⁴-에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-클로로-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-클로로-N⁴-에틸-2-(5-플루오로-1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;

5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
및

N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민.

로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 화합물.

청구항 20

정신분열, 헌팅턴병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 우울증을 포함한 중추 신경계의 질병 및 병적 증세, 및 폐고혈압, 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)와 같은 호흡기 장애로 이루어지는 군으로부터 선택된, 포스포디에스테라아제 10의 억제에 의해 개선될 수 있는 질병 또는 병적 증세의 치료에 이용되는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 적어도 다른 약물을 포함하고, 상기 다른 약물은 정신분열, 헌팅턴병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 우울증을 포함한 중추 신경계의 질병, 및 폐고혈압, 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)을 포함한 호흡기 장애의 치료에 유용한 약물로부터 선택되는, 배합물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 효소 포스포디에스테라아제 10 (PDE-10)의 억제제로 편리하게 치환되는 신규 피리미딘 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 다른 목적은, 이들 화합물을 제조하는 방법; 이들 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; 이들 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; 신경학적, 정신학적, 호흡 기관의 또는 대사 질병과 같은 효소 포스포디에스테라아제 10의 억제에 의해 개선될 수 있는 병적 증세 또는 질병의 치료약을 제조하기 위한 상기 화합물의 용도를 제공하는 것이다.

배경 기술

[0002] 포스포디에스테라아제(PDEs)는 환형 아데노신 모노포스페이트(cAMP) 및 환형 구아닌 모노포스페이트(cGMP)와 같은 중요한 세포내 신호전달물질의 대사 작용을 하는 효소의 상과(superfamily)이다. PDEs는 아미노산 시퀀스의 유사성, 촉매적 특성 및 조절 특성(regulatory property)에 기초하여 11개의 다양한 과(family)로 분류되는 21 유전자로 인코딩된다. 일부 PDEs는 구체적으로 cGMP (PDE5, 6 및 9)으로 분해되고(degrade), 일부는 구체적으로 cAMP (PDE4, 7 및 8)로 분해되고, 일부는 이중 특이성(PDE1, 2, 3, 10 및 11)을 갖는다(Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. Pharmacol Rev 2006; 58:488-520).

[0003] PDE 과는 유전자 인코딩에 기초하여 동형 단백질(isoform)(예컨대, PDE4A-D) 및 동형 단백질 스플라이싱(예컨대, PDE4D1, PDE4D9)로 나뉘고; 통틀어, 100 이상의 PDE 동형 단백질이 확인되었다. PDE 동형 단백질은, 넓은 오버랩이 예외적이라기보다는 관례가 되는, 세포 조직 및 세포 이하(subcellular)의 레벨에서 다른 위치를 갖는다. 따라서, PDEs는 공간 및 시간적 차원에서 cAMP 또는 cGMP의 최적의 농도를 조절하기 위해 필수적이고, 치료적 이점을 위한 환형 뉴클레오타이드의 시그널링의 특이적 조작을 위한 수단으로 PDE의 억제제가 제공된다(Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterase: molecular mechanisms and physiological functions Physiol Rev 2011; 91:651-90).

[0004] 환형 뉴클레오타이드는 시냅스 가소성의 조절에 중요한 역할을 하므로, PDEs의 억제제는 인지기능 장애의 치료법으로서 상당한 관심이 모아진다(Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry - future options for dementia, depression and schizophrenia? Drug Discovery Today 2007; 12:870-8).

[0005] 인지기능은 뇌가 정보를 흡수한 후, 반응을 위해 현재 맥락에서의 정보를 분석하고, 미래에 대한 계획을 세우는

절차이다. 이러한 믿을 수 없이 복잡한 계산은 연결 강도(synapses strength)의 연속 조절에 의해 조정된다.

- [0006] 중추신경계 질병 중 기억 장애의 치료를 위한 PDE-10의 억제:
- [0007] 다른 뇌 영역 중 PDE 동형 단백질의 위치를 안다는 것은 다양한 신경 정신병학적 치료를 위한 억제제의 고안에 필수적이지만, 이것은 단지 첫번째 단계일 뿐이다. 뇌에서 PDE 발현의 몇몇의 상세하고도 정보적인 비교 분석은 최근 공개되었다(Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacology* 2010; 59:367-74; Xu Y, Zhang HT, O'Donnell JM. Phosphodiesterases in the central nervous system: implications in mood and cognitive disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 204:447-85).
- [0008] PDE 과는 선조체(striatum) 중 중형 돌기 신경(medium spiny neurons)에서 매우 발현되는 PDE10A를 포함하여 분배가 제한되었다. PDE10A의 경우에, 그 위치가 중요한 단서가 되고, 정신분열 및 헌팅턴병과 같은 신경 정신병학적 및 신경 퇴행성 질병에서 기억 문제의 치료를 위한 PDE10A 억제제의 평가의 방향으로 가이드되었다(Phosphodiesterase 10A inhibitors: a novel approach to the treatment of the symptoms of schizophrenia. *Curr Opin research Drugs* 2007; 8:54-9; Carmela Giampa et al; *PLoS ONE*; 2010; Volume 5; Issue 10; Robin J. Kleiman et al; 2010; *J. Pharmacol. Experimental Therapeutic*; Vol. 336, No. 1).
- [0009] 몇몇 최근의 출판물은, PDE-10 억제제가 레트의 NMDA 리셉터의 억제에 의해 유도되는 행동 결핍을 반전시킬 수 있다는 것을 보여주었다. 이러한 시험은 정신분열을 겪는 환자의 집행 기능의 결핍의 모델로서 작용할 수 있다(Rodefer JS, Saland SK, Eckrich SJ. Selective phosphodiesterase inhibitors improve performance on the ED/ID cognitive task in rats; *Neuropharmacology* 2012; 62:1182-1190).
- [0010] 최근, PDE-10의 억제제는 특히 정신분열과 관련된 인지 결손과 관련하여 중추신경계 질병의 연구를 위한 치료학적 타겟이 되고 있다(Schmidt CJ. Phosphodiesterase inhibitors as potential cognition enhancing agents; *Curr Top Med Chem* 2010; 10:222-30).
- [0011] 포스포디에스테라아제 10 억제제로 알려진, 예컨대 파파베린(papaverine)은 정신분열 모델, 페닐시클로헥실피페리딘(PCP)의 아만성(subchronic) 치료에 의해 영향받는 레트의 과업 변화에 대한 관심이 향상되었다(Rodefer J, Murphy E, Baxter M; PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur J Neurosci*, 2005, 21:1070-1076).
- [0012] 반면에, 녹-아웃(knock-out) 마우스의 다양한 모델은 인지 장애에서 PDE10의 역할을 연구하기에 유용했다(M. Kelly et al; *PNAS*; May 4, 2010; vol. 107; No. 18; 8457-8462). DBA1LacJ 선 상에서 PDE10A 녹아웃(KO) 마우스는 야생형 동물의 성과를 얻기 위해 더욱 훈련이 요구되는 것을 알 수 있다. 다른 연구에서, C57BL/6N 백그라운드를 갖는 KO PDE10A 마우스는 야생형 마우스의 성과에 도달할 수 없었다(Siuciak, J.A., et al; Behavioral characterization of mice deficient in the phosphodiesterase-10A (PDE10A) enzyme on C57/B16N congenic background. *Neuropharmacology* 2008, 54:417-427).
- [0013] PDE10 억제제는 지난 2년간 인지 결손의 치료를 위해 가장 알려지고, 특허를 받았다(유럽 특허청: www.epo.org). 이들 공개 문헌의 종합적인 평가는 주로, PDE10 억제제가 정신분열에서 인지 결손의 치료와 관련된다는 것을 보여준다(Blokland et al; *Expert Opin. Ther. Patents*; 2012; 22(4):349-354).
- [0014] 인지 결손의 치료를 위한 포스포디에스테라아제-10(PDE-10) 억제제의 개발에 강한 관심이 있다. 임상 전 연구는 학습, 기억 및 정신분열 모델에의 다양한 PDE 억제제의 유리한 효과를 명백히 밝혔다. 최근, 2-[4-(1-메틸-4피리딘-4-일-1H-피라졸-3-일)-페녹시메틸]퀴놀린인 PDE-10 억제제, Pfizer's PF-2545920의 임상 시험이 이미 진행되고 있다(Patrick R. Verhoest et al; *J. Med. Chem.* 2009, 52, 5188-5196).
- [0015] 다른 질병의 치료를 위한 PDE-10 억제:
- [0016] 중추신경계의 질병에의 이러한 효소의 언급한 작용 이외에, 포스포디에스테라아제 10(PDE-10)은 폐에서도 상당히 발현되었고, 최근 기사는, 그 억제제가 고혈압 또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 질병의 치료에 유리할 수 있다는 것을 보여 주었다(Pulmanseti et al; *PLoS ONE* ; 2011; Vol. 6; Issue 4; 18136).
- 반면에, 특허 출원 WO 2011121418은 세포 내 cAMP 레벨을 감소시키는 것으로 잘 알려진, 구조적으로는 가장 가까운 화합물이지만 아데노신 A2a 대항물질(antagonist)을 개시하고 있다. 이 특허 출원은 PDE10 억제제로서 상기 화합물의 용도를 언급하지 않고 있다. 추가적으로, WO 2011121418에 개시된 화합물은, 본 특허 출원의 화합물이 다른 질소 원자 또는 CR2 기인 위치 Y에 질소 원자 2개를 포함하는 5원 헤테로아릴 환을 가지고, 여기서

R² 치환기는 아릴, 헤테로아릴, COOH 또는 CONR⁸R⁹ 기를 나타내기 때문에, 본 특허 출원에 개시된 화합물과 차이가 있다.

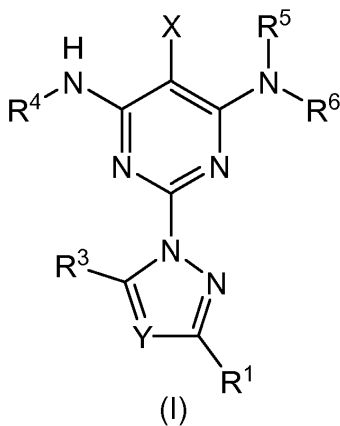
상기와 관련하여, cAMP 세포 내 레벨에서 아데노신 A2a 리셉터 및 그 대항물질의 작용을 설명하는 몇몇의 연구가 있다. 예컨대 A. Nishi 등의 (*Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum*, Journal of neuroscience, vol 28, no 42, 15-10-2008, pages 10460-10471)는 아데노신 A2a 리셉터가 효소 아데닐 사이클라제에 의해 cAMP 합성을 자극하는 것이 개시되어 있다. 이들 리셉터의 작용을 평가하기 위해, 파파베린과 같은 PDE10 억제제로 유도되는 효과에 대한 아데노신 A2a 리셉터 대항물질 및 작용물질(agonist)의 작용을 설명하는 분석이 수행되었다. 아데노신 A2a 리셉터 대항물질은 PDE10 억제제에 의해 유발되는 효과를 약화시키고, 작용물질은 상기 효과를 향상시킨다는 결과를 보여준다. 따라서, 상기 분석은 A2a 대항물질 및 PDE10 억제제의 반대 효과의 증거가 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0017] 그 양태 중 하나에서, 본 발명은 화학식(I)의 피리미딘 유도체를 말한다:



[0018]

[0019] 화학식 중,

[0020] -R¹은 수소, 할로젠, 시클로알킬 및 탄소원자 3 또는 4개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0021] -Y는 C-R² 및 질소원자로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0022] -R²는

[0023] (a) 하나 이상의 할로젠 원자, 또는 하나 이상의 시클로알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐기로 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴기, 및

[0024] (b) 화학식 (-CO(R⁷))의 기(화학식 중, R⁷은 히드록실기 또는 [-N(R⁸)(R⁹)]기를 나타내고, R⁸ 및 R⁹는 수소원자, 시클로알킬 및 탄소원자 3 또는 6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는데, 이때 알킬기는 할로젠 원자 또는 아릴 또는 헤테로환 기로 선택적으로 치환되고; 또는 R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착되는 질소원자와 함께, 포화 5-원 또는 6-원 환을 형성할 수 있는데, 이때 상기 5-원 또는 6-원 환은 저급 알킬기로 선택적으로 치환되고 산소 및 질소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자를 선택적으로 더 포함한다)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

- [0025] $-R^3$ 은 수소, 할로젠, 시클로알킬 및 저급 직쇄 또는 분지쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이때 상기 저급 알킬은 할로젠 원자로 선택적으로 치환되고; 또는
- [0026] R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 6원 아릴 환 또는 헤테로아릴환을 형성할 수 있는데, 이때 상기 아릴 환 또는 헤테로아릴환은 시클로알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬 아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되거나 또는 하나 또는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되고;
- [0027] $-X$ 는 할로젠 원자 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 선택되고;
- [0028] $-R^4$, R^5 및 R^6 은
- [0029] (a) 수소 원자;
- [0030] (b) 하나 이상의 할로젠 원자, 메톡시기, 또는 헤테로아릴기로 선택적으로 치환되는, 탄소원자를 최대 5개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬기(여기서, 상기 헤테로아릴기는 할로젠 원자 또는 저급 알킬기로 선택적으로 치환된다);
- [0031] (c) 시클로알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 (C_1-C_8) 알킬티오, 아미노, 모노- 또는 디알킬아미노, 알콕시알킬, 히드록시카르보닐 및 알콕시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 기로 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 알킬 또는 프로파르길기; 및
- [0032] (d) 테트라히드로피라닐기;로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0033] 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착되는 질소원자와 함께 피라졸 또는 트리아졸 환을 형성할 수 있는데, 이때 상기 피라졸 또는 트리아졸 환은 할로젠 원자로 선택적으로 치환된다.
- [0034] 본 발명의 다른 양태는: a) 상기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염; b) 상기 화합물의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물; c) 헌팅턴병, 정신분열, 파킨슨병, 알츠하이머병, 우울증, 폐고혈압, 천식 및 COPD와 같은 포스포디에스테라아제 10의 억제에 의해 개선될 수 있는 질병의 치료약의 제조에서 상기 화합물의 용도; d) 헌팅턴병, 정신분열, 파킨슨병, 알츠하이머병, 우울증, 폐고혈압, 천식 및 COPD와 같은 포스포디에스테라아제 10의 억제에 의해 개선될 수 있는 질병의 치료 방법으로, 상기 방법은 필요로 하는 피험자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하고; 및 e) 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물, 및 정신분열, 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 또는 우울증과 같은 중추 신경계의 질병, 또는 폐고혈압, 천식 및 COPD와 같은 질병의 치료에 유용한 약물로부터 선택되는 다른 약물을 포함하는 배합물이다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 PDE³[H] 섬광 근접 측정법(SPA)의 도식 표현을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 명세서에서 사용되는 저급 알킬(lower alkyl)의 용어는 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 포함한다.
- [0037] 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸, *n*-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 이소펜틸, 1-에틸프로필, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2-에틸부틸, 1-에틸부틸, *n*-헥실, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸 및 *iso*-헥실 라디칼을 포함한다.
- [0038] 본 명세서에서 사용되는 저급 알콕시(lower alkoxy)의 용어는 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자로부터 각각의 알킬 모이어티를 갖고, 선택적으로 치환된, 직쇄 또는 분지쇄이고, 산소기를 함유하는 라디칼을 포함한다.
- [0039] 바람직한 알콕시 라디칼은 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *sec*-부톡시, *t*-부톡시, 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 히드록시메톡시, 2-히드록시에톡시 및 2-히드록시프로폭시를 포함한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 저급 알킬티오(lower alkylthio)의 용어는 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 더욱 바

람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자로부터 선택적으로 치환된, 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 함유하는 라디칼을 포함한다.

[0041] 바람직한 알킬티오는 메틸티오, 에틸티오, *n*-프로필티오, *i*-프로필티오, *n*-부틸티오, *sec*-부틸티오, *t*-부틸티오, 트리플루오로메틸티오, 디플루오로메틸티오, 히드록시메틸티오, 2-히드록시에틸티오 및 2-히드록시프로필티오를 포함한다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 환 기(cyclic group)의 용어는, 달리 설명되지 않으면, 카르보환(carbocyclic) 및 헤테로환 라디칼(heterocyclic radical)을 포함한다. 환 라디칼은 하나 이상의 고리(ring)를 함유할 수 있다. 카르보환 라디칼은 방향족 또는 지환식, 예컨대 시클로알킬 라디칼일 수 있다. 또한, 헤테로환 라디칼은 헤테로아릴 라디칼을 포함한다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는, 아릴 라디칼(aryl radical)의 용어는 일반적으로 예컨대 페닐 또는 나프틸, 안트라닐 또는 페난트릴, 바람직하게는 페닐과 같은 단환 또는 다환 C₆-C₁₄ 아릴 라디칼을 포함한다. 아릴이 둘 이상의 치환기를 갖는 경우, 상기 치환기는 동일하거나 다를 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 사용되는 헤테로아릴 라디칼(heteroaryl radical)의 용어는 일반적으로 적어도 헤테로 방향족환을 적어도 포함하는 5 내지 14원의 고리 시스템을 포함하고, 적어도 O, S 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자를 함유한다. 헤테로 라디칼은 단일환 또는 둘 이상의 축합환일 수 있고, 환의 적어도 하나는 헤테로원자를 함유한다.

[0045] 예로는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 푸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 1,3-티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에틸, 피롤릴, 피리디닐, 벤조-1,3-티아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리지닐, 시놀리닐, 트리아졸릴, 인돌리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이미다졸리디닐 및 피라졸릴을 포함한다. 바람직한 라디칼은 선택적으로 치환된 피리디닐, 1,3-티아졸릴 및 푸라닐이다.

[0046] 헤테로아릴 라디칼이 둘 이상의 치환기를 갖는 경우, 상기 치환기는 동일하거나 다를 수 있다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는, 본 발명의 일반적인 구조에 존재하는 일부 원자(atoms), 라디칼(radical), 모이어티(moieties), 쇠(chains) 또는 환(cycles)은 "선택적으로 치환된다(optionally substituted)". 이는, 이러한 원자, 라디칼, 모이어티, 쇠 또는 환이 하나 이상, 예컨대, 1, 2, 3 또는 4 치환기로 임의의 부분에 미치환 또는 대체될 수 있고, 상기 미치환된 원자, 라디칼, 모이어티, 쇠 또는 환에 부착되는 수소 원자는 화학적으로 허용되는 원자, 라디칼, 모이어티, 쇠 또는 환으로 치환되는 것을 의미한다. 둘 이상의 치환기가 존재하는 경우, 각각의 치환기는 동일하거나 다를 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는, 할로겐 원자(halogen atom)의 용어는 염소, 불소, 브롬 및 요오드 원자, 바람직하게는 불소, 염소 및 브롬, 더욱 바람직하게는 브롬 및 염소 원자를 포함한다. 접두사로 사용되는 할로(halo)의 용어는 동일한 의미를 갖는다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는, 약제학적으로 허용되는 염(pharmaceutically acceptable salt)의 용어는 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기를 갖는 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산은 염산, 황산, 인산, 피로인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 및 질산염 산(nitrate acids)과 같은 무기산, 및 시트르산, 말레산, 말산, 만델산, 아스코르브산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 아세트산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산 및 *p*-톨루엔설폰산과 같은 유기산을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기는 알칼리 금속(예컨대 나트륨 또는 칼륨), 알칼리토 금속(예컨대 칼슘 또는 마그네슘) 및 유기 염기(예컨대 알킬아민, 아릴알킬아민 및 헤테로환 아민)의 히드록시드를 포함한다.

[0050] 본 발명에 따른 다른 바람직한 염은 음이온의 등가물(X⁻)이 N 원자의 양 전하와 연관되는 4차 암모늄 화합물이다. X⁻는 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트와 같은 다양한 무기산의 음이온, 또는 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르타레이트, 말레이트, 만델레이트, 트리플루오로아세테이트, 메탄설포네이트 및 *p*-톨루엔설포네이트와 같은 유기산의 음이온일 수 있다. X⁻는 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 아세테이트, 말리에이트, 옥살레이트, 석시네이트 및 트리플루오로아세테이트로부터 선택되는 음이온이다. 더욱 바람직하게, X⁻는 클로라이드, 브로마이드, 트리플루오로아세테이트 또는 메탄설포네이트이다.

[0051] 본 발명의 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R¹, R³, R⁴ 및 R⁵기는 수소원자를 나타내고, X

는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타낸다.

- [0052] 본 발명의 더욱 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 결국 저급 알킬기로 선택적으로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴환으로 선택적으로 치환되는 프로파르길 또는 알킬기를 나타낸다.
- [0053] 본 발명의 바람직한 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 기는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 기는 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 피리딘 또는 페닐환을 형성한다.
- [0054] 본 발명의 더욱 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 기는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 기는 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 페닐 또는 피리딘 환을 형성하고, R^6 은 저급 알킬기로 선택적으로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴환 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 프로파르길 또는 저급 알킬을 나타낸다.
- [0055] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 기는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 는 할로겐원자로 선택적으로 치환되는 6원 헤테로아릴환을 나타낸다.
- [0056] 본 발명의 더욱 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^4 는 수소 원자를 나타낸다.
- [0057] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타낸다.
- [0058] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬기로부터 선택되는데, 상기 헤테로아릴기는 저급 알킬기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0059] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 5원 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는데, 상기 5원 헤테로아릴기는 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0060] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 탄소원자를 최대 3개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 선택적으로 치환된다.
- [0061] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 는 할로겐원자로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기를 나타낸다.
- [0062] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, Y는 $C-R^2$ 이고, R^2 는 피리딘, 퀴놀린, 피리미딘 및 피라진으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 할로겐 원자로 선택적으로 치환된다.
- [0063] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는데, 상기 헤테로아릴기는 저급 알킬기로 선택적으로 치환된다.
- [0064] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환된다.
- [0065] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는

알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

- [0066] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴환을 형성한다.
- [0067] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는 페닐환 또는 피리딘환을 형성한다.
- [0068] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는데, 이때 상기 헤테로아릴기는 저급 알킬기로 선택적으로 치환된다.
- [0069] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴환 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0070] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^6 은 선택적으로 치환되는 알릴, 프로파르길, 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0071] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 페닐환 또는 피리딘환을 형성하고, R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0072] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸릴환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필, 프로파르길, 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0073] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타낸다.
- [0074] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 저급 알킬기로 선택적으로 치환될 수 있는 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 바람직하게, R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는, 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환될 수 있는 5원 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환된다.
- [0075] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 탄소원자를 최대 3개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로 선택적으로 치환된다.
- [0076] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 는 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기를 나타내고; 바람직하게 R^2 는 피리딘, 퀴놀린, 피리미딘 및 피라진으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 할로겐 원자로 선택적으로 치환된다.
- [0077] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 는 피리딘, 퀴놀린, 피리미딘 및 피라진으로 이루어지는 군

으로부터 선택되고, 이들 전체는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되고, R^6 은 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 저급 알킬기로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되고, 바람직하게 R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환된다.

[0078] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 는 피리딘, 퀴놀린, 피리미딘 및 피라진으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 이들 전체는 할로젠 원자로 선택적으로 치환되고, R^6 은 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0079] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴환을 형성한다.

[0080] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 선택적으로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴 환을 형성하고; 바람직하게 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 피리딘 환 또는 페닐 환을 형성한다.

[0081] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 피리딘 환 또는 페닐 환을 형성하고, R^6 은 저급 알킬기로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴기 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 알킬, 시클로알킬알킬 및 알킬시클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고; 바람직하게 R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 5원 헤테로아릴환 또는 메톡시기로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0082] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 할로젠 원자로 선택적으로 치환되는 피리딘 환 또는 페닐 환을 형성하고, R^6 은 선택적으로 치환되는 알릴, 프로파르길, 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0083] 본 발명의 다른 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 $C-R^2$ 모이어티를 나타내고, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되는 탄소원자와 함께, 페닐환 또는 피리딘환을 형성하고, R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필 및 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0084] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환되는 티아졸릴 환으로 선택적으로 치환되는 에틸, 프로필, 프로파르길, 시클로프로필메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0085] 본 발명의 바람직한 실시형태에 따라서, 화학식(I)의 화합물에서, R^1 , R^3 , R^4 및 R^5 는 수소원자를 나타내고, X는 브롬 원자를 나타내고, Y는 질소원자를 나타내고, R^6 은 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸, 및 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는데, 이때 상기 에틸, 프로필, 및 시클로프로필메틸 전체는 메톡시기 또는 5원 헤테로아릴기로 선택적으로 치환되며, 상기 5원 헤테로아릴기는 하나 이상의 메틸기로 선택적으로 치환될 있고, 상기 알릴, 프로파르길 및 테트라히드로피라닐 모두는 탄소원자를 최대 3개 갖는 직쇄

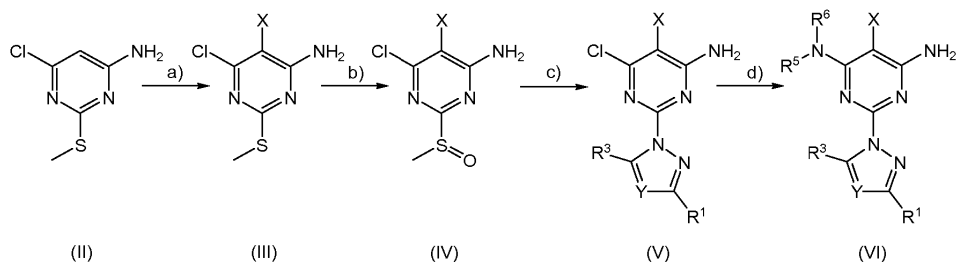
또는 분지쇄 알킬기로 선택적으로 치환된다.

- [0086] 본 발명의 특정 개별 화합물은 그 중에서도 이하를 포함한다:
- [0087] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0088] 5-브로모-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0089] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0090] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민;
- [0091] N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0092] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0093] 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0094] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0095] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0096] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0097] 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(2-메톡시에틸)피리미딘-4,6-디아민;
- [0098] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0099] 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0100] N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0101] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0102] 5-브로모-2-(4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0103] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0104] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0105] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0106] 5-브로모-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0107] 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0108] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0109] 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0110] 5-브로모-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0111] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0112] 5-브로모-N⁴-에틸-2-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0113] 5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-에틸피리미딘-4,6-디아민;

- [0114] 5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]-N⁴-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0115] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0116] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0117] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0118] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0119] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0120] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0121] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0122] 5-브로모-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민;
- [0123] 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0124] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0125] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0126] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0127] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0128] 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0129] 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0130] 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0131] 5-브로모-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0132] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0133] 1-[4-아미노-5-브로모-6-(프로프-2-이닐아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;
- [0134] 1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;
- [0135] 1-{4-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸아미노]-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일}-1H-피라졸-4-카르복실산;
- [0136] {1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}(모르폴리노)메탄논;
- [0137] 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민;
- [0138] 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민;
- [0139] 5-브로모-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민;
- [0140] 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4-아민;
- [0141] 1-[4-(2-메톡시에틸아미노)-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;
- [0142] 1-[4-아미노-5-브로모-6-(시클로프로필메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;
- [0143] 1-[4-아미노-5-브로모-6-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산;

- [0144] 삭제
- [0145] 삭제
- [0146] 5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0147] 5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0148] 5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0149] 5-클로로-N⁴-에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0150] 5-클로로-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0151] 5-클로로-N⁴-에틸-2-(5-플루오로-1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민;
- [0152] 5-브로모-N⁴-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0153] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0154] 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0155] N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민;
- [0156] 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0157] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0158] 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0159] N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0160] 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0161] 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
- [0162] 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민;
및
- [0163] N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민.
- [0164] 본 발명의 화합물은 이하 기재되는 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 절차의 설명을 용이하게 하게 위해, 구체적인 실시예가 사용되었지만, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0165] R⁴가 화학식(I)의 화합물에서 수소원자를 나타내는 경우에, 대응하는 유도체는 반응 도식 1에 나타내는 반응의 시퀀스를 통해 합성되었다.

[0166] [도식 1]



[0167]

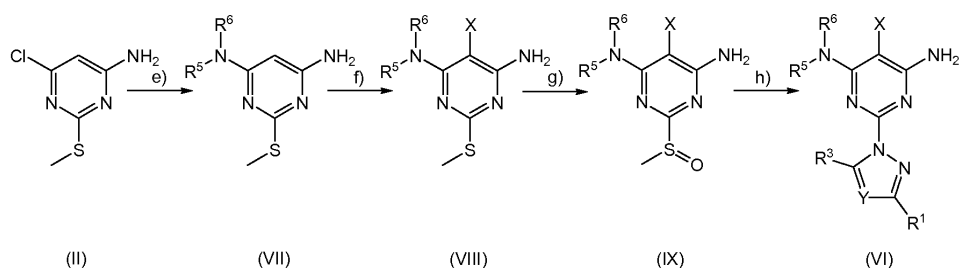
[0168] 시약 및 조건: $R^4 = H$; $Y = N$ 또는 $C-R^2$; (a) $X = Cl, Br$ 또는 I , N-클로로-, N-브로모- 또는 N-요오드석신이미드 (1.05 eq), DCM, RT; (b) m-클로로퍼벤조산 (1.1 eq), DCM, RT; (c) 피라졸 또는 인다졸 유도체 (1 eq), 세슘 카보네이트, DMF, RT; (d) 아민 (4 eq), 세슘 카보네이트, DMSO, 80 °C.

[0169] 우선, 시판되는 화학식(II)의 피리미딘 유도체에, 화학식(III)의 유도체를 제공하기 위해 대응하는 할로-석신이미드 유도체를 이용하여 피리미딘 환의 위치 5에 할로젠 원자를 도입했다. 이어서, 화합물(III)의 피리미딘환의 위치 2에 결합된 티오메틸기의 단산화(Monoxidation)가 화학식(IV)의 유도체를 얻는 메타-클로로퍼벤조산과 함께 수행되었다.

[0170] 시판되는 피라졸, 트리아졸, 인다졸 또는 아자인다졸 유도체로 화학식(IV)의 유도체에서 설포닐기의 친핵 치환은 화학식(V)의 중간체를 제공한다. 마지막으로, 화학식(V)의 이들 중간체의 피리미딘환의 위치 6에서 염소원자는, 본 발명에 의해 청구되는 화합물 형태의 실시예를 구성하는 화학식(VI)의 화합물을 수득하기 위해 용매로서 DMSO에서, 80 °C에서 1차 또는 2차 아민으로 치환될 수 있다.

[0171] 또한, 도식 2에 도시되는 반응 시퀀스는, 이 목적을 위해서 도식 1에 상기 기재된 것과 동일한 반응을 이용하여, 치환기가 도입되는 시퀀스를 변화시킴으로써, 앞서 기재된 화합물을 제공한다.

[0172] [도식 2]

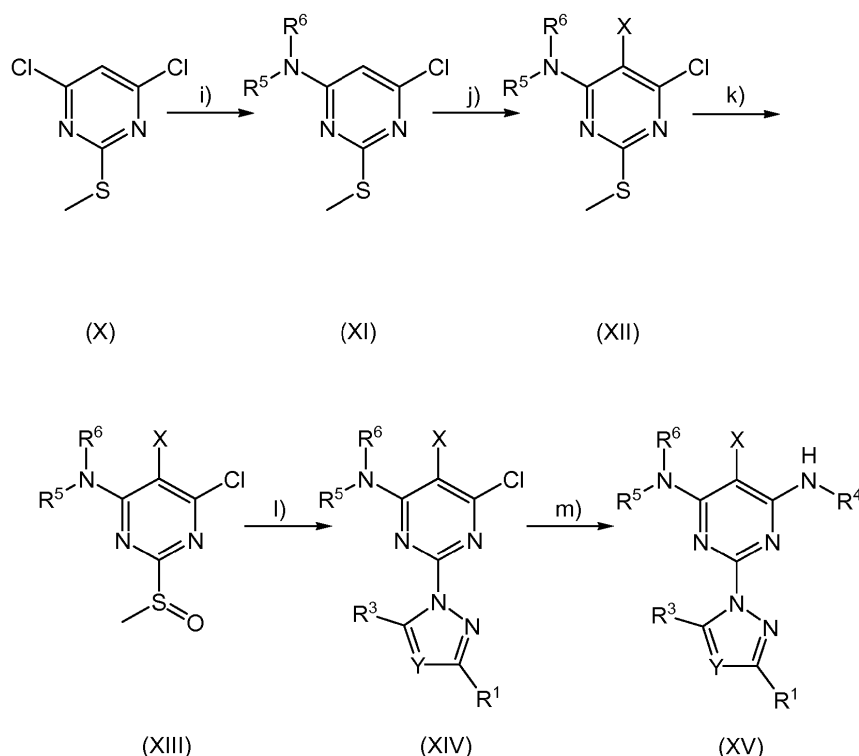


[0173]

[0174] 시약 및 조건: $R^4 = H$; $Y = N$ 또는 $C-R^2$; (e) 아민 (6 eq), 세슘 카보네이트, DMSO, 80 °C; (f) $X = Cl, Br$ 또는 I , N-클로로-, N-브로모- 또는 N-요오드석신이미드 (1.05 eq), DCM, RT; (g) m-클로로퍼벤조산 (1.1 eq), DCM, RT; (h) 피라졸 또는 인다졸 유도체 (1 eq), 세슘 카보네이트, DMSO.

[0175] 반응 도식 3에 기재된 절차는, 피리미딘 유도체를 합성하기 위해 이용될 수 있고, R^4 , R^5 및 R^6 은 각각 수소원자가 아니다.

[0176] [도식 3]



[0177]

[0178] 시약 및 조건: Y = N 또는 C-R²; (i) 아민 (6 eq), 세슘 카보네이트, DMSO, 80 °C; (j) x = Cl, Br 또는 I, N-클로로-, N-브로모- 또는 N-요오드석신이미드 (1.05 eq), DCM, RT; (k) m-클로로퍼벤조산 (1.1 eq), DCM, RT; (l) 피라졸 또는 인다졸 유도체 (1 eq), 세슘 카보네이트, DMSO; (m) 아민 (6 eq), 세슘 카보네이트, DMSO, 80 °C.

[0179] 시판되는 4,6-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘 (Aldrich)은 화학식(XI)의 단치환된 중간체를 획득하기 위해 아세 토니트릴 또는 디메틸설폭사이드와 같은 극성 비양자성 용매에서 60 내지 80 °C의 온도에서 가열함으로써, 1차, 2차 아민, 또는 선택적으로 치환되는 피라졸 또는 트리아졸환으로 선택적으로 치환된다.

[0180] 피리미딘환의 위치 5에서의 할로젠 원자의 도입은, 본 발명에 따른 화학식(XII)의 화합물을 제공하고, 대응하는 할로-석신이미드 유도체를 이용함으로써 수행된다. 이어서, 메타-클로로퍼벤조산과의 화학식(XII)의 이들 유도 체의 티오에테르기의 산화는 화학식(XIII)의 화합물을 획득한다. 이들 중간체는, 화학식(XIV)의 화합물을 제공 하기 위해 선택적으로 치환된 피라졸, 트리아졸, 인다졸 및 아자인다졸의 유도체에 의해 매우 부드러운 반응 조 건에서 용이하게 치환될 수 있는 메틸설폰기를 함유한다. 마지막으로, 화학식(XIV)의 화합물은, 본 발명의 목적인, 화학식(XV)의 화합물을 형성하기 위해 1차 또는 2차 아민과 위치 6에서 반응된다.

[0181] 약제학적 활성

[0182] "효소 포스포디에스테라아제 [³H] cAMP SPA의 활성 분석"(Perkin Elmer # 7090 TRKQ) 키트가 포스포디에스테라 아제 10의 연구에 이용되었다. 키트는, 이하를 함유한다:

[0183] • 비드(beads) 중 이트륨 섬광 근접 측정법(SPA): 18 mM 아연 설페이트를 함유하는 MiliQ 수(water) 중 미세구 체가 재현된 펠릿 중 이트륨 실리케이트.

[0184] • 10 x PDE 분석 완충액: 500 mM Tris/HCl; 83 mM MgCl₂; 17 mM EGTA; pH 7.5.

[0185] • Tracer [³H] cAMP: 효소 작용을 위한 기질(substrate)

[0186] 시험은 거의 감지할 수 없는 환형 뉴클레오타이드의 결합에 대해서, 아연 설페이트의 존재 하에 SPA 비드와 선형 뉴클레오타이드의 우선적인 결합에 기초한다. 따라서, 최적의 조건에서, 효소 반응의 생성물은 SPA와 직접 결합

되고, 효소의 기질은 그렇지 않다.

[0187] 비드와 방사성 표지 생성물의 결합은, 트리톱 방사선이 비드의 플래스팅부를 여기시키기에 충분한 근접성을 동위원소에 제공한다. 임의의 독립적인 식별용 방사성 동위원소는 에너지를 전달시키기 위해 플래스팅부에 충분히 근접하지 않아, 신호가 발생되지 않는다. 또한, 환형 기질은 비드와 효율적으로 결합되지 않기 때문에, 발생된 백그라운드 신호는 매우 낮다.

[0188] 선형 뉴클레오타이드와 비드의 결합은, 복잡한 킬레이션(chelation) 메커니즘에 기초한다. 미세구체 용액 중 아연 설페이트는 비드와 [³H]cAMP 사이에 결합을 향상시킨다.

[0189] 포스포디에스테라아제 10A (PDE10A) 활성 억제 시험

[0190] 시험은 각 시료의 사본을 갖는 96-웰 Flexiplates (Perkin Elmer #1450-401)에서 수행된다. 또한, 양성 및 음성 대조군은 효소의 활성을 평가하기 위해 각각의 분석된 플레이트에 요구된다.

[0191] 화합물 각각의 억제 값은 10 μM의 농도의 사본에서 측정되고, 플레이트는 30 °C에서 20분 동안 배양된 후, 50 μL의 키트 비드는 "Phosphodiesterase SPA beads" (Perkin-Elmer # RPNQ0150)가 첨가된다.

[0192] 이 플레이트를 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 후, 비드를 베타 신타레이션 카운터(beta scintillation counter)에서 활성을 리딩하기 전 1시간 동안 유지시켰다.

표 1

표 1 시험 조건

	시료	양성 대조군	음성 대조군
10 x 분석 완충액	10 μL	10 μL	10 μL
H ₂ O	60 μL	60 μL	70 μL
화합물	10 μL	-	-
1% DMSO	-	10 μL	10 μL
cAMP [3H]	10 μL	10 μL	10 μL
PDE10A (0.002 U/μl)	10 μL	10 μL	-

[0193]

[0194] PDE10A의 억제 효능(IC₅₀로 나타내는)을 산출하기 위한 양-반응 곡선(dose-response curve)을 확립하기 위해, 각각의 화합물에 대해 1 X 완충 용액 100 μM 내지 1nM의 시험에서 일련의 1:10 희석이 수행되었다.

[0195] 결과

[0196] 표 2는 본 발명의 화합물의 일부의 PDE10A 활성 (IC₅₀ 값)의 감소를 보여준다.

표 2

화합물	실시예	IC ₅₀ PDE10 (nM)
5-브로모-N ⁴ -(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	1	52.5
5-브로모-N ⁴ -메틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	2	21.9
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -(프로프-2-일)피리미딘-4,6-디아민	3	40.9
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	6	18.8
5-브로모-N ⁴ -(테트라하드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	7	21.9
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	8	74.1
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	9	1.6
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	10	2.9
5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁴ -2-메톡시메틸]피리미딘-4,6-디아민	11	25.9
5-브로모-N ⁴ -(프로프-2-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	17	18
5-브로모-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]-N ⁴ -[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	20	7
5-브로모-N ⁴ -(테트라하드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	23	9.6
5-브로모-N ⁴ -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	29	16.5
5-브로모-N ⁴ -(프로프-2-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	30	4.5
5-브로모-N ⁴ -(프로프-2-일)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민	33	3.2
5-브로모-N ⁴ -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민	34	0.4
5-브로모-N ⁴ -(시클로프로필메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민	35	1.8
5-브로모-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-N ⁴ -[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민	36	0.06
5-브로모-N ⁴ -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민	39	0.3
5-브로모-N ⁴ -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민	41	0.6
5-브로모-N ⁴ -(프로프-2-일)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	42	5.8
5-브로모-N ⁴ -[(티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	45	1.3
5-브로모-N ⁴ -(시클로프로필메틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	46	3.4
1-[4-아미노-5-브로모-6-(시클로프로필메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산	51	29.9
{1-[4-아미노-5-브로모-6-(메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}(모르폴리노)메탄올	53	8.2
5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민	55	90.7
5-브로모-N ⁴ -메틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	61	37.0
5-클로로-N ⁴ -메틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민	64	12.4
5-브로모-N ⁴ -메틸-2-(1H-인다졸-1-일)-N ⁶ -(프로프-2-일)피리미딘-4,6-디아민	66	120
N ⁴ -[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N ⁶ -메틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민	77	29.3

[0197]

[0198]

화학식(I)의 화합물은 상기 기재된 분석에 따라 시험되었고, 포스포디에스테라아제 10의 강력한 억제제로 보인다.

[0199]

본 발명의 유도체는 포스포디에스테라아제 10 억제제로 치료함으로써 개선되는 것으로 알려진 질병의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0200]

첫째, 이들 질병은 정신분열 또는 우울증과 같은, 예컨대 정신 의학적 질병과 같은 중추신경계 질병 중 인지 장애, 또는 파킨슨병, 헌팅턴병 및 알츠하이머병과 같은 신경 퇴행성 질환과 관련된다.

[0201]

둘째, 이들 질병은 천식, COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 및 폐고혈압과 같은 호흡 장애와 관련된다.

[0202]

따라서, 본 발명의 다른 양태는 약으로 이용되는 상기 정의된 화학식(I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는

염, 또는 화학식(I)의 상기 화합물 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

- [0203] 다른 양태는 상기 정의된 화학식(I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 화학식(I)의 상기 화합물 및/또는 약으로 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0204] 다른 양태는 상기 정의된 바와 같이 포스포디에스테라아제 10 억제제로 개선되는 것으로 알려진 질병의 치료 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 상기 화합물 및/또는 그 염을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 필요로 하는 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0205] 바람직하게, 포스포디에스테라아제 10 억제제에 의해 개선되는 것으로 알려진 질병은 정신분열, 우울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 폐고혈압, 천식 및 COPD로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0206] 다른 양태는 상기 정의된 포스포디에스테라아제 10 억제제로 개선되는 것으로 알려진 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 약의 제조를 위해, 바람직하게 정신분열, 우울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 폐고혈압, 천식 및 COPD로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병의 치료 및/또는 예방을 위한 약의 제조를 위해, 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 상기 화합물 및/또는 그 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0207] 다른 측면은 상기 정의된 포스포디에스테라아제 10 억제제로 개선되는 것으로 알려진 질병의 치료 및/또는 예방에 이용되는, 바람직하게 정신분열, 우울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 폐고혈압, 천식 및 COPD로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질병의 치료 및/또는 예방에 이용되는, 본 발명에 따른 화학식(I)의 화합물, 그 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 상기 화합물 및/또는 그 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0208] 또한, 본 발명은 운반체 또는 희석액과 같은 약제학적으로 허용되는 첨가제와 함께, 유효 성분으로서, 화학식(I) 또는 (II)의 적어도 하나의 유도체 또는 그 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 유효 성분은, 적용 전에 더 희석되는 경우 및 제제의 특성에 따라 조성물의 0.001중량% 내지 99중량%, 바람직하게는 0.01중량% 내지 90 중량%를 이해할 수 있다. 바람직하게, 조성물은 경구, 국부, 비강, 직장, 피부 또는 주입 가능한 투여에 적합한 형태로 제조된다.
- [0209] 본 발명의 조성물을 형성하기 위해 활성 화합물, 또는 화합물의 염과 혼합되는 약제학적으로 허용되는 첨가제는 잘 알려져 있고, 사용될 특정 첨가제는 그 중에서도 조성물의 투입에 요구되는 절차에 따라 달라진다.
- [0210] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 주입 가능한 투여, 폐의 투여 및 경구 투여에 적용된다. 이 경우에, 조성물은 타블렛, 지속적 작용하는 타블렛, 설하선의 타블렛, 캡슐, 흡입제용 에어로졸, 흡입제용 용액, 흡입제용 드라이 파우더 또는 액체 제제, 예컨대 혼합물, 엘릭시르(elixir), 시럽 또는 현탁액의 형태로 취해질 수 있고, 이들 전체는 본 발명에 따른 화합물을 포함한다. 이들 제제는 선행 기술에 알려진 절차를 이용하여 제조될 수 있다.
- [0211] 조성물의 제제에 이용될 수 있는 희석액은, 필요에 따라 착색제 또는 착향료와 함께 활성 성분과 양립될 수 있는 액체 및 고체 희석제를 포함한다. 타블렛 또는 캡슐은 편리하게 활성 성분 2 내지 500 mg 또는 그 염의 등량을 함유할 수 있다.
- [0212] 경구용으로 적용되는 액체 조성물은 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 용액은 예컨대 시럽을 형성하기 위해 슈크로오스와 함께 활성 화합물의 다른 유도체 또는 가용성 염의 수용액일 수 있다. 현탁액은 물, 및 현탁제 또는 착향료와 함께 본 발명의 비가용성 활성 화합물 또는 그 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있다.
- [0213] 비경구 주사용 조성물은, 비경구 주사를 위한 피로젠 프리 수성 매체(pyrogen-free aqueous medium) 또는 다른 적합한 유체에 용해될 수 있고, 건조되거나 또는 동결되지 않을 수 있는 가용성 염으로부터 제조될 수 있다.
- [0214] 유효량은 보통 하루 당 활성 성분이 2-2000 mg의 범위이다. 하루 복용량은 하루당 한번 이상의 치료, 바람직하게는 1 내지 4번의 치료로 투여될 수 있다.
- [0215] 본 발명은 이하 실시예에 의해 더 설명된다. 실시예는 설명을 위한 것이고, 한정하려는 것이 아니다.
- [0216] 본 발명의 화합물 및 그 안에 사용되는 중간체의 합성은 중간체의 제조를 포함하여 이하 실시예 (1 내지 78)로 설명되고, 이는 본 발명의 범위를 전혀 한정하지 않는다.

- [0217] 실시예
- [0218] 일반. 시약, 용매 및 시작 제품은 시판용인 것으로부터 획득되었다. "농축(concentration)"의 용어는 Buchi rotavapor를 이용하여 진공 증발하는 것을 말한다. 지시되는 경우, 반응 생성물은 지시되는 용매 시스템을 구비하는 실리카 겔(40-63 μm) 상의 "프래시(flash)" 크로마토그래피로 정제된다. 분광 분석 데이터는 aVian Mercury 400 분광기로 측정된다. 융점은 Buchi 535 기기로 측정된다. HPLC-MS는 Gilson 321 피스톤 펌프, Gilson 864 진공 탈기기(vacuum degasser), Gilson 189 주입 모듈, 1/1000 Gilson 스플리터, Gilson 307 펌프, Gilson 170 검출기, 및 Thermoquest Fennigan aQa detector가 구비된 Gilson 장치에서 수행된다.
- [0219] **중간체 1: 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민:**
- [0220] 450 ml의 DCM 중 10 g (52.2 mmol)의 6-클로로-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민의 차갑게 교반되는 용액에, 10 g (56.2 mmol)의 N-브로모석신이미드를 첨가하고, 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용되는 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민을 제공하기 위해, 실온에서 1시간 동안 교반을 계속했다(중간체 3 참조). 반응의 마지막에 박층 크로마토그래피가 이어진다.
- [0221] 이하 중간체는 N-클로로석신이미드를 이용하지만, 중간체 1에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0222] **중간체 2: 5,6-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민**
- [0223] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.40 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).
- [0224]
- [0225] **중간체 3: 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민:**
- [0226] 450 ml의 DCM 중 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민 (중간체 1) (52.2 mmol)의 교반 용액에, 100 ml의 DCM 중 12.9 g (57.4 mmol)의 m-클로로퍼벤조산 (77%) (Sigma-Aldrich) 용액을 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, DCM으로 몇 번 세정하고, 건조시켰다. 13,96 g의 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민이 얻어졌다(98.9%).
- [0227] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.78 (s, 3H), 8.17 (d, 2H).
- [0228] HPLC-MS: Rt 2.058 m/z 270.8 (MH^+).
- [0229] 이하 중간체는 중간체 2로 시작하지만, 중간체 3에 기재된 방법을 이용하여 합성된다.
- [0230] **중간체 4: 5,6-디클로로-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민**
- [0231] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.79 (s, 3H), 8.58 (s, 2H).
- [0232]
- [0233] **중간체 5: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-아민:**
- [0234] 40 ml의 DMF 중 2 g (7.4 mmol)의 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민 (중간체 3)의 격렬히 교반되는 현탁액에, 0.87 g (7.4 mmol)의 인다졸 및 1.4 g (4.4 mmol)의 세슘 카보네이트를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 용액을 200 ml의 얼음물에 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 냉수로 세정하고, 건조시켰다. 소망되는 생성물은 백색 고체 1.31 g (54.6%)로 얻어졌다.
- [0235] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.34 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).
- [0236] HPLC-MS: Rt 4.228 m/z 325.0 (MH^+).
- [0237] 이하 중간체는 대응하는 피라졸로 시작하지만, 중간체 5에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0238] **중간체 6: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**

- [0239] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.56 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (d, 2H).
- [0240] HPLC-MS: Rt 3.113 m/z 307.9 (MH^+).
- [0241]
- [0242] **중간체 7: 5-브로모-6-클로로-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민**
- [0243] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 9.12 (s, 1H).
- [0244]
- [0245] **중간체 8: 5-브로모-6-클로로-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민**
- [0246] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.25 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).
- [0247] HPLC-MS: Rt 3.360 m/z 351.9 (MH^+).
- [0248]
- [0249] **중간체 9: 5-브로모-6-클로로-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민**
- [0250] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.56 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).
- [0251] HPLC-MS: Rt 4.172 m/z 401.9 (MH^+).
- [0252]
- [0253] **중간체 10: 5-브로모-6-클로로-2-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0254] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.26 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).
- [0255] HPLC-MS: Rt 4.250 m/z 351.0 (MH^+).
- [0256]
- [0257] **중간체 11: 5-브로모-6-클로로-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민**
- [0258] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.44 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).
- [0259] HPLC-MS: Rt 4.646 m/z 385.9 (MH^+).
- [0260]
- [0261] **중간체 12: 5-브로모-6-클로로-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민**
- [0262] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.58 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.18 (d, 1H).
- [0263] HPLC-MS: Rt 3.057 m/z 353.0 (MH^+).
- [0264]
- [0265] **중간체 13: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4-아민**

- [0266] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.17 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.28 (d, 1H) 8.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.11 (d, 1H).
- [0267] HPLC-MS: Rt 3.003 m/z 325.9 (MH^+).
- [0268]
- [0269] **중간체 14: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0270] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.58 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.08 (d, 1H).
- [0271] HPLC-MS: Rt 2.971 m/z 326.0 (MH^+).
- [0272]
- [0273] **중간체 15: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0274] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.57 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).
- [0275] HPLC-MS: Rt 2.973 m/z 326.0 (MH^+).
- [0276]
- [0277] **중간체 16: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0278] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.56 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.02 (d, 1H).
- [0279] HPLC-MS: Rt 3.179 m/z 326.0 (MH^+).
- [0280]
- [0281] **중간체 17: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0282] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).
- [0283] HPLC-MS: Rt 2.410 m/z 276.9 (MH^+).
- [0284]
- [0285] **중간체 18: ethyl 1-(4-아미노-5-브로모-6-클로로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트**
- [0286] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.28 (t, 3H), 4.25 (c, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H) 8.49 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).
- [0287] HPLC-MS: Rt 3.638 m/z 347.9 (MH^+).
- [0288] **중간체 19: N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민:**
- [0289] 3 ml의 DMSO 중 4.5 ml (57 mmol)의 에틸아민 (수중 70%)과 1.00 g (5.69 mmol)의 6-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민의 혼합물을 폐쇄된 유리관 내에서 65 °C, 48시간 동안 교반시켰다. 용액을 20 ml의 냉수에 부었다. 형성된 침전물을 여과하고, 냉수로 몇번 세정하고, 건조시켰다. 0.79 g (75.3%)의 백색 고체가 얻어졌다.
- [0290] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.06 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.52 (t, 1H).

- [0291] HPLC-MS: Rt 2.355 m/z 185.0 (MH^+).
- [0292] 이하 중간체는 1H-피라졸을 이용하지만, 중간체 19에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0293] **중간체 20: 2-(메틸티오)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0294] HPLC-MS: Rt 3.136 m/z 208.0 (MH^+).
- [0295]
- [0296] **중간체 21: 5-브로모- N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민:**
- [0297] 10 ml의 DCM 중 0.774 g (4.2 mmol)의 N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민 (중간체 19)의 교반 용액에, 0.75 g (4.2 mmol)의 N-브로모석신이미드를 첨가하고, 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용되는 5-브로모- N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민을 생성하기 위해 실온에서 4시간 동안 교반을 유지했다(중간체 24 참조). 반응의 완료는 박층 크로마토그래피로 모니터링되었다.
- [0298] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.08 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.50 (t, 1H)
- [0299] HPLC-MS: Rt 3.668 m/z 263.9 (MH^+)
- [0300] 이하 중간체는 중간체 21에 기재된 절차를 이용하여 합성되었다.
- [0301] **중간체 22: 5-브로모-2-(메틸티오)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0302] 이러한 중간체는 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용된다(중간체 25 참조).
- [0303]
- [0304] 이하 중간체는 N-클로로석신이미드를 이용하지만, 중간체 21에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0305] **중간체 23: 5-클로로- N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민**
- [0306] 이러한 중간체는 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용된다(중간체 26 참조).
- [0307]
- [0308] **중간체 24: 5-브로모- N^4 -에틸-2-(메틸설폰닐)피리미딘-4,6-디아민:**
- [0309] 10 ml의 DCM 중 5-브로모- N^4 -에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4,6-디아민 (중간체 19) (4.2 mmol)의 교반 용액에, 3 ml의 DCM 중 1.04 g (4.6 mmol)의 m-클로로퍼벤조산 (77%) (Aldrich)를 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 감압 하에 용매를 증발한 후, 남아 있는 고형물을 우선 차가운 DCM으로, 그 후 냉수로 몇번 세정하고, 여과 및 건조시켰다. 1.11 g (95%)의 5-브로모- N^4 -에틸-2-(메틸설폰닐)피리미딘-4,6-디아민이 얻어졌다.
- [0310] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.08 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 6.90 (m, 3H).
- [0311] HPLC-MS: Rt 2.172 m/z 280.9 (MH^+).
- [0312] 이하 중간체는 중간체 24에 기재된 절차를 이용하여 합성되었다.
- [0313] **중간체 25: 5-브로모-2-(메틸설폰닐)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0314] HPLC-MS: Rt 1.906 m/z 303.9 (MH^+).
- [0315]
- [0316] **중간체 26: 5-클로로- N^4 -에틸-2-(메틸설폰닐)피리미딘-4,6-디아민**

- [0317] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.08 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.05 (t, 1H)
- [0318] HPLC-MS: Rt 2.079 m/z 235.0 (MH^+).
- [0319]
- [0320] **중간체 27: 6-클로로-2-(메틸티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민:**
- [0321] 1.00 g (5.13 mmol)의 4,6-디클로로-2-(메틸티오)피리미딘과 10 ml의 아세토니크릴 중 0.7 ml (10.3 mmol)의 프로파르길아민의 혼합물을 60 °C에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉수에 부었다. 그 후, 형성된 침전물을 여과하고, 냉수로 몇번 세정하고, 건조시켰다. 1.09 g의 밝은 황색의 고형물이 얻어졌다.
- [0322] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 4.11 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 8.14 (t, 1H).
- [0323] HPLC-MS: Rt 3.815 m/z 213.9 (MH^+).
- [0324] 이하 중간체는 대응하는 아미드로 시작하지만, 중간체 27에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0325] **중간체 28: 6-클로로-N-에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민**
- [0326] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.09 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.74 (t, 1H).
- [0327] HPLC-MS: Rt 3.912 m/z 204.0 (MH^+).
- [0328]
- [0329] **중간체 29: 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민:**
- [0330] 6 ml의 DCM 중 1.16 g (5.45 mmol)의 6-클로로-2-(메틸티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민 (중간체 27)의 교반 용액에, 1.07 g (6.0 mmol)의 N-브로모석신이미드를 첨가하고, 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용되는 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민을 제공하기 위해 실온에서 4시간 동안 교반을 계속했다(중간체 31 참조). 반응의 완료는 박층 크로마토그래피로 모니터링되었다.
- [0331] 이하 중간체는 중간체 29에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0332] **중간체 30: 5-브로모-6-클로로-N-에틸-2-(메틸티오)피리미딘-4-아민**
- [0333] 이러한 중간체는 다음 단계에서 다른 정제 없이 이용된다(중간체 32 참조).
- [0334]
- [0335] **중간체 31: 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민:**
- [0336] 6 ml의 DCM 중 5-브로모-6-클로로-2-(메틸티오)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민 (중간체 29) (5.45 mmol)의 교반 용액에, 8 ml의 DCM 중 1.34 g (6 mmol)의 m-클로로퍼벤조산 (77%) (Aldrich)을 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 침전물을 여과하고, 차가운 DCM으로 몇번 세정하고, 건조시켰다. 밝은 갈색 고형물로서 1.52 g (90.5%)의 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민이 얻어졌다.
- [0337] HPLC-MS: Rt 2.506 m/z 308.9 (MH^+).
- [0338] 이하 중간체는 중간체 31에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.
- [0339] **중간체 32: 5-브로모-6-클로로-N-에틸-2-(메틸설피닐)피리미딘-4-아민**
- [0340] HPLC-MS: Rt 2.605 m/z 299.9 (MH^+).
- [0341]
- [0342] **중간체 33: 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민:**
- [0343] 2 ml의 DMSO 중 0.5 g (1.62 mmol)의 5-브로모-6-클로로-2-(메틸설피닐)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민

(중간체 31)의 현탁액에, 0.19 g (1.62 mmol)의 인다졸 및 0.32 g의 세슘 카보네이트를 첨가했다. 밝은 황색 용액을 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 10 ml의 냉수에 부었다. 얻어진 침전물을 여과하고, 냉수로 세정하고, 건조시켰다. 소망하는 생성물은 백색 고체 0.31 g (52.8%)로 얻어졌다.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.11 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.93 (d, 1H).

이하 중간체는 중간체 33에 기재된 절차를 이용하여 합성된다.

중간체 34: 5-브로모-6-클로로-N-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민

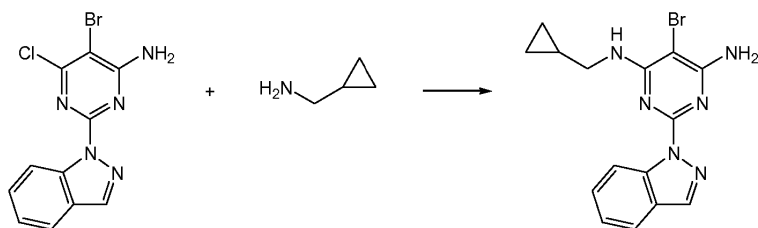
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.09 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.11 (s, 1H).

중간체 35: 5-브로모-6-클로로-N-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민

HPLC-MS: Rt 3.605 m/z 381.0 (MH⁺).

실시예

중간체 5의 유도체



실시예 1: 5-브로모-N⁺-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민

폐쇄된 유리관 내에서 0.1 g (0.31 mmol)의 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-아민 (중간체 5)과 0.5 ml의 DMSO 중 160 μl (1.85 mmol)의 시클로프로필메틸아민의 혼합물을 65 °C에서 5 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 20 ml의 냉수에 부었다. 형성된 백색의 침전물을 여과하고, 물로 몇번 세정하고, 건조시켰다. 소망하는 화합물 0.088 g (79.7%)이 얻어졌다.

HPLC-MS: Rt 4.521 m/z 361.0 (MH⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.31 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.17 (m, 1H) 3.34 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (d, 1H).

실시예 2 내지 11의 화합물은 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4-아민 (중간체 5) 및 대응하는 아민 또는 피라졸로부터 실시예 1에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:

실시예 2: 5-브로모-N⁺-에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민

HPLC-MS: Rt 4.077 m/z 335.0 (MH⁺).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H), 3.51 (m, 2H) 6.75 (s, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.50 (m, 1H) 7.83 (d, 1H), 8.31 (s, 1H) 8.70 (d, 1H).

- [0364] **실시예 3: 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민**
- [0365] HPLC-MS: Rt 3.765 m/z 345.0 (MH⁺).
- [0366] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.09 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.83 (d, 1H).
- [0367]
- [0368] **실시예 4: 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민**
- [0369] HPLC-MS: Rt 3.679 m/z 356.0 (MH⁺).
- [0370] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.61 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.42 (m, 3H), 8.73 (d, 1H).
- [0371]
- [0372] **실시예 5: N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민**
- [0373] HPLC-MS: Rt 3.962 m/z 435.0 (MH⁺).
- [0374]
- [0375] **실시예 6: 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민**
- [0376] HPLC-MS: Rt 3.744 m/z 416.0 (MH⁺).
- [0377] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.65 (s, 3H), 4.71 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).
- [0378]
- [0379] **실시예 7: 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민**
- [0380] HPLC-MS: Rt 3.714 m/z 389.0 (MH⁺).
- [0381] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).
- [0382]
- [0383] **실시예 8: 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민**
- [0384] HPLC-MS: Rt 3.321 m/z 401.0 (MH⁺).
- [0385] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.72 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.66 (1H), 7.83 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).
- [0386]
- [0387] **실시예 9: 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민**
- [0388] HPLC-MS: Rt 3.270 m/z 402.0 (MH⁺).
- [0389] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.86 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47 (t, 1H),

7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

[0390]

[0391] **실시예 10:** 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민

[0392] HPLC-MS: Rt 3.402 m/z 416.0 (MH⁺).

[0393] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

[0394]

[0395] **실시예 11:** 5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁴-(2-메톡시에틸)피리미딘-4,6-디아민

[0396] HPLC-MS: Rt 3.633 m/z 365.0 (MH⁺).

[0397] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (d, 1H).

[0398]

[0399] 실시예 12 내지 46의 화합물은 대응하는 **중간체** 및 아민 또는 피라졸로부터 **실시예 1**에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:

[0400]

[0401] **중간체 6의 유도체**

[0402]

[0403] **실시예 12:** 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민

[0404] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.44 (s, 3H), 4.71 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.74 (s, 1H).

[0405] HPLC-MS: Rt 2.919 m/z 366.0 (MH⁺).

[0406]

[0407] **실시예 13:** 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민

[0408] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 6.46 (t, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.43 (d, 1H).

[0409] HPLC-MS: Rt 2.787 m/z 315.0 (MH⁺).

[0410]

[0411] **실시예 14:** N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민

[0412] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.75 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

[0413]

[0414] **중간체 7의 유도체**

[0415]

- [0416] **실시예 15:** 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0417] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.06 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 9.16 (s, 1H).
- [0418] HPLC-MS: Rt 3.343 m/z 370.0 (MH^+).
- [0419] **실시예 16:** 5-브로모-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]- N^4 -[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민
- [0420] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.85 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).
- [0421] HPLC-MS: Rt 3.124 m/z 429.0 (MH^+).
- [0422]
- [0423] **중간체 8의 유도체**
- [0424]
- [0425] **실시예 17:** 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0426] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.06 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).
- [0427] HPLC-MS: Rt 3.236 m/z 370.0 (MH^+).
- [0428]
- [0429] **실시예 18:** 5-브로모- N^4 -(시클로프로필메틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0430] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.31 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 3.32 (t, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).
- [0431] HPLC-MS: Rt 3.870 m/z 386.0 (MH^+).
- [0432]
- [0433] **실시예 19:** 5-브로모- N^4 -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0434] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.46 (s, 3H), 4.77 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).
- [0435] HPLC-MS: Rt 3.157 m/z 445.0 (MH^+).
- [0436]
- [0437] **실시예 20:** 5-브로모-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]- N^4 -[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민
- [0438] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.85 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).
- [0439] HPLC-MS: Rt 3.056 m/z 429.0 (MH^+).
- [0440]

- [0441] **실시예 21:** 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0442] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.97 (s, 1H).
- [0443] HPLC-MS: Rt 3.212 m/z 391.0 (MH⁺).
- [0444] **중간체 9의 유도체**
- [0445]
- [0446] **실시예 22:** 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0447] HPLC-MS: Rt 3.903 m/z 420.0 (MH⁺).
- [0448] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).
- [0449]
- [0450] **실시예 23:** 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0451] HPLC-MS: Rt 3.863 m/z 468.1 (MH⁺).
- [0452] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.69 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).
- [0453]
- [0454] **실시예 24:** 5-브로모-N⁴-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0455] HPLC-MS: Rt 4.025 m/z 493.0 (MH⁺).
- [0456] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.69 (s, 3H), 4.73 (d, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).
- [0457]
- [0458] **실시예 25:** 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민
- [0459] HPLC-MS: Rt 3.810 m/z 493.0 (MH⁺).
- [0460] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).
- [0461]
- [0462] **중간체 10의 유도체**
- [0463]
- [0464] **실시예 26:** 5-브로모-N⁴-에틸-2-(4-페닐-1H-피라졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0465] HPLC-MS: Rt 4.227 m/z 361.0 (MH⁺).

[0466] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.16 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

[0467]

[0468] **중간체 11의 유도체**

[0469]

[0470] **실시예 27: 5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]- N^+ -에틸피리미딘-4,6-디아민**

[0471] HPLC-MS: Rt 4.631 m/z 395.0 (MH^+).

[0472] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.15 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.86 (s, 1H).

[0473]

[0474] **실시예 28: 5-브로모-2-[4-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-1-일]- N^+ -(프로프-2-이닐) 피리미딘-4,6-디아민**

[0475] HPLC-MS: Rt 4.352 m/z 403.0 (MH^+).

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.06 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.15 (t, 1H) 7.46 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

[0477]

[0478] **중간체 12의 유도체**

[0479] **실시예 29: 5-브로모- N^4 -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**

[0480] HPLC-MS: Rt 2.891 m/z 444.0 (MH^+).

[0481] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.46 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

[0482]

[0483] **실시예 30: 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**

[0484] HPLC-MS: Rt 2.878 m/z 371.0 (MH^+).

[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.06 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

[0486]

[0487] **중간체 13의 유도체**

[0488] **실시예 31: 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민**

[0489] HPLC-MS: Rt 2.889 m/z 344.0 (MH^+).

[0490] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.08 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

[0491]

- [0492] **실시예 32:** 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0493] HPLC-MS: Rt 2.874 m/z 418.0 (MH⁺).
- [0494] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.47 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.65 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).
- [0495]
- [0496] **중간체 유도체 14**
- [0497] **실시예 33:** 5-브로모-N⁴-(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0498] HPLC-MS: Rt 2.710 m/z 344.0 (MH⁺).
- [0499] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).
- [0500]
- [0501] **실시예 34:** 5-브로모-N⁴-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0502] HPLC-MS: Rt 2.794 m/z 417.0 (MH⁺).
- [0503] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.47 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).
- [0504]
- [0505] **실시예 35:** 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0506] HPLC-MS: Rt 3.349 m/z 362.0 (MH⁺).
- [0507] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.32 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.18 (m, 1H) 3.35 (m, 2H), 6.87 (s, 2H) 7.01 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) 8.46 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).
- [0508]
- [0509] **실시예 36:** 5-브로모-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]피리미딘-4,6-디아민
- [0510] HPLC-MS: Rt 2.682 m/z 403.0 (MH⁺).
- [0511] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.87 (d, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).
- [0512]
- [0513] **실시예 37:** 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0514] HPLC-MS: Rt 2.824 m/z 366.0 (MH⁺).
- [0515] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).
- [0516]
- [0517] **중간체 15의 유도체**

- [0518] **실시예 38:** 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0519] HPLC-MS: Rt 2.707 m/z 346.0 (MH^+).
- [0520] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).
- [0521]
- [0522] **실시예 39:** 5-브로모- N^4 -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0523] HPLC-MS: Rt 2710 m/z 417.0 (MH^+).
- [0524] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).
- [0525]
- [0526] **중간체 16의 유도체**
- [0527] **실시예 40:** 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0528] HPLC-MS: Rt 2.897 m/z 346.0 (MH^+).
- [0529] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).
- [0530]
- [0531] **실시예 41:** 5-브로모- N^4 -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0532] HPLC-MS: Rt 2.847 m/z 417.0 (MH^+).
- [0533] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.87 (s, 1H).
- [0534]
- [0535] **중간체 17의 유도체**
- [0536] **실시예 42:** 5-브로모- N^4 -(프로프-2-이닐)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0537] HPLC-MS: Rt 2.307 m/z 296.0 (MH^+).
- [0538] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.03 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).
- [0539]
- [0540] **실시예 43:** 5-브로모- N^4 -[(4-메틸티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0541] HPLC-MS: Rt 2.454 m/z 367.0 (MH^+).
- [0542] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.43 (s, 3H), 4.73 (d, 2H) 7.01 (s, 2H), 7.62 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
- [0543]

- [0544] **실시예 44:** 5-브로모-N⁴-(2-메톡시에틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0545] HPLC-MS: Rt 2.307 m/z 316.0 (MH⁺).
- [0546] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.31 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.92 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).
- [0547] **실시예 45:** 5-브로모-N⁴-[(티아졸-5-일)메틸]-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0548] HPLC-MS: Rt 2.265 m/z 353.0 (MH⁺).
- [0549] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.73 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).
- [0550]
- [0551] **실시예 46:** 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민
- [0552] HPLC-MS: Rt 3.016 m/z 312.0 (MH⁺).
- [0553] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.28 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).
- [0554]
- [0555] **중간체 유도체 18**
- [0556] **실시예 47:** 1-[4-아미노-5-브로모-6-(프로프-2-이닐아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산
- [0557] 에틸 1-(4-아미노-5-브로모-6-클로로피리미딘-2-일)-1H-피라졸-4-카복실레이트 (중간체 18) 및 프로파르길아민으로 시작하지만, 실시예 1에 기재된 절차를 이용하여 에틸 1-[4-아미노-5-브로모-6-(프로프-2-이닐아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카복실레이트를 얻었다. 에스테르를 1 M 소듐 히드록사이드 (10 eq.)으로 가수분해했다. 유기 불순물을 제거하기 위해, 얻어진 소듐염 용액을 10 ml의 DCM으로 세번 추출했다. 수상을 4 M HCl로 산성화하고, 침전물을 냉수로 여과, 세정하고, 건조시켰다.
- [0558] HPLC-MS: Rt 1.313 m/z 337.0 (MH⁺).
- [0559] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.04 (s, 1H), 4.16 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).
- [0560] 실시예 48 및 52의 이하 산은 대응하는 에스테르로부터 시작하지만, 실시예 47에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:
- [0561]
- [0562] **실시예 48:** 1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산
- [0563] HPLC-MS: Rt 1.660 m/z 329.0 (MH⁺).
- [0564] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (t, 3H), 3.43 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.69 (s, 1H).
- [0565]
- [0566] **실시예 49:** 1-{4-[(4-메틸티아졸-5-일)메틸아미노]-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일}-1H-피라졸-4-카르복실산
- [0567] HPLC-MS: Rt 1.815 m/z 410.0 (MH⁺).

[0568] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.44 (s, 3H), 4.72 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.58 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).

[0569] **실시예 50:** 1-[4-(2-메톡시에틸아미노)-6-아미노-5-브로모피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산

[0570] HPLC-MS: Rt 1.652 m/z 357.0 (MH^+).

[0571] **실시예 51:** 1-[4-아미노-5-브로모-6-(시클로프로필메틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산

[0572] HPLC-MS: Rt 2.240 m/z 355.0 (MH^+).

[0573] **실시예 52:** 1-[4-아미노-5-브로모-6-(이소프로필아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산

[0574] HPLC-MS: Rt 2.180 m/z 343.0 (MH^+).

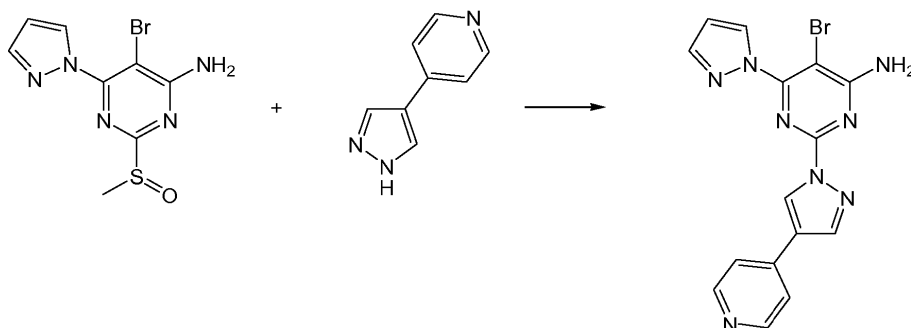
[0575] **실시예 53:** {1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-yl}(모르폴리노)메탄

[0576] 50 mg (0.15 mmol)의 1-[4-아미노-5-브로모-6-(에틸아미노)피리미딘-2-일]-1H-피라졸-4-카르복실산 (**실시예 48**)과 15 μl (0.17 mmol)의 모르폴린, 32 μl (0.23 mmol)의 트리에틸아민 및 1 ml의 아세트니트릴 중 64 mg (0.17 mmol)의 HATU의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시켰다. 형성된 침전물을 냉수로 여과, 세정하고, 건조시켰다. 39 mg (64.4%)의 백색 고체가 얻어졌다.

[0577] HPLC-MS: Rt 2.787 m/z 398.0 (MH^+).

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.13 (t, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.60 (s, 8 H), 6.78 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H).

[0579] **중간체 25의 유도체**



[0580]

[0581] **실시예 54:** 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민

[0582] 0.1 g (0.33 mmol)의 5-브로모-2-(메틸설퍼닐)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 (**중간체 25**), 0.05 g (0.33 mmol)의 4-(1H-피라졸-4-일)피리딘, 0.5 ml의 DMSO 중 0.06 g (0.2 mmol)의 Cs_2CO_3 의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 20 ml의 냉수에 부었다. 형성된 백색 침전물을 물로 몇 번 여과, 세정하고, 건조시켰다. 0.082 g (64.4%)의 백색 고체가 얻어졌다.

[0583] HPLC-MS: Rt 2.899 m/z 384.0 (MH^+).

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.62 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

[0585] 실시예 55 내지 59의 화합물은 5-브로모-2-(메틸설퍼닐)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 (**중간체 25**) 및 대응하는 피라졸 또는 아민으로 시작하지만, **실시예 54**에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:

[0586]

[0587] 실시예 55: 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민

[0588] HPLC-MS: Rt 3.207 m/z 385.0 (MH⁺).

[0589] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.61 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).

[0590]

[0591] 실시예 56: 5-브로모-2-[4-(피라진-2-일)-1H-피라졸-1-일]-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민

[0592] HPLC-MS: Rt 2.919 m/z 384.0 (MH⁺).

[0593] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

[0594]

[0595] 실시예 57: 5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)피리미딘-4-아민

[0596] HPLC-MS: Rt 2.316 m/z 308.9 (MH⁺).

[0597] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.60 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.28 (s, 1H).

[0598]

[0599] 실시예 58: 2-(1H-벤조[d]이미다졸-1-일)-5-브로모-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 (본 발명의 범위 내가 아님)

[0600] HPLC-MS: Rt 3.640 m/z 358.0 (MH⁺).

[0601]

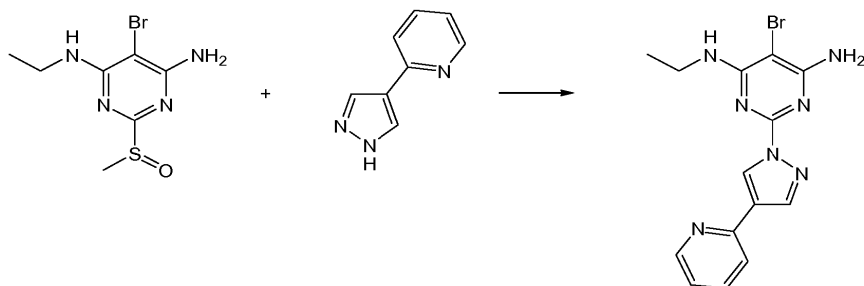
[0602] 실시예 59: 5-브로모-2-(1H-인돌-1-yl)-6-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 (본 발명의 범위 내가 아님)

[0603] HPLC-MS: Rt 3.679 m/z 356.0 (MH⁺).

[0604]

[0605] **중간체 24의 유도체**

[0606] 실시예 60 내지 62는 5-브로모-N⁴-에틸-2-(메틸설폰일)피리미딘-4,6-디아민 (중간체 24) 및 대응하는 피라졸로 시작하지만, 실시예 54에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:



[0607]

[0608] 실시예 60: 5-브로모-N⁴-에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0609] HPLC-MS: Rt 3.440 m/z 360.0 (MH⁺).

- [0610] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.16 (t, 3H), 3.48 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.78 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).
- [0611] **실시예 61: 5-브로모- N^4 -에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**
- [0612] HPLC-MS: Rt 2.924 m/z 363.0 (MH^+).
- [0613] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.16 (t, 3H), 3.48 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).
- [0614]
- [0615] **실시예 62: 5-브로모- N^4 -에틸-2-[4-(퀴놀린-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**
- [0616] HPLC-MS: Rt 4.308 m/z 410.0 (MH^+).
- [0617] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.18 (t, 3H), 3.51 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).
- [0618]
- [0619] **중간체 26의 유도체**
- [0620] 실시예 63 내지 65는 5-클로로- N^4 -에틸-2-(메틸설퍼닐)피리미딘-4,6-디아민 (**중간체-26**) 및 대응하는 피라졸로 시작하지만, **실시예 54**에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:
- [0621]
- [0622] **실시예 63: 5-클로로- N^4 -에틸-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**
- [0623] HPLC-MS: Rt 3.351 m/z 316.0 (MH^+).
- [0624] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.16 (t, 3H), 3.47 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).
- [0625]
- [0626] **실시예 64: 5-클로로- N^4 -에틸-2-(1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민**
- [0627] HPLC-MS: Rt 3.964 m/z 289.0 (MH^+).
- [0628] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.20 (t, 3H), 3.51 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.69 (d, 1H).
- [0629]
- [0630] **실시예 65: 5-클로로- N^4 -에틸-2-(5-플루오로-1H-인다졸-1-일)피리미딘-4,6-디아민**
- [0631] HPLC-MS: Rt 4.142 m/z 307.0 (MH^+).
- [0632] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.18 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (m, 1H).
- [0633] **중간체 33의 유도체**
- [0634] **실시예 66: 5-브로모- N^4 -에틸-2-(1H-인다졸-1-일)- N^6 -(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민**

- [0635] 0.1 g (0.28 mmol)의 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민 (중간체 33), 수중 1 mL (과잉)의 에틸아민 70% 및 3 mL의 아세토니트릴 중 0.065 g (0.2 mmol)의 Cs₂CO₃의 혼합물을 8시간 동안 80 °C에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 20 mL의 냉수에 부었다. 형성된 백색 침전물을 물로 몇번 여과, 세정하고, 건조시켰다. 백색 고체로서 0.064 g (62.3%)이 얻어졌다.
- [0636] HPLC-MS: Rt 4.508 m/z 373.0 (MH⁺).
- [0637] 실시예 67 내지 69는 5-브로모-6-클로로-2-(1H-인다졸-1-일)-N-(프로프-2-이닐)피리미딘-4-아민 (중간체 33) 및 대응하는 아민의 4 등가물로 시작하지만, 실시예 66에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:
- [0638] **실시예 67: 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민**
- [0639] HPLC-MS: Rt 4.885 m/z 397.0 (MH⁺).
- [0640]
- [0641] **실시예 68: 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민**
- [0642] HPLC-MS: Rt 4.366 m/z 428.0 (MH⁺).
- [0643] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.24 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).
- [0644]
- [0645] **실시예 69: N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-2-(1H-인다졸-1-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)피리미딘-4,6-디아민**
- [0646] HPLC-MS: Rt 4.927 m/z 474.1 (MH⁺).
- [0647]
- [0648] **중간체 34의 유도체**
- [0649] 실시예 70 내지 73은 5-브로모-6-클로로-N-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민 (중간체 34) 및 대응하는 아민으로 시작하지만, 실시예 66에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:
- [0650] **실시예 70: 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**
- [0651] HPLC-MS: Rt 4.018 m/z 398.0 (MH⁺).
- [0652] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.49 (q, H 2), 4.22 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).
- [0653]
- [0654] **실시예 71: 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민**
- [0655] HPLC-MS: Rt 4.369 m/z 426.0 (MH⁺).
- [0656] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.32 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.32 (t, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

[0657]

[0658] **실시예 72:** 5-브로모-N⁴-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0659] HPLC-MS: Rt 3.795 m/z 456.0 (MH⁺).

[0660] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).

[0661]

[0662] **실시예 73:** N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0663] HPLC-MS: Rt 4.123 m/z 501.1 (MH⁺).

[0664]

[0665] **중간체 35의 유도체**

[0666] 실시예 74 내지 77은 5-브로모-6-클로로-N-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4-아민 (중간체 35) 및 대응하는 아민으로 시작하지만, 실시예 66에 기재된 절차를 이용하여 합성된다:

[0667] **실시예 74:** 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(프로프-2-이닐)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0668] HPLC-MS: Rt 3.528 m/z 399.0 (MH⁺).

[0669] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0670]

[0671] **실시예 75:** 5-브로모-N⁴-(시클로프로필메틸)-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0672] HPLC-MS: Rt 4.176 m/z 417.0 (MH⁺).

[0673] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.30 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

[0674]

[0675] **실시예 76:** 5-브로모-N⁴-에틸-N⁶-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리미딘-4,6-디아민

[0676] HPLC-MS: Rt 3.589 m/z 445.1 (MH⁺).

[0677] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

[0678]

[0679] **실시예 77:** N⁴-[(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)메틸]-5-브로모-N⁶-에틸-2-[4-(피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]피리

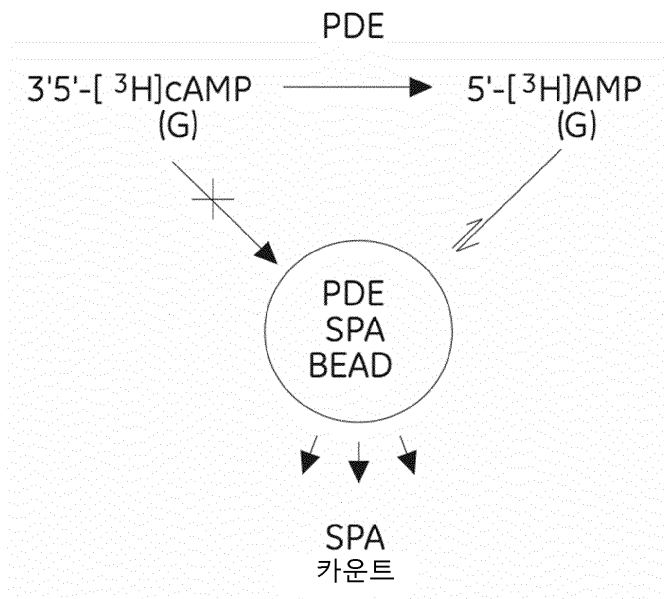
미던-4,6-디아민

[0680] HPLC-MS: Rt 3.822 m/z 493.1 (MH^+).

[0681] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.20 (t, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.82 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.13 (d, 1H), 9.24 (s, 1H).

도면

도면1



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 제1항

【변경전】

화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염

【변경후】

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염