	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0019011 (43) 공개일자 2009년02월24일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 239/48</i> (2006.01) <i>C07D 417/12</i> (2006.01) <i>A61K 31/505</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7000717 (22) 출원일자 2009년01월13일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년01월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/071077 국제출원일자 2007년06월13일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/146981 국제공개일자 2007년12월21일</p> <p>(30) 우선권주장 60/813,956 2006년06월15일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자 정 재인 화-진 미국 펜실베이니아주 18925 퍼롱 슈거 메이플 레인 2138 고레비오브스키 아담 미국 코네티컷주 06443 매디슨 원저 코트 96 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 장훈</p>

전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 단백질 키나아제 C-알파의 억제제로서의 2-아닐리노-4-(헤테로사이클릭)아미노-피리미딘

(57) 요약

본 발명은 억제제로서 단백질 키나아제 C-알파(PKC- α)를 억제하는 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노피리미딘 억제제에 관한 것이다. 본 발명의 PKC- α 억제제는 심근 세포간 칼슘 순환에 중요하며, 심근 수축 및 이완 성능을 개선시킴으로써 심부전의 진행을 지연시킬 수 있다. 본 발명은 추가로 상기 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노-피리미딘을 포함하는 조성물 및 심부전의 진행을 억제, 완화 또는 지연시키는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

헌터 잭 에이.

미국 오하이오주 45140 러브랜드 머틀 애비뉴 3214

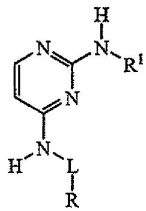
슈럽 게리 피.

미국 오하이오주 45039 메인빌 이스트 포스터-메인
빌 로드 714

특허청구의 범위

청구항 1

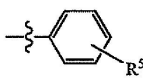
하기 화학식의 화합물.




위의 화학식에서,

R은 원자수 3 내지 7의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 단위이고,

L은 화학식 $-(C(R^{4a}R^{4b}))_n-$ 의 연결 그룹(여기서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 i) 수소 또는 ii) C_1-C_4 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬로부터 선택되고, 지수 n은 0 내지 4이다)이고,

R^1 은 화학식 의 페닐(여기서, R^5 는 수소가거나 수소를 대체할 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기이다)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 화학식 의 단위(여기서, R^2 및 R^3 은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 환을 형성한다)인, 화합물.

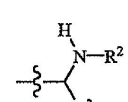
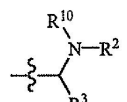
청구항 3

제2항에 있어서, R이 피롤리딘-1-일, 피롤린-1-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸린-1-일, 피라졸리딘-1-일, 피라졸린-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 모르폴린-4-일, 4-아세틸피페라진-1-일 및 4-메탄설폰일-피페라진-1-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R이 피롤리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일인, 화합물.

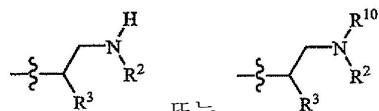
청구항 5

제1항에 있어서, R이 화학식  또는 의 단위(여기서, R^2 및 R^3 은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 환을 형성하고, R^{10} 은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R이 피롤리딘-2-일, N-메틸-피롤리딘-2-일, N-메틸피롤리딘-2-온-5-일, 피롤린-2-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸린-2-일, 피라졸리딘-2-일, 피라졸린-2-일, 피페리딘-2-일, N-메틸-피페리딘-2-일, 피페라진-2-일, 1-메틸피페라진-2-일, 4-메틸피페라진-2-일, 1,4-디메틸피페라진-2-일, 모르폴린-3-일 및 N-메틸모르폴린-3-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7



제1항에 있어서, R이 화학식 또는 의 단위(여기서, R² 및 R³은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성하고, R¹⁰은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)인, 화합물.

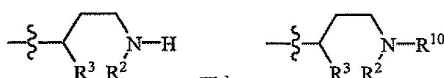
청구항 8

제7항에 있어서, R이 피페리딘-3-일, 피롤리딘-3-일 및 모르폴린-2-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제7항에 있어서, R이 N-메틸-피롤리딘-3-일, N-메틸피페리딘-3-일, N-(2-프로필)-피페리딘-3-일 및 N-메틸모르폴린-3-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10



제1항에 있어서, R이 화학식 또는 의 단위(여기서, R² 및 R³은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성하고, R¹⁰은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)인, 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, R이 피페리딘-4-일, N-메틸-피페리딘-4-일, 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일, N-메틸-2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일, 8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일 또는 N-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, L이 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- 및 -CH₂CH₂CH₂CH₂-로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R⁵가 수소를 대체하는 하나 이상의 독립적으로 선택된 화학식 -(L¹)_y-R⁶의 치환기이고, 여기서, R⁶이

- i) 수소,
- ii) 할로젠,
- iii) 니트로,
- iv) 하이드록시,
- v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,
- vi) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- vii) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,
- viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,
- ix) 치환되거나 치환되지 않은 C₂-C₅ 헤테로사이클릭,

x) 치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₉ 헤테로아릴,

xi) 시아노 또는

xii) CH_mX_{3-m}(여기서, X는 할로젠이고, m은 0 내지 2이다)로부터 선택된 단위이고,

L¹이

i) -[C(R^{7a}R^{7b})]_j⁻,

ii) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jO[C(R^{8a}R^{8b})]_k⁻,

iii) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR⁹SO₂[C(R^{8a}R^{8b})]_k⁻,

iv) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO₂NR⁹[C(R^{8a}R^{8b})]_k⁻,

v) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR⁹C(O)[C(R^{8a}R^{8b})]_k⁻,

vi) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jC(O)NR⁹[C(R^{8a}R^{8b})]_k⁻ 또는

vii) -[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO₂[C(R^{8a}R^{8b})]_k-로부터 선택된 연결 단위이고,

R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, 및 R⁹가 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이고,

지수 j 및 k가 각각 독립적으로 0 내지 3이고,

지수 y가 0 또는 1인, 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R¹이 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-에틸페닐 또는 3-이소프로필페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서, R¹이 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,3,4-트리플루오로페닐, 2,3,5-트리플루오로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,4,5-트리플루오로페닐, 2,4,6-트리플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,3,4-트리클로로페닐, 2,3,5-트리클로로페닐, 2,3,6-트리클로로페닐, 2,4,5-트리클로로페닐 또는 2,4,6-트리클로로페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서, R¹이 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,5-디메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 2,3,4-트리메틸페닐, 2,3,5-트리메틸페닐, 2,3,6-트리메틸페닐, 2,4,5-트리메틸페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 2-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2,3-디에틸페닐, 2,4-디에틸페닐, 2,5-디에틸페닐, 2,6-디에틸페닐, 3,4-디에틸페닐, 2,3,4-트리에틸페닐, 2,3,5-트리에틸페닐, 2,3,6-트리에틸페닐, 2,4,5-트리에틸페닐 또는 2,4,6-트리에틸페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

제13항에 있어서, R¹이 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,6-디메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 2,3,5-트리메톡시페닐, 2,3,6-트리메톡시페닐,

2,4,5-트리메톡시페닐, 2,4,6-트리메톡시페닐, 2-하이드록시페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2,3-디하이드록시페닐, 2,4-디하이드록시페닐, 2,5-디하이드록시페닐, 2,6-디하이드록시페닐, 3,4-디하이드록시페닐, 2,3,4-트리하이드록시페닐, 2,3,5-트리하이드록시페닐, 2,3,6-트리하이드록시페닐, 2,4,5-트리하이드록시페닐 또는 2,4,6-트리하이드록시페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제13항에 있어서, L^1 이 화학식 $-[CH_2]_j-$ (여기서, j 는 0, 1 또는 2이다)을 갖고, R^6 이 페닐, 피페리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R^1 이 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 비페닐-3-일 또는 3-(피페리딘-1-일메틸)페닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

제13항에 있어서, L^1 이 화학식 $-O[CH_2]_k-$ (여기서, k 는 1 또는 2이다)을 갖고, R^6 이 페닐, 피페리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 21

제13항에 있어서,

L^1 이 화학식 $-SO_2NH[CH_2]_k-$ (여기서, k 는 0, 1 또는 2이다)을 갖고,

R^6 이

i) 수소,

ii) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,

iii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및

iv) 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_9 헤테로아릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, R^1 이 벤젠-설폰아미드, N-메틸-벤젠설폰아미드, N-에틸-벤젠설폰아미드, N-(n-프로필)-벤젠설폰아미드, N-(이소-프로필)-벤젠설폰아미드, N-(n-부틸)-벤젠설폰아미드, N-(2급-부틸)-벤젠설폰아미드, N-(이소-부틸)-벤젠-설폰아미드 및 N-(3급-부틸)-벤젠설폰아미드로부터 선택되는, 화합물.

청구항 23

제21항에 있어서, R^1 이 N-페닐-벤젠-설폰아미드, N-(피리미딘-2-일)-벤젠설폰아미드, N-(피리미딘-4-일)-벤젠설폰아미드, N-(피리미딘-5-일)-벤젠설폰아미드, N-(피리딘-2-일)-벤젠설폰아미드, N-(피리딘-3-일)-벤젠설폰아미드 및 N-(피리딘-4-일)-벤젠설폰아미드로부터 선택되는, 화합물.

청구항 24

제13항에 있어서, L^1 이 화학식 $-NHC(O)-$ 을 갖고,

R^5 가

i) 수소,

ii) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,

iii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는

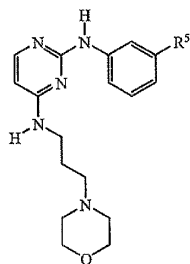
iv) 치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₉ 헤테로아릴로부터 선택되는, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, R⁵가 페닐, 피페리딘-1-일, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 26

하기 화학식을 갖는, 화합물.



위의 화학식에서,

R⁵는 화학식 $-(L^1)_y-R^6$ 을 갖고,

R⁶은

i) 수소,

ii) 할로젠,

iii) 니트로,

iv) 하이드록시,

v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,

vi) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬,

vii) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,

viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,

ix) 치환되거나 치환되지 않은 C₂-C₅ 헤테로사이클릭,

x) 치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₉ 헤테로아릴,

xi) 시아노 또는

xii) CH_mX_{3-m}(여기서, X는 할로젠이고, m은 0 내지 2이다)로부터 선택되고,

L¹은

i) $-(CH_2)_j-$,

ii) $-O(CH_2)_k-$,

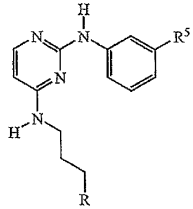
iii) $-SO_2NH-$,

iv) $-NHC(O)-$ 또는

- v) $-C(O)NH-$ 로부터 선택되는 연결 단위이고,
 지수 j 는 0, 1 또는 2이고,
 지수 k 는 0 또는 1이다.

청구항 27

하기 화학식을 갖는, 화합물.



위의 화학식에서,

R 은 화학식 $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -\text{N}- \\ | \\ R^3 \end{array}$ 의 단위(여기서, R^2 및 R^3 은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 환을 형성한다)이고,

R^5 는 화학식 $-(L^1)_y-R^6$ 이고,

R^6 은

- i) 수소,
- ii) 할로젠,
- iii) 니트로,
- iv) 하이드록시,
- v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,
- vi) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- vii) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,
- viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,
- ix) 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_5 헤테로사이클릭,
- x) 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_9 헤테로아릴,
- xi) 시아노 또는
- xii) CH_mX_{3-m} (여기서, X 는 할로젠이고, m 은 0 내지 2이다)로부터 선택되고,

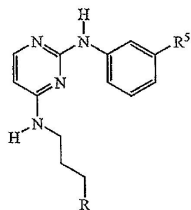
L^1 은

- i) $-[CH_2]_j-$,
- ii) $-O[CH_2]_k-$,
- iii) $-SO_2NH-$,
- iv) $-NHC(O)-$ 또는

- v) $-C(O)NH-$ 로부터 선택되는 연결 단위이고,
 지수 j 는 0, 1 또는 2이고,
 지수 k 는 0 또는 1이다.

청구항 28

하기 화학식을 갖는, 화합물.



위의 화학식에서,

R 은 화학식 $\begin{array}{c} H \\ | \\ -\text{C}-N-R^2 \\ | \\ R^3 \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} H_3C \\ | \\ -\text{C}-N-R^2 \\ | \\ R^3 \end{array}$ 의 단위(여기서, R^2 및 R^3 은 함께, 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 환을 형성한다)이고,

R^5 는 화학식 $-(L^1)_y-R^6$ 이고,

R^6 은

- i) 수소,
- ii) 할로젠,
- iii) 니트로,
- iv) 하이드록시,
- v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,
- vi) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- vii) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,
- viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,
- ix) 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_5 헤테로사이클릭,
- x) 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_9 헤테로아릴,
- xi) 시아노 또는
- xii) CH_mX_{3-m} (여기서, X 는 할로젠이고, m 은 0 내지 2이다)로부터 선택되고,

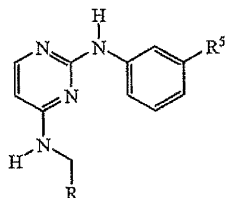
L^1 은

- i) $-[CH_2]_j-$,
- ii) $-O[CH_2]_k-$,
- iii) $-SO_2NH-$,
- iv) $-NHC(O)-$ 또는

- v) $-C(O)NH-$ 로부터 선택되는 연결 단위이고,
 지수 j 는 0, 1 또는 2이고,
 지수 k 는 0 또는 1이다.

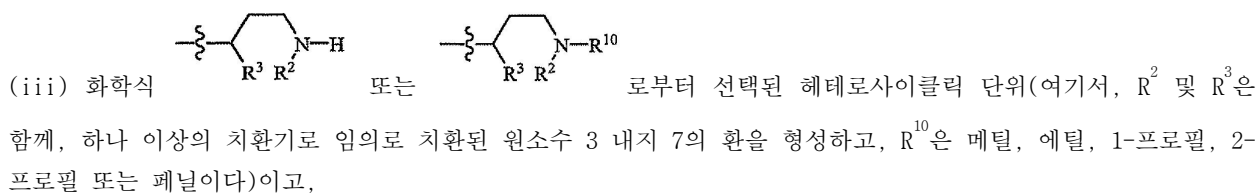
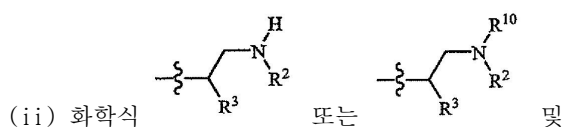
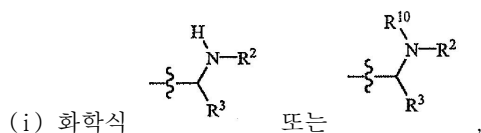
청구항 29

하기 화학식을 갖는, 화합물.



위의 화학식에서,

R 은



R^5 는 화학식 $-(L^1)_y-R^6$ 이고,

R^6 은

- i) 수소,
- ii) 할로겐,
- iii) 니트로,
- iv) 하이드록시,
- v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,
- vi) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- vii) 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,
- viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,
- ix) 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_5 헤테로사이클릭,
- x) 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_9 헤테로아릴,

xi) 시아노 또는

xii) $\text{CH}_m\text{X}_{3-m}$ (여기서, X는 할로젠이고, m은 0 내지 2이다)로부터 선택되고,

L^1 은

i) $-(\text{CH}_2)_j-$,

ii) $-O(\text{CH}_2)_k-$,

iii) $-\text{SO}_2\text{NH}-$,

iv) $-\text{NHC(O)}-$ 또는

v) $-\text{C(O)NH}-$ 로부터 선택되는 연결 단위이고,

지수 j는 0, 1 또는 2이고,

지수 k는 0 또는 1이다.

청구항 30

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-니트로페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-브로모페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-아미노페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-메탄올;

N^2 -(3-페녹시페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민];

N^2 -(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-니트로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-메톡시페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-트리플루오로메틸-페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-이소프로필페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(피리딘-3-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(1H-인돌-4-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -비페닐-3-일- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N -{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤젠설포아미드;
 N^2 -[3-(1H-이미다졸-1-일메틸)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]- N -(피리딘-3-일메틸)-벤젠설포아미드;
3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠설포아미드;
 N -{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤즈아미드;
 N -이소프로필-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드;
 N^2 -[3-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N -{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-니코틴아미드;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -피페리딘-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(1-메틸피페리딘-2-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -피페리딘-3-일메틸-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(1-메틸피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(1-메틸피페리딘-4-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)-에틸]-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -모르폴린-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일)-피리미딘-2,4-디아민;
 N -벤질-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드;
3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]- N -페닐-벤젠설포아미드;
3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]- N -(2-피리딘-3-일-에틸)-벤젠설포아미드;
 N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -피페리딘-4-일메틸-피리미딘-2,4-디아민;
 N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)- N^2 -(3-피리딘-4-일-페닐)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -(1-메틸-피롤리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -(1-이소프로필-피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민;
 N -{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-이소니코틴아미드;
 N^2 -[3-(모르폴린-4-설포닐)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
1-(4-{3-[2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-프로필}-피페라진-1-일)-에탄논;

N^2 -(3-(1H-인돌-6-일)-페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -(3-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)- N^2 -(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-2,4-디아민;

N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)- N^2 -(3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-페닐)-피리미딘-2,4-디아민;

4-디메틸아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤즈아미드; 및

N-(3-클로로-페닐)-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드로부터 선택된, 화합물.

청구항 31

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민; 및
 N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민으로부터 선택된, 화합물.

청구항 32

N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민; 및

N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민으로부터 선택된, 화합물.

청구항 33

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -[(-3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
 N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민; 및

N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민으로부터 선택된, 화합물.

청구항 34

제1항에 따르는 화합물(A) 및 잔여량의 담체 및 부형제(B)를 포함하는 조성물.

청구항 35

제1항에 따르는 화합물을 포함하는 조성물을 급성 심부전을 앓는 환자에게 투여함을 포함하는, 심부전 환자의 심장 수축/이완 파라미터를 개선시키는 방법.

청구항 36

치료량의 제1항에 따르는 화합물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병, 무수한 형태의 암, 미세 흰색뇨증(microalbuminuria), 내피세포 기능이상, 뇌혈관 질환, 발작, 관상동맥 심질환, 심혈관 질환 및 후유증(예: 부정맥, 돌연사, 경색 크기의 증가, 울혈성 심부전, 양기나), 심근 허혈성 상태, 고혈압, 지질 이상, 허혈-재관류 손상, 아테롬성 동맥경화증, 말초 동맥/혈관 질환, 당뇨병의 미세혈관성 합병증(신경병증, 신장병증, 망막병증), 재협착증, 신장 질환, 혈액 응고 이상, 염증성 질환, 심장 비대, 확장성 심근병증, 허혈성 손상, 및 차선의(suboptimal) 미토겐 자극으로부터 선택된 질환 또는 의학적 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 37

제1항에 따르는 하나 이상의 PKC- α 억제제를 포함하는 조성물 유효량을 사람에게 투여함을 포함하는, 급성 심부전의 치료방법.

청구항 38

제1항에 따르는 하나 이상의 PKC- α 억제제를 포함하는 조성물 유효량을 사람에게 투여함을 포함하는, 만성 심부전의 치료방법.

청구항 39

약제학적으로 허용되는 양의 제1항에 따르는 화합물 또는 이의 치료학적으로 허용되는 염을 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대해 작용하는 소정의 약물, 이노제, 디곡신 또는 β -아드레날린 수용체 차단제, 나트륨노배 실촉진성 펩티드(natriuretic peptide) 및 수축촉진제(inotropic agent)와 병용하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 급성 또는 만성 심부전의 치료 또는 예방 방법.

청구항 40

제37항에 있어서, 제1항에 따르는 화합물과 병용되는 약물이 ACEI, ARB 또는 알도스테론 억제제로부터 선택된 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템인, 방법.

청구항 41

약제를 제조하는 데 있어서의 제1항에 따르는 화합물의 용도.

명세서

<1> [관련 출원]

<2> 본 출원은 2006년 6월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제60,813,956호에 대한 이권을 청구한다.

기술분야

<3> 본 발명은 단백질 키나아제 C-알파(PKC- α : Protein Kinase C-alpha)의 억제제인 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노피리미딘에 관한 것이다. 본 발명의 PKC- α 억제제는 심근 세포간 칼슘 순환(cycling)의 개선에 중요하며, 이로 인해 심근 수축 및 이완 성능을 개선시킴으로써 심부전 진행을 지연시킨다. 본 발명은 추가로 상기 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노-피리미딘을 포함하는 조성물, 및 심부전의 진행의 억제, 완화 또는 지

연 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- <4> 다수의 생물학적 활성 물질들, 예를 들면, 호르몬, 신경 전달 물질 및 펩티드가 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP), 사이클릭 구아노신 모노포스페이트(cGMP), 디아실글리세롤(DAG) 및 칼슘과 같은 세포간 매개체를 통해 기능하는 것으로 공지되어 있다. 다수의 경우, 이들 매개체는 단백질 인산화/탈인산화에 있어서 중요한 세포간 키나아제 또는 포스파타제를 활성화시키거나 불활성화시키므로, 세포 과정 및 기능을 조절하는 데 있어서 중요한 역할을 한다. 칼슘 및/또는 지질 활성화 세린-트레오닌 키나아제의 단백질 키나아제 C(PKC) 부류는 거의 모든 맴브레인과 관련된 신호 전달 경로의 다운스트림에서 기능한다[참조: Molkentin et al.(2001) Annu. Rev. Physiol. 63:391-426]. 대략 12종의 상이한 동위효소가 상기 PKC 부류를 포함하며, 이는 이들의 활성화 특성에 의해 크게 분류된다. 통상적인 PKC 동위효소(PKC α , β I, β II, 및 γ)는 칼슘- 및 지질-활성화되는 반면, 신규한 동위효소(ϵ , θ , η 및 δ) 및 비전형적 동위효소(ζ , ι , υ 및 μ)는 칼슘과 무관하지만 상이한 지질에 의해 활성화된다[참조: Dempsey et al.(2000) Am. J. Physiol. Lung Mol. Physiol. 279:247-251]. 예를 들면, G α_q -커플링된 G-단백질 커플링된 수용체(GPCR)의 자극은 포스포리파제 C(PLC)를 활성화시킬 수 있으며, 포스포리파제 C는 이후 이노시톨 인지질의 가수분해를 매개하여 이노시톨 1,4,5-트리포스페이트(IP₃) 및 DAG를 생성시킨다. IP₃ 및 DAG는 각각 칼슘을 이동시킴으로써(칼슘 민감성 효소) 또는 직접 PKC를 활성화시킴으로써 PKC의 상이한 동위형태를 활성화시킬 수 있다. 일단 활성화되면, PKC 동위효소는 이동하여 RACK(Receptor for Activated C Kinases; C 키나아제를 활성화시키기 위한 수용체)로 지칭되는 독킹(docking) 단백질과의 직접 상호작용을 통해 아세포상 위치들을 분리시키며, 이로써 특정 기질 인식에 있어서 신호 전달이 이루어진다[참조: Mochly-Rosen, D.(1995) Science 268:247-251].
- <5> PKC 활성의 변화는 사람 질환, 특히 당뇨병, 무수한 유형의 암, 미세 흰색뇌증, 내피세포 기능이상, 뇌혈관 질환, 발작, 관상동맥 심질환, 심혈관 질환 및 후유증(예: 부정맥, 돌연사, 경색 크기의 증가, 울혈성 심부전, 앙기나), 심근 허혈성 상태, 고혈압, 지질 이상, 허혈-재관류 손상, 아테롬성 동맥경화증, 말초 동맥/혈관 질환, 당뇨병의 미세혈관성 합병증(신경병증, 신장병증, 망막병증), 재협착증, 신장 질환, 혈액 응고 이상, 염증성 질환 및 심부전에 기여하는 것으로 제안되어 왔으며, 이러한 설정에서 PKC의 억제제를 사용하여 사람 질환을 치료하거나 예방할 수 있었다. 심질환에서 PKC의 조절에 대한 지지를 담보로 하여, PKC 활성화는 심장 비대, 확장성 심근병증, 허혈성 손상 및 미토겐 자극과 연관되어 왔다.
- <6> 심질환은 산업화된 국가들에서 주요 사망 원인이다. 역사적으로 심부전(HF)은 고혈압, 관상동맥 심질환, 유전적 이상, 판막 변형, 당뇨병 또는 심근병증의 산물이었다. 심부전의 근본 원인은 다양하지만, 이는 불량한 이완기 및/또는 수축기 기능으로 일관되게 표시되며, 궁극적으로 증상적 심부전(피로, 폐 부종, 순환 울혈 등)에서 명백한 심실 확장을 수반할 수 있다.
- <7> 심부전으로 인한 사망 위험은 심부전 증상이 가벼운 환자에서 매년 5 내지 10%이고, 심부전이 진행된 환자에서 매년 30 내지 40%로 증가하며, 5년째에 전체 치사율이 50%이다. 현재 심부전 치료는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(ACEI, ARB, 알도스테론 억제제), 이노제, 디곡신 및 β -아드레날린 수용체 차단제에 대해 작용하는 약물에 주로 의존한다. 다수의 약물 종류가 심부전 환자를 치료하는 데 사용된다는 사실에도 불구하고, 심부전의 새로운 발병이 매년 10% 넘게 증가하고 있다.
- <8> 급성 비대상성 심부전(ADHF: acute decompensated heart failure)을 앓는 환자는 의사가 도전해야 할 치료 대상이며, 용적 과부하되고/되거나 축소된 심 출력을 가질 수 있다. ADHF 환자의 초기 치료제는 정맥내 이노제, 혈관확장제, 나트륨노배실촉진성 펩티드(natriuretic peptide) 및 수축촉진제(inotropic agent)를 포함한다. 이들 제제의 광범위한 사용에도 불구하고, 이들 약물의 장기간 안전성 및 이점은 의문시되어 왔다. 수축촉진제의 경우, 심근 산소 소비 또는 심박수를 증가시키지 않으면서 심 출력 및 심장 수축성을 증가시키는 약물이 요망된다. ADHF를 앓는 환자에 대한 유효한 치료에도 불구하고, 병원 재입원율은 6개월 이내에 약 50%이고, 치사율은 1년에 약 20 내지 40%이다.
- <9> 심장의 주요 기능은 조직의 충분한 관류를 제공하는 데 필요한 동맥 혈압을 생성 및 유지시키는 것이다. 그러므로, 심부전의 증상만을 치료하는 수단에 의존하기 보다는 심부전의 전개를 개시하고 기여하는 메카니즘(들)을 해독하는 것이 집중적인 연구 분야가 되었다. 심근세포(심 수축 세포) 농도에서, 불량한 칼슘 순환은 수축성 비정상성의 근거로서, 심부전의 특징이다. 칼슘은 리모델링 공정에 영향을 미치는 것으로 사료되는 키나아제, 포스파타제 및 전사 인자들을 조절하는 데 주요한 역할을 하며, 세포간 칼슘 농도의 급격한 변화 및 지연된 변화

는 둘 다 심기능 및 리모델링(즉, 심벽 두께 또는 심실 용적의 변화)에 명백한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타난다. 이러한 이론은 질환 진행을 지연시키거나 예방하도록 지정하는 새로운 요법의 개발이 추측컨대 심부전의 경감에 비해 심부전에 대해 보다 효과적일 수 있다는 가정을 지지할 것이다.

<10> 그러므로, 다양한 형태 및 스테이지의 심부전을 앓는 환자를 치료하는 수단은 제한되며, 심부전 증상, 심부전의 급성 악화 및 만성 심부전 기타 심혈관 질환을 앓는 환자를 예방하거나 치료하는 신규하고 안전하며 효과적인 치료법을 개발하는 것이 장려된다. 심부전의 급성 악화를 치료할 뿐만 아니라 만성 심부전을 치료하는 데 유리한 제제가 요망된다.

<11> 발명의 요지

<12> 본 발명은, 특정한 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노피리미딘이 단백질 키나아제 C-알파(PKC- α)를 억제하는데 효과적이어서 심근 수축 및 이완 성능을 개선시키고 심부전의 진행을 지연시킬 수 있음을 밝혀냈다는 점에서 상술한 요구를 충족시킨다.

<13> 본 발명은 다수의 양태를 포함하며, 이들 각각은 자체적으로 별도의 카테고리, 양태, 반복, 및 특정한 반복적인 예를 갖는다. 본 발명의 주요 양태들은

<14> i) PKC- α 를 억제하는데 효과적인 물질의 신규한 조성물;

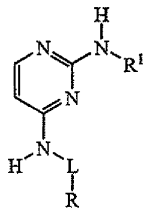
<15> ii) 상기 물질의 조성물을 포함하는 조성물 또는 약제학적 조성물(매트릭스);

<16> iii) PKC- α 길항제를 단독으로 투여하거나 조성물 또는 약제학적 조성물(매트릭스)로서 투여함으로써 영향을 미쳐 진행성 심부전의 원인들 중의 하나 이상을 치료, 예방, 억제, 완화 또는 경감시키는 방법 및

<17> iv) 본 발명의 PKC- α 억제제의 제조방법을 포함한다.

<18> 전체적으로 본 발명의 제1 양태는 화학식 i의 화합물, 이의 모든 에난티오머 및 디아스테레오머 형태, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

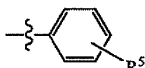
<19> 화학식 i



<20> 위의 화학식 i에서,
<21> R은 원자수 3 내지 7의 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 단위이고,

<22> L은 화학식 $-[C(R^{4a}R^{4b})]_n-$ 의 연결 그룹(여기서, R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 i) 수소 또는 ii) C_1-C_4 직쇄, 분지

<23> 쉘 또는 사이클릭 알킬로부터 선택되고, 지수 n은 0 내지 4이다)이고,



<24> R^1 은 화학식 $\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^5$ 의 치환되거나 치환되지 않은 페닐(여기서, R^5 는 수소가거나 수소를 대체할 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기이다)이다.

<25> 본 발명의 제2 주요 양태는 유효량의 본 발명에 따르는 하나 이상의 화합물(a) 및 하나 이상의 허용 가능한 부형제(b)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<26> 본 발명의 제3 주요 양태는 사용 방법에 관한 것이다. 후술되는 바와 같이, 본 발명의 PKC- α 억제제는 심근 수축 및 이완 성능을 개선시킴으로써 심부전의 진행을 지연시키는 데에 중요하므로, 이를 사람에게 투여하면 급성 심부전을 앓는 사람이 효과적으로 치료된다.

<27> 본 발명의 제4 주요 양태는 본 발명의 PKC- α 억제제의 제조방법에 관한 것이다.

<28> 이들 및 기타 목적, 특징 및 이점은 본 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자들이 하기 상세한 설명 및 첨부된

청구의 범위를 숙지함으로써 명백해질 것이다. 본원에서 모든 %, 비 및 비율은 별도의 언급이 없는 한 중량 기준이다. 모든 온도는 별도의 언급이 없는 한 °C 단위이다. 인용된 모든 문헌은 관련 부분이 본원에 참조로 혼입되며, 어떠한 문헌의 인용도 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 간주되지는 않는다.

발명의 상세한 설명

- <29> 특히, 본 발명은 심부전 환자에서 심장 수축/이완 파라미터를 개선시켜 증상을 감소시키는 것(1) 및 심부전 환자에서 심장 리모델링 부작용을 완화시켜, 궁극적으로 환자 수명을 연장시키는 것(2)과 같은 몇 가지 충족되지 않은 의학적 요구를 제기한다.
- <30> 이들 및 기타 충족되지 않은 의학적 요구는, 단백질 키나아제 C-알파가 근소포체 Ca^{2+} 흡수를 불량하게 하는 것을 차단할 수 있는 본 발명의 PKC- α 억제제에 의해 해소된다. 심부전 환자에게 PKC- α 억제제를 제공함으로써, 환자의 심기능 개선을 유도하여 심근 수축 및 이완 성능이 개선될 것이고, 심부전 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 사료된다.
- <31> 하기 화학적 체계를 사용하여 명세서 전반을 기술하고 본 발명의 범위에서 본 발명의 화합물을 포함하는 단위들을 특별히 지정하고 명확하게 청구할 수 있다. "하이드로카빌"은 탄소원자계 단위(유기 분자)를 나타내며, 상기 단위들은 염, 특히 카복실레이트 염 및 4급 암모늄 염을 포함하는, 무기 원자를 포함하는 하나 이상의 유기 관능 그룹을 임의로 함유한다. "하이드로카빌"의 넓은 의미에는 "비환식 하이드로카빌" 및 "사이클릭 하이드로카빌" 부류가 포함되며, 이들 용어는 하이드로카빌 단위를 사이클릭 부류와 비(non)-사이클릭 부류로 나누는데 사용된다.
- <32> 하기 정의에 관한 것으로서, "사이클릭 하이드로카빌" 단위는 당해 환 내에 탄소 원자만을 포함하거나(하이드로카빌 및 아릴 환), 당해 환 내에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다(헤테로사이클릭 및 헤테로아릴). "하이드로카빌" 환의 경우, 환 내의 최저 탄소수는 3이다(사이클로프로필). "아릴" 환의 경우, 당해 환 내의 최저 탄소수는 6이다(페닐). "헤테로사이클릭" 환의 경우, 당해 환 내의 최저 탄소수는 1이다(디아지리닐, 에폭시). "헤테로아릴"환의 경우, 당해 환 내의 최저 탄소수는 1이다(1,2,3,4-테트라졸릴).
- <33> A. 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{20} 비환식 하이드로카빌:
- <34> 본 발명의 목적상, "치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{20} 어사이클릭 하이드로카빌"은 하기 3가지 카테고리의 단위들을 포함한다:
- <35> 1) C_1 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 이의 비제한적 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소-프로필(C_3), n-부틸(C_4), 2급-부틸(C_4), 이소-부틸(C_4), 3급-부틸(C_4) 등을 포함한다; 치환된 C_1 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 이의 비제한적 예는 하이드록시메틸(C_1), 클로로메틸(C_1), 트리플루오로메틸(C_1), 아미노메틸(C_1), 1-클로로에틸(C_2), 2-하이드록시에틸(C_2), 1,2-디플루오로에틸(C_2), 3-카복시프로필(C_3) 등을 포함한다.
- <36> 2) C_2 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 이의 비제한적 예는 에테닐(C_2), 3-프로페닐(C_3), 1-프로페닐(또한, 2-메틸에테닐)(C_3), 이소프로페닐(또한, 2-메틸에텐-2-일)(C_3), 부텐-4-일(C_4) 등을 포함한다; 치환된 C_2 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 이의 비제한적 예는 2-클로로에테닐(또한, 2-클로로비닐)(C_2), 4-하이드록시부텐-1-일(C_4), 7-하이드록시-7-메틸옥트-4-엔-2-일(C_9), 7-하이드록시-7-메틸옥트-3,5-디엔-2-일(C_9) 등을 포함한다.
- <37> 3) C_2 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐, 이의 비제한적 예는 에티닐(C_2), 프로프-2-인일(또한, 프로파길)(C_3), 프로핀-1-일(C_3), 및 2-메틸-헥스-4-인-1-일(C_7)을 포함한다; 치환된 C_2 - C_{20} 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐, 이의 비제한적 예는 5-하이드록시-5-메틸헥스-3-인일(C_7), 6-하이드록시-6-메틸헵트-3-인-2-일(C_8), 5-하이드록시-5-에틸헵트-3-인일(C_9) 등을 포함한다.
- <38> B. 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{20} 사이클릭 하이드로카빌:
- <39> 본 발명의 목적상, "치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{20} 사이클릭 하이드로카빌"은 하기 5가지 카테고리의 단위들을 포함한다:

- <40> 1) "카보사이클릭"은 본원에서 "탄소수가 3 내지 20인 환들을 포함하고, 상기 환들에 포함된 원자들은 탄소원자에 국한되며, 추가로 각각의 환은 독립적으로 하나 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있는 것"으로 정의된다. 이하, 다음과 같은 카테고리의 단위들을 포함하는 "치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₂₀ 카보사이클릭 환"의 비제한적 예를 제시한다:
- <41> i) 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소 단일 환을 갖는 카보사이클릭 환, 이의 비제한적 예는 사이클로프로필(C₃), 2-메틸-사이클로프로필(C₃), 사이클로프로페닐(C₃), 사이클로부틸(C₄), 2,3-디하이드록시사이클로부틸(C₄), 사이클로부테닐(C₄), 사이클로펜틸(C₅), 사이클로펜테닐(C₅), 사이클로펜타디에닐(C₅), 사이클로헥실(C₆), 사이클로헥세닐(C₆), 사이클로헵틸(C₇), 사이클로옥타닐(C₈), 데칼리닐(C₁₀), 2,5-디메틸사이클로펜틸(C₅), 3,5-디클로로사이클로헥실(C₆), 4-하이드록시사이클로헥실(C₆) 및 3,3,5-트리메틸사이클로헥스-1-일(C₆)을 포함한다.
- <42> ii) 2개 이상의 치환되거나 치환되지 않은 융합된 탄화수소 환을 갖는 카보사이클릭 환, 이의 비제한적 예는 옥타하이드로펜탈레닐(C₈), 옥타하이드로-1H-인덴닐(C₉), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-3H-인덴-4-일(C₉), 데카하이드로아줄레닐(C₁₀); 비사이클로[6.2.0]데카닐(C₁₀), 데카하이드로나프탈레닐(C₁₀) 및 도데카하이드로-1H-플루오레닐(C₁₃)을 포함한다.
- <43> iii) 치환되거나 치환되지 않은 비사이클릭 탄화수소 환인 카보사이클릭 환, 이의 비제한적 예는 비사이클로-[2.1.1]헥사닐, 비사이클로[2.2.1]헵타닐, 비사이클로[3.1.1]헵타닐, 1,3-디메틸[2.2.1]헵탄-2-일, 비사이클로[2.2.2]옥타닐 및 비사이클로[3.3.3]운데카닐을 포함한다.
- <44> 2) "아릴"은 본원에서 "하나 이상의 페닐 또는 나프틸을 포함하며, 상기 페닐 또는 나프틸 환에 융합된 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 환이 없고, 추가로 각각의 환이 독립적으로 하나 이상의 수소 원자를 대체할 수 있는 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있는 단위"로서 정의된다. 이하, 다음 카테고리의 단위들을 포함하는 "치환되거나 치환되지 않은 C₆-C₁₄ 아릴 환"의 비제한적 예이다:
- <45> i) C₆ 또는 C₁₀ 치환되거나 치환되지 않은 아릴 환; 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및 나프틸 환, 이의 비제한적 예는 페닐(C₆), 나프틸렌-1-일(C₁₀), 나프틸렌-2-일(C₁₀), 4-플루오로페닐(C₆), 2-하이드록시페닐(C₆), 3-메틸페닐(C₆), 2-아미노-4-플루오로페닐(C₆), 2-(N,N-디에틸아미노)페닐(C₆), 2-시아노페닐(C₆), 2,6-디-3급-부틸페닐(C₆), 3-메톡시페닐(C₆), 8-하이드록시나프틸렌-2-일(C₁₀), 4,5-디메톡시나프틸렌-1-일(C₁₀), 및 6-시아노-나프틸렌-1-일(C₁₀)을 포함한다.
- <46> ii) 1개 또는 2개의 포환 환으로 융합된 C₆ 또는 C₁₀ 아릴 환, 이의 비제한적 예는 비사이클로[4.2.0]옥타-1,3,5-트리에닐(C₈), 및 인다닐(C₉)을 포함한다.
- <47> 3) "헤테로사이클릭" 및/또는 "헤테로사이클"은 본원에서 "원소수가 3 내지 20인 하나 이상의 C₁-C₂₀ 환을 포함하는 단위로서, 하나 이상의 환에서 하나 이상의 원소가 질소(N), 산소(O), 황(S), 또는 N, O, 및 S의 혼합물로부터 선택된 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자를 포함하는 환이 방향족 환은 아님을 추가의 특징으로 하는 단위"로 정의된다. 이하, 다음과 같은 카테고리의 단위들을 포함하는 "치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₂₀ 헤테로사이클릭 환"의 비제한적 예를 제시한다:
- <48> i) 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 단일환을 갖는 헤테로사이클릭 단위, 이의 비제한적 예는 디아지리닐(C₁), 아지리디닐(C₂), 우르아졸릴(C₂), 아제티디닐(C₃), 피라졸리디닐(C₃), 이미다졸리디닐(C₃), 옥사졸리디닐(C₃), 이속사졸리닐(C₃), 이속사졸릴(C₃), 티아졸리디닐(C₃), 이소티아졸릴(C₃), 이소티아졸리닐(C₃), 옥사티아졸리디노닐(C₃), 옥사졸리디노닐(C₃), 하이단토이닐(C₃), 테트라하이드로푸라닐(C₄), 피롤리디닐(C₄), 1-메틸피롤리디닐(C₄), 모르폴리닐(C₄), 4-메틸모르폴리닐(C₄), 피페라지닐(C₄), 1-메틸피페라지닐(C₄), 1-아세틸피페라지닐(C₄), 1-메탄설폰닐-피페라지닐(C₄), 피페리디닐(C₅), 1-메틸피페리디닐(C₅), 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐(C₅), 디하이드로피라닐(C₅), 테트라하이드로피라닐(C₅), 피페리딘-2-온일(발레로락탐)(C₅), 2,3,4,5-테트라하

이드로-1H-아제피닐(C₆), 2,3-디하이드로-1H-인돌(C₈), 및 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린(C₉)을 포함한다.

<49>

ii) 2개 이상의 환을 갖고 이들 중의 하나가 헤테로사이클릭 환인 헤테로사이클릭 단위, 이의 비제한적 예는 헥사하이드로-1H-피롤리진(C₇), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-벤조[d]이미다졸(C₇), 8-아자비사이클로[3.2.1]옥틸(C₇), 3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인돌(C₈), 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(C₉), 및 데카하이드로-1H-사이클로옥타[b]피롤(C₁₀)을 포함한다.

<50>

4) "헤테로아릴"은 본원에서 "원소수가 5 내지 20인 하나 이상의 C₁-C₂₀ 환을 포함하는 단위로서, 하나 이상의 환에서 하나 이상의 원소가 질소(N), 산소(O), 황(S), 또는 N, O, 및 S의 혼합물로부터 선택된 헤테로원자이고, 상기 헤테로원자를 포함하는 환들 중의 하나 이상이 방향족 환임을 추가의 특징으로 하는 단위"로 정의된다. 이하, 다음과 같은 카테고리의 단위들을 포함하는 "치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₂₀ 헤테로아릴 환"의 비제한적 예를 제시한다:

<51>

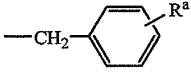
i) 단일 환을 함유하는 헤테로아릴 환, 이의 비제한적 예는 1,2,3,4-테트라졸(C₁), [1,2,3]트리아졸(C₂), [1,2,4]트리아졸(C₂), 트리아지닐(C₃), 티아졸(C₃), 1H-이미다졸(C₃), 옥사졸(C₃), 푸라닐(C₄), 티오펜(C₄), 피리미디닐(C₄), 2-페닐피리미디닐(C₄), 피리디닐(C₅), 3-메틸피리디닐(C₅), 및 4-디메틸아미노피리디닐(C₅)을 포함한다.

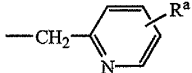
<52>

ii) 2개 이상의 융합 환을 함유하며 이들 중의 하나가 헤테로아릴 환인 헤테로아릴 환, 이의 비제한적 예는 7H-푸리닐(C₅), 9H-푸리닐(C₅), 6-아미노-9H-푸리닐(C₅), 5H-피롤로[3,2-d]피리미디닐(C₆), 7H-피롤로[2,3-d]피리미디닐(C₆), 피리도[2,3-d]피리미디닐(C₇), 2-페닐벤조[d]티아졸(C₇), 1H-인돌(C₈), 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌(C₈), 퀴놀살리닐(C₈-), 5-메틸퀴놀살리닐(C₈), 퀴나졸리닐(C₈), 퀴놀리닐(C₉), 8-하이드록시-퀴놀리닐(C₉), 및 이소퀴놀리닐(C₉)을 포함한다.

<53>

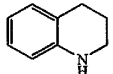
5) C₁-C₆ 알킬렌 단위에 의해 당해 분자의 또 다른 잔기, 단위 또는 코어에 연결된 C₁-C₆ 부착된 사이클릭 하이드로카빌 단위(C₃-C₁₀ 카보사이클릭 단위, C₆ 또는 C₁₀ 아릴 단위, C₁-C₁₀ 헤테로사이클릭 단위 또는 C₁-C₁₀

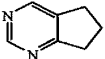
헤테로아릴 단위). 부착된 사이클릭 하이드로카빌 단위의 비제한적인 예는 화학식  의 벤질 C₁-(C₆)(여기서, R^a는 임의로 수소를 대체하는 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기이다)을 포함한다. 추가 예는 기타 아릴 단위를 포함하며, 특히 (2-하이드록시페닐)헥실 C₆-(C₆); 나프탈렌-2-일메틸 C₁-(C₁₀), 4-플루오로벤질 C₁-(C₆), 2-(3-하이드록시-페닐)에틸 C₂-(C₆); 및 치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 알킬렌카보사이클릭 단위, 예를 들면, 사이클로프로필메틸 C₁-(C₃), 사이클로펜틸에틸 C₂-(C₅), 사이클로헥실메틸 C₁-(C₆)를 포함한다. 이러한 카테고리 내에는 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬렌-헤테로아릴 단위, 예를 들면, 화학

식  의 2-피롤(C₁-(C₆) 단위(여기서, R^a는 위에서 정의한 바와 같다)가 포함된다. 또한, C₁-C₁₂ 부착된 사이클릭 하이드로카빌 단위는 C₁-C₁₀ 알킬렌헤테로사이클릭 단위 및 알킬렌-헤테로아릴 단위를 포함하며, 이의 비제한적 예는 아지리디닐메틸 C₁-(C₂) 및 옥사졸-2-일메틸 C₁-(C₃)을 포함한다.

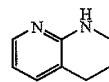
<54>

본 발명의 목적상, 단일 헤테로원자를 포함하는 스피로사이클릭 환, 비사이클릭 환 등 뿐만 아니라 융합된 환 단위는, 헤테로원자를 함유하는 환에 상응하는 사이클릭 부류에 속하는 것으로 간주될 것이다. 예를 들면, 화

학식  의 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린은 본 발명의 목적상 헤테로사이클릭 단위로 간주된다. 화학

식  의 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타피리미딘은 본 발명의 목적상 헤테로아릴 단위로 간주된다.

융합된 환 단위가 포화 환 및 아릴 환 둘 다에 헤테로원자를 함유하는 경우, 상기 아릴 환은 환이 할당된 카테



고리의 유형을 지배하고 결정할 것이다. 예를 들면, 화학식 C1CCc2ccccc2N1의 1,2,3,4-테트라하이드로-[1,8]나프티리딘은 본 발명의 목적상 헤테로아릴 단위로 간주된다.

<55> "치환된"은 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. "치환된"은 본원에서 "본원에서 하기 정의된 바와 같은 하나의 치환기 또는 몇개의 치환기로 대체되는 하나 이상의 수소 원자를 갖는 비환식 또는 사이클릭 하이드로카빌 잔기"로 정의된다. 수소 원자들이 치환되는 경우 상기 단위들에서 하이드로카빌 잔기의 수소 원자 1개, 2개 또는 3개가 일시에 대체될 수 있다. 또한, 이들 치환기는 2개의 인접한 탄소상에 2개의 수소 원자를 대체시켜 상기 치환기, 새로운 잔기 또는 단위를 형성할 수 있다. 예를 들면, 단일 수소 원자 대체를 필요로 하는 치환된 단위는 할로젠, 하이드록실 등을 포함한다. 2개의 수소 원자 대체는 카보닐, 옥시미노 등을 포함한다. 인접한 탄소 원자들로부터 2개의 수소 원자 대체는 에폭시 등을 포함한다. 3개의 수소 대체는 시아노 등을 포함한다. "치환된"은 본원 명세서 전반에 걸쳐 하이드로카빌 잔기, 특히 방향족 환, 알킬 쇠가 치환기에 의해 대체되는 하나 이상의 수소 원자들을 가질 수 있음을 나타내는 데 사용된다. 잔기가 "치환된"으로 기술되는 경우, 임의 개수의 수소 원자들이 대체될 수 있다. 예를 들면, 4-하이드록시페닐은 "치환된 방향족 카보사이클릭 환"이고, (N,N-디메틸-5-아미노)옥타닐은 "치환된 C₈ 알킬 단위"이며, 3-구아니디노프로필은 "치환된 C₃ 알킬 단위"이고, 2-카복시피리디닐은 "치환된 헤테로아릴 단위"이다.

<56> 이후 R⁵ 단위로 후술되는, 사이클릭 또는 어사이클릭 하이드로카빌 단위의 수소 원자를 적합하게 치환시킬 수 있는 단위의 카테고리화 예들의 비제한적 예가 후술되며, 본원에 후술된 비제한적인 예에서, R¹²는 수소, C₁-C₁₀ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C₂-C₁₀ 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, C₂-C₁₀ 직쇄 또는 분지쇄 알키닐, 및 C₆ 또는 C₁₀ 아릴이다.

<57> 본 발명에 따르는 R⁵ 단위는 R⁵ 자체를 포함하는 치환기, 또는 R⁵가 하기의 연결 단위 (i) 내지 (xix)에 의해 코어 페닐 단위에 결합된 R⁶ 단위를 포함하는 경우의 치환기를 포함할 수 있다:

<58> i) -NHCOR¹²; 예를 들면, -NHCOCH₃, -NHCOCH₂CH₃, -NHCOC₆H₅;

<59> ii) -COR¹²; 예를 들면, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;

<60> iii) -CO₂R¹²; 예를 들면, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;

<61> iv) -OCOR¹²; 예를 들면, -OCOCH₃, -OCOCH₂CH₃, -OCOCH₂CH₂CH₃;

<62> v) -C(=NH)NH₂;

<63> vi) -NHC(=NH)NH₂;

<64> vii) -N(R¹²)₂; 예를 들면, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);

<65> viii) -NHC₆H₅;

<66> ix) C₁-C₄ 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬; 예를 들면, 메틸, 에틸;

<67> x) -CON(R¹²)₂; 예를 들면, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;

<68> xi) -CONHNH₂;

<69> xii) -NHCN;

<70> xiii) -CN;

<71> xiv) 할로젠; 예를 들면, -F, -Cl, -Br 및 -I;

<72> xv) $-\text{NHN}(\text{R}^{12})_2$; 예를 들면, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHCH}_3$, $-\text{NHN}(\text{CH}_3)_2$;

<73> xvi) $-\text{OR}^{12}$; 예를 들면, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

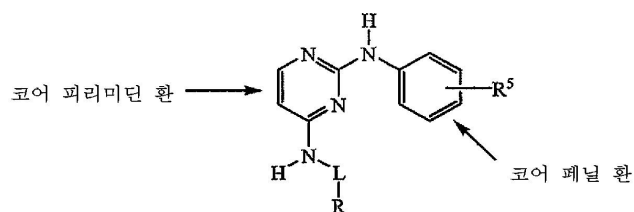
<74> xvii) $-\text{NO}_2$;

<75> xviii) $-\text{CH}_m\text{X}_{3-m}$ (여기서, X는 할로젠이고, m은 0 내지 2이다), 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$ 또는 $-\text{CBr}_3$; 및

<76> xix) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$; 예를 들면, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{SO}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$.

<77> 본 발명의 목적상, "화합물" 및 "동족체"는 모든 에난티오머 형태, 부분입체이성체 형태, 염 등을 포함하는 본원에 기술된 물질의 신규한 조성물을 동일하게 잘 나타내며, "화합물" 및 "동족체"는 본원 명세서 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다.

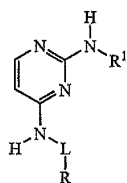
<78> 본 발명의 화합물은 코어 피리미딘 환과 코어 페닐 환을 포함하는 화학식



의 코어 골격(여기서, R^5 는, 하나 이상(1 내지 5개)의, 임의로 존재하며, 독립적으로 선택되고, 앞서 개략적으로 기술되고 이후 카테고리, 양태, 항목, 실시예 및 표에서 기술되는 바와 같이 수소를 대체하는 치환기이다)을 갖는, 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭알킬렌)-아미노피리미딘이다.

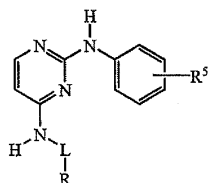
<79> 본 발명의 주제를 특정하게 지시하는 것과 관련하여, 코어 페닐 환을 함유하는 단위 R^1 은 본원 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 화학식 i, 화학식 ii 또는 화학식 iii으로 동일하게 잘 나타낼 수 있다.

<80> 화학식 i



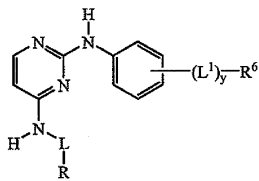
<81>

<82> 화학식 ii



<83>

<84> 화학식 iii



<85>

<86> 위의 화학식 i 내지 iii에서,

<87> R, R¹, R⁵, R⁶, L¹ 및 y는 이후 본원에서 추가로 기술된다.

<88> R 단위는 원소수가 3 내지 7인 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클릭 단위이다.

<89> R 단위의 제1 카테고리의 연결 그룹 L이 질소 원자에 결합된 헤테로사이클릭 단위에 관한 것이며, 상기 단위는

화학식 (여기서, R² 및 R³은 함께 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성한다)을 갖는다.

<90> R 단위의 제1 카테고리의 제1 양태는 C₃, C₄ 및 C₅ 치환되지 않은 헤테로사이클에 관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 피롤리딘-1-일, 피롤린-1-일, 이미다졸리딘-1-일, 이미다졸린-1-일, 피라졸리딘-1-일, 피라졸린-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일 및 모르폴린-4-일로부터 선택된 단위들을 포함한다.

<91> R 단위의 제1 카테고리의 제2 양태는 C₃, C₄ 및 C₅ 치환된 헤테로사이클이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 5,5-디-메틸-이미다졸린-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-아세틸피페라진-1-일, 및 4-메탄-설폰닐-피페라진-1-일로부터 선택된 단위들을 포함한다.

<92> R 단위의 제2 카테고리의 연결그룹 L이 탄소원자에 결합된 헤테로사이클릭 단위이며, 상기 단위의 제1 양태는

화학식 또는 (여기서, R² 및 R³은 함께 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성하고, R¹⁰은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)을 갖는다.

<93> R 단위의 제2 카테고리의 제1 양태의 한 항목은 C₃, C₄ 및 C₅ 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클이고, 이의 비제한적 예는 피롤리딘-2-일, N-메틸-피롤리딘-2-일, N-메틸-피롤리딘-2-온-5-일, 피롤린-2-일, 이미다졸리딘-2-일, 이미다졸린-2-일, 피라졸리딘-2-일, 피라졸린-2-일, 피페리딘-2-일, N-메틸피페리딘-2-일, 모르폴린-3-일 및 N-메틸모르폴린-3-일로부터 선택된 단위들을 포함한다.

<94> R 단위의 제2 카테고리의 제1 양태의 추가 항목은 상기 R 단위 내에 키랄성 중심을 갖는 C₃, C₄ 및 C₅ 치환되거나

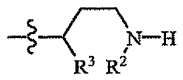
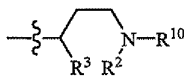
나 치환되지 않은 헤테로사이클이고, 여기서 특정 에난티오머는, 예를 들면, 화학식 또는 을 갖는 2개의 에난티오머성 R 단위 중의 하나가 선택된다.

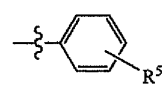
<95> R 단위의 제2 카테고리의 제2 양태는 연결그룹 L이 탄소원자에 결합된 헤테로사이클릭 단위이며, 상기 단위는

화학식 또는 (여기서, R² 및 R³은 함께 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성하고, R¹⁰은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)을 갖는다. 이러한 양태의 비제한적 예는 피롤리딘-3-일, N-메틸-피롤리딘-3-일, 피페리딘-3-일, N-메틸피페리딘-3-일, 모르폴린-

2-일 및 N-메틸모르폴린-2-일을 포함한다.

<96> R 단위의 제2 카테고리의 제3 양태는 연결그룹 L이 탄소원자에 결합된 헤테로사이클릭 단위이며, 상기 단위는

화학식  또는  (여기서, R² 및 R³은 함께 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 원소수 3 내지 7의 헤테로사이클을 형성하고, R¹⁰은 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필 또는 페닐이다)을 갖는다. 이러한 양태의 비제한적 예는 피페리딘-4-일, N-메틸피페리딘-4-일 및 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일을 포함한다.

<97> R¹은 화학식  의 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고,

<98> R⁵는 수소이거나, 수소를 대체하는 하나 이상의 독립적으로 선택된 치환기이고, R⁵는 화학식 -(L¹)_y-R⁶이고,

<99> y는 L¹이 부재하는 경우 0이고, L¹이 존재하는 경우 1이고,

<100> R⁶은 하기 (i) 내지 (vii)로부터 선택된 단위이다:

<101> i) 수소,

<102> ii) 할로젠,

<103> iii) 니트로,

<104> iv) 하이드록시,

<105> v) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 (C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노,

<106> vi) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬,

<107> vii) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시,

<108> viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐,

<109> ix) 치환되거나 치환되지 않은 C₂-C₅ 헤테로사이클릭,

<110> x) 치환되거나 치환되지 않은 C₃-C₉ 헤테로아릴,

<111> xi) 시아노 또는

<112> xii) CH_mX_{3-m}(여기서, X는 할로젠이고, m은 0 내지 2이다).

<113> R¹의 제1 카테고리는, L¹이 부재하고(지수 y가 0이다) R⁵가 수소를 대체하는 하나 이상의 치환기를 포함하는 치환된 페닐에 관한 것이며, 상기 치환체들은 각각 하기 (ii) 내지 (vii)로부터 독립적으로 선택된다:

<114> ii) 할로젠, -F, -Cl, -Br 및 -I,

<115> iii) 니트로, -NO₂,

<116> iv) 하이드록시, -OH,

<117> v) 아미노 또는 일치환되거나 이치환된 (C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노, 특히 -NH₂, -NH(CH₃) 및 -N(CH₃)₂,

<118> vi) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및

<119> vii) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시.

<120> R¹의 제1 카테고리의 제1 양태는 그룹 (ii) 내지 (vii)로부터 선택된 하나 이상의 단위에 의해 치환된 단위에

관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로-4-메틸페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐, 3-메톡시페닐, 3-메틸페닐, 3-에틸페닐 및 3-이소프로필페닐을 포함한다.

<121> R^1 의 제1 카테고리의 제2 양태는 하나 이상의 할로젠 원자, 예를 들면, -F, -Cl, -Br 및 -I에 의해 치환된 단위에 관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,5-디플루오로페닐, 2,6-디플루오로페닐, 2,3,4-트리플루오로페닐, 2,3,5-트리플루오로페닐, 2,3,6-트리플루오로페닐, 2,4,5-트리플루오로페닐, 2,4,6-트리플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,3,4-트리클로로페닐, 2,3,5-트리클로로페닐, 2,3,6-트리클로로페닐, 2,4,5-트리-클로로페닐 및 2,4,6-트리클로로페닐을 포함한다.

<122> R^1 의 제1 카테고리의 제3 양태는 하나 이상의 C_1 - C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예를 들면, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소-프로필(C_3), n-부틸(C_4), 2급-부틸(C_4), 이소-부틸(C_4), 및 3급-부틸(C_4)에 의해 치환된 단위에 관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 2-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,5-디메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 2,3,4-트리메틸페닐, 2,3,5-트리메틸페닐, 2,3,6-트리메틸페닐, 2,4,5-트리-메틸페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 2-에틸페닐, 4-에틸페닐, 2,3-디에틸페닐, 2,4-디에틸페닐, 2,5-디에틸페닐, 2,6-디에틸페닐, 3,4-디에틸페닐, 2,3,4-트리에틸페닐, 2,3,5-트리에틸페닐, 2,3,6-트리에틸페닐, 2,4,5-트리에틸페닐 및 2,4,6-트리에틸페닐을 포함한다.

<123> R^1 의 제1 카테고리의 제4 양태는 하나 이상의 C_1 - C_4 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 예를 들면, 메톡시(C_1), 에톡시(C_2), n-프로폭시(C_3), 이소-프로폭시(C_3), n-부톡시(C_4), 2급-부톡시(C_4), 이소-부톡시(C_4), 및 3급-부톡시(C_4)에 의해 치환된 단위에 관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 2,3-디메톡시페닐, 2,4-디메톡시페닐, 2,5-디메톡시페닐, 2,6-디-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 2,3,5-트리메톡시페닐, 2,3,6-트리메톡시페닐, 2,4,5-트리메톡시페닐 및 2,4,6-트리메톡시페닐을 포함한다.

<124> R^1 의 제1 카테고리의 제5 양태는 하나 이상의 하이드록시 단위에 의해 치환된 단위에 관한 것이다. 이러한 양태의 비제한적 예는 2-하이드록시-페닐, 3-하이드록시페닐, 4-하이드록시페닐, 2,3-디하이드록시페닐, 2,4-디하이드록시페닐, 2,5-디하이드록시페닐, 2,6-디하이드록시페닐, 3,4-디하이드록시페닐, 2,3,4-트리하이드록시페닐, 2,3,5-트리하이드록시페닐, 2,3,6-트리하이드록시페닐, 2,4,5-트리하이드록시페닐 및 2,4,6-트리하이드록시페닐을 포함한다.

<125> R^1 의 제1 카테고리의 다른 양태는 본원에 특정하게 예시되지 않은 치환기 부류 (ii) 내지 (vii)를 포함하는 R^5 치환기의 조합을 포함한다.

<126> R^1 의 제2 카테고리는 치환된 코어 페닐 단위에 관한 것이며, 여기서, 지수 y는 0 또는 1이고, R^5 는 수소를 대체하는 하나 이상의 치환기를 포함하고, 상기 각각의 치환체는 하기 (viii) 또는 (ix)를 포함하는 단위들로부터 독립적으로 선택된다:

<127> viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는

<128> ix) 치환되거나 치환되지 않은 C_3 - C_9 헤테로아릴 단위.

<129> 치환되거나 치환되지 않은 페닐 단위는, 연결 단위 L^1 에 의해 코어 페닐 단위에 연결된 경우 R^1 의 제2 카테고리에 존재한다.

<130> R^1 의 제2 카테고리의 코어 C_3 - C_9 헤테로아릴 환은 트리아지닐(C_3), 티아조일(C_3), 1H-이미다조일(C_3), 푸라닐(C_4), 티오펜(C_4), 피리미디닐(C_4), 2-페닐피리미디닐(C_4), 피리디닐(C_5), 3-메틸피리디닐(C_5), 4-디메틸아미노-피리디닐(C_5), 7H-푸리닐(C_5), 9H-푸리닐(C_5), 6-아미노-9H-푸리닐(C_5), 5H-피롤로[3,2-d]피리미디닐(C_6), 7H-피롤로[2,3-d]피리미디닐(C_6), 피리도[2,3-d]피리미디닐(C_7), 2-페닐벤조[d]티아졸릴(C_7), 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인돌릴(C_8), 퀴놀살리닐(C_8), 5-메틸퀴놀살리닐(C_8), 퀴나졸리닐(C_8), 6,7-디하이드로-5H-[1]피리딘(C_8), 퀴놀리닐(C_9), 8-하이드록시-퀴놀리닐(C_9) 및 이소퀴놀리닐(C_9)과 같은, 치환된 환과 치환되지 않은 환의

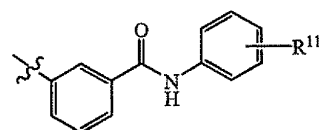
하기 비제한적 예를 포함한다.

- <131> R^1 의 제2 카테고리의 제1 양태는 연결 단위 L^1 이 부재하는 단위(지수 y 는 0이다)에 관한 것이며, 이의 비제한적 예는 2-(피리미딘-2-일)페닐, 2-(피리미딘-3-일)페닐, 2-(피리미딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-2-일)페닐, 3-(피리미딘-3-일)페닐, 3-(피리미딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-4-일)페닐, 2-(피리딘-2-일)페닐, 2-(피리딘-3-일)페닐, 2-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐 및 4-(피리딘-4-일)페닐로부터 선택된 단위들을 포함한다.
- <132> R^1 의 제2 카테고리의 제2 양태는 L^1 이 화학식 $-[CH_2]_j-$ 의 단위(여기서, 지수 j 는 1 또는 2이다)인 단위에 관한 것이고, 이의 비제한적 예는 2-[(피리미딘-2-일)페닐]메틸, 2-[(피리미딘-3-일)페닐]메틸, 2-[(피리미딘-4-일)페닐]메틸, 3-[(피리미딘-2-일)페닐]메틸, 3-[(피리미딘-3-일)페닐]메틸, 3-[(피리미딘-4-일)페닐]메틸, 4-[(피리미딘-2-일)페닐]메틸, 4-[(피리미딘-3-일)페닐]메틸, 4-[(피리미딘-4-일)페닐]메틸, 2-[(피리딘-2-일)페닐]메틸, 2-[(피리딘-3-일)페닐]메틸, 2-[(피리딘-4-일)페닐]메틸, 3-[(피리딘-2-일)페닐]메틸, 3-[(피리딘-3-일)페닐]메틸, 3-[(피리딘-4-일)페닐]메틸, 4-[(피리딘-2-일)페닐]메틸, 4-[(피리딘-3-일)페닐]메틸 및 4-[(피리딘-4-일)페닐]메틸로부터 선택된 단위들을 포함한다.
- <133> R^1 의 제2 카테고리의 제3 양태는 L^1 이 화학식 $-O[CH_2]_k-$ 의 단위(여기서, 지수 k 는 1 또는 2이다)인 단위에 관한 것이며, 이의 비제한적 예는 2-(피리미딘-2-일)페닐, 2-(피리미딘-3-일)페닐, 2-(피리미딘-4-일)페닐, 3-(피리미딘-2-일)페닐, 3-(피리미딘-3-일)페닐, 3-(피리미딘-4-일)페닐, 4-(피리미딘-2-일)페닐, 4-(피리미딘-3-일)페닐, 4-(피리미딘-4-일)페닐, 2-(피리딘-2-일)페닐, 2-(피리딘-3-일)페닐, 2-(피리딘-4-일)페닐, 3-(피리딘-2-일)페닐, 3-(피리딘-3-일)페닐, 3-(피리딘-4-일)페닐, 4-(피리딘-2-일)페닐, 4-(피리딘-3-일)페닐 및 4-(피리딘-4-일)페닐로부터 선택된 R^5 단위를 포함한다.
- <134> R^1 단위의 제2 카테고리의 제4 양태는 L^1 이 화학식 $-SO_2NH-$ 의 단위이고 R^5 가 하기 (i) 내지 (iv)로부터 선택된 단위인 단위에 관한 것이다:
- <135> i) 수소,
- <136> ii) C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- <137> iii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 및
- <138> iv) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴.
- <139> R^1 단위의 제2 카테고리의 제4 양태의 제1 항목은 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택된 R^5 단위를 포함한다:
- <140> i) 수소 또는
- <141> ii) C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬.
- <142> 이러한 항목에 포함되는 R^1 단위의 비제한적 예는 벤젠-설포아미드, N-메틸-벤젠설포아미드, N-에틸-벤젠설포아미드, N-(n-프로필)-벤젠설포아미드, N-(이소-프로필)-벤젠설포아미드, N-(n-부틸)-벤젠설포아미드, N-(2급-부틸)-벤젠설포아미드, N-(이소-부틸)-벤젠-설포아미드, 및 N-(3급-부틸)-벤젠설포아미드를 포함한다.
- <143> R^1 단위의 제2 카테고리의 제4 양태의 제2 항목은 하기 (iii) 또는 (iv)로부터 선택된 R^5 단위를 포함한다:
- <144> iii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는
- <145> iv) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴.
- <146> 이러한 항목에 포함되는 R^1 단위의 비제한적 예는 N-페닐-벤젠-설포아미드, N-(피리미딘-2-일)-벤젠설포아미드, N-(피리미딘-4-일)-벤젠설포아미드, N-(피리미딘-5-일)-벤젠설포아미드, N-(피리딘-2-일)-벤젠설포아미드, N-(피리딘-3-일)-벤젠설포아미드 및 N-(피리딘-4-일)-벤젠설포아미드를 포함한다.

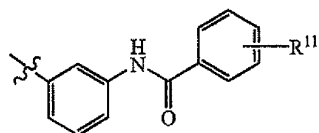
<147> R^1 단위의 제2 카테고리의 제5 양태는 L^1 이 화학식 $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9C(O)[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$ 또는 $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jC(O)NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$ 의 단위(여기서, R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이고, 지수 j 및 k 는 각각 독립적으로 0 내지 3이다)인 단위에 관한 것이다.

<148> R^1 단위의 제2 카테고리의 제5 양태의 제1 항목은, R^6 단위가 i) $-NH(CO)-$, ii) $-NH(CO)CH_2-$ 및 iii) $-C(O)NH-$ 를 갖는 단위들로부터 선택된 L^1 단위에 의해 페닐 환에 연결되고, R^6 이 viii) 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 x) 치환되거나 치환되지 않은 C_3-C_9 헤테로아릴로부터 선택된 단위들을 포함하는 R^1 단위에 관한 것이다.

<149> R^1 단위의 제2 카테고리의 제5 양태의 제1 항목의 비제한적 예는, 화학식 $-C(O)NH-$ 또는 $-NH(CO)-$ 을 갖는 아마이드 결합 연결 단위로 연결된 치환되거나 치환되지 않은 페닐 단위를 포함한다. 코어 페닐 환의 3-위치에서 치



환된, 아마이드 결합 연결된 치환되거나 치환되지 않은 페닐 단위인 R^5 단위의 예는



또는 (여기서, R^{11} 은 상기 정의되고 예시된 바와 같이 수소를 대체한 하나 이상의 R^{12} 치환기이다)가 있다.

<150> R^1 의 제3 카테고리는 L^1 이 부재하고(지수 y 는 0이다) R^5 가 수소를 대체한 하나 이상의 치환기를 포함하는 치환된 페닐 단위에 관한 것이며, 상기 치환기는 각각 viii) 치환되거나 치환되지 않은 C_2-C_5 헤테로사이클릭 단위를 포함하는 단위들로부터 독립적으로 선택된다.

<151> R^1 의 제3 카테고리의 코어 C_2-C_5 헤테로사이클릭 환은, 아지리디닐(C_2), [1,2,3]트리아졸릴(C_2), [1,2,4]트리아졸릴(C_2), 우르아졸릴(C_2), 옥사졸릴(C_3), 아제티디닐(C_3), 피라졸리디닐(C_3), 이미다졸리디닐(C_3), 옥사졸리디닐(C_3), 이속사졸리디닐(C_3), 옥사졸릴(C_3) 이속사졸릴(C_3), 티아졸리디닐(C_3), 티아졸릴(C_3), 이미다졸리디노닐(C_3), 이소티아졸릴(C_3), 이소티아졸리디닐(C_3), 옥사티아졸리디노닐(C_3), 옥사졸리디노닐(C_3), 하이단토이닐(C_3), 테트라하이드로푸라닐(C_4), 피롤리디닐(C_4), 테트라하이드로티오펜(C_4), 모르폴리닐(C_4), 피페라지닐(C_4), 피페리디닐(C_4), 디하이드로피라닐(C_5), 테트라하이드로피라닐(C_5), 및 피페리딘-2-온일(발레로락탐)(C_5)과 같은 치환되지 않은 환들을 포함한다. 그러나, 본원에 기술된 C_2-C_5 헤테로사이클릭 환은 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택된 하나 이상의 단위로 치환될 수 있다:

<152> i) C_1-C_4 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예를 들면, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), 2급-부틸(C_4), 이소-부틸(C_4), 및 3급-부틸(C_4); 또는

<153> ii) 아미노 $-NH_2$, 또는 $[C_1-C_4$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬]로 일치환되거나 이치환된 아미노, 예를 들면, $-NH_2$; $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$; $-NH(CH_2CH_3)$; $-N(CH_2CH_3)_2$; $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$; $-NH(CH_2CH_2CH_3)$; $-N[CH(CH_3)_2]_2$; $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$; $-NH[CH(CH_3)_2]$; $-N(CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$; $-N(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$; $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$; $-N[C(CH_3)_3]_2$; $-N(CH_3)[CH(CH_3)_2]$; $-N(CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$; $-NH[C(CH_3)_3]$; $-NH(CH_2CH_2CH_2CH_3)$; $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$; $-NH[CH_2CH(CH_3)_2]$; $-N[CH_2CH(CH_3)_2]_2$; $-NH[CH(CH_3)CH_2CH_3]$; $-N[CH(CH_3)CH_2CH_3]_2$; $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[CH_2CH(CH_3)_2]$; $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[C(CH_3)_3]$; 및 $-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)CH_2CH_3]$.

<154> L 은 화학식 $-[C(R^{4a}R^{4b})]_n-$ 의 연결 단위이고, 여기서, R^{4a} 및 R^{4b} 단위는 각각 독립적으로 i) 수소 또는 ii) C_1-C_4 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 알킬, 예를 들면, 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 이소-프로필(C_3), 사이클로프

로필(C₃), n-부틸(C₄), 이소-부틸(C₄), 2급-부틸(C₄) 및 3급-부틸(C₄)로부터 선택되고, 지수 n은 1 내지 4이다. 지수 n은 L 연결 단위를 포함하는 단위의 수이며, 예를 들면, 화학식 -CH₂-(메틸렌)을 갖는 연결 단위는 지수 n이 1이다. 화학식 -CH₂CH₂-(에틸렌)을 갖는 연결 단위 또는 화학식 -CH(CH₃)CH₂-(1-메틸에틸렌)을 갖는 연결 단위는 지수 n이 2이다.

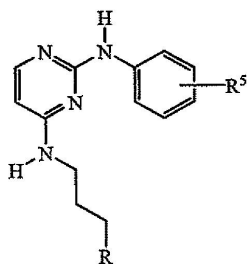
<155> L 단위의 제1 카테고리의 하기 (i) 내지 (iv)로부터 선택된 치환되지 않은 알킬렌 단위에 관한 것이다:

<156> i) -CH₂- 메틸렌,

<157> ii) -CH₂CH₂- 에틸렌,

<158> iii) -CH₂CH₂CH₂- 프로필렌 및

<159> iv) -CH₂CH₂CH₂CH₂- 부틸렌.



<160> L 단위의 제1 카테고리의 제1 양태는 화학식  로 예시되는 바와 같이, -CH₂CH₂CH₂-, 프로필렌인 연결 그룹을 포함한다.

<161> L 단위의 제1 카테고리의 제2 양태는 -CH₂CH₂-, 에틸렌인 연결 그룹을 포함한다.

<162> L 단위의 제2 카테고리의 하기 (i) 내지 (v)로부터 선택된 알킬 치환된 알킬렌 단위에 관한 것이다:

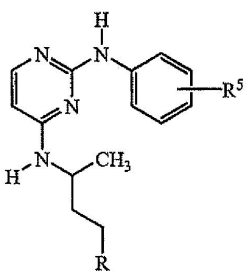
<163> i) -CH(CH₃)CH₂-, 1-메틸에틸렌,

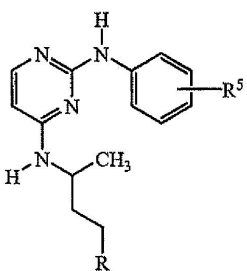
<164> ii) -CH₂CH(CH₃)-, 2-메틸에틸렌,

<165> iii) -CH(CH₃)CH₂CH₂-, 1-메틸프로필렌,

<166> iv) -CH₂CH(CH₃)CH₂-, 2-메틸프로필렌 및

<167> v) -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, 2,2-디메틸프로필렌.



<168> L 단위의 제2 카테고리의 제1 양태는 화학식  (여기서, 당해 화학식은 상기 연결 단위의 R 및 S 에난티오머를 둘 다 포함한다)로 예시되는 바와 같이, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, 1-메틸프로필렌인 연결 그룹을 포함한다.

<169> L¹은, 존재하는 경우, R⁵ 단위에 화학식 -(L¹)_y-R⁶(여기서, L¹이 존재하는 경우, y는 1이다)를 제공하는 연결 단위이다.

<170> L¹은 하기 (i) 내지 (vii)로부터 선택된 연결 단위이다:

<171> i) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_j-$,

<172> ii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jO[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$,

<173> iii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9SO_2[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$,

<174> iv) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$,

<175> v) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jNR^9C(O)[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$,

<176> vi) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jC(O)NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$ 또는

<177> vii) $-[C(R^{7a}R^{7b})]_jSO_2NR^9[C(R^{8a}R^{8b})]_k-$.

<178> 여기서, R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이고, 지수 j 및 k 는 각각 독립적으로 0 내지 3이고, 지수 y 는 0 또는 1이다.

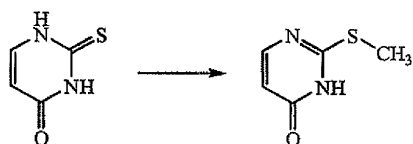
<179> L^1 의 각종 카테고리, 양태, 항목 및 예는 R^1 의 정의에서와 후술되는 실시예 및 표에서 찾아 볼 수 있다.

<180> 합성 과정

<181> 본 발명의 화합물은 다음 일반적인 과정에 의해 제조될 수 있으며, 제형자들은 필요에 따라 반응 조건을 조절할 수 있고, 당업자들은 재실험 없이도 수행할 수 있을 것이다.

<182> 단계 1: 중간체 2-(메틸티오)피리미딘-4(3H)-온의 제조

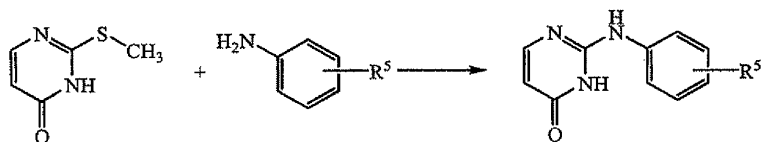
<183> 상기 화합물은 본 발명에 포함되는 각각의 동족체의 제조에 사용될 수 있다. 이의 일반적인 과정은 다음과 같다.



<184>

<185> 실온에서 H_2O (75mL) 중의 수산화나트륨 용액(8g, 200mmol)의 용액에 티오우리딘(14.2g, 100mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한다. THF(10mL) 중의 메틸 요오다이드(6.86mL, 110mmol)를 서서히 적가하고, 형성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 빙초산으로 pH 5로 산성화시키면 백색 고체가 형성된다. 이 시점에서, 상기 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 약 2시간 동안 정치시킨 후, 최종 생성물을 백색 고체로서 분리시키고, 이를 여과에 의해 수집할 수 있다. 처음으로 수집한 결정은 전형적으로 수율이 60%를 초과하는 바람직한 생성물을 제공한다. 1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 2.45(s, 3H), 6.07(d, J=6.6Hz, 1H), 7.85(d, J=6.6Hz, 1H).

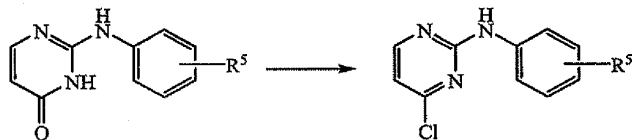
<186> 단계 2: 2-아닐리노 중간체의 형성



<187>

<188> 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온: 디글림(60mL) 중의 2-(메틸-티오)피리미딘-4(3H)-온(14.2g, 100mmol)에 선택된 치환되거나 치환되지 않은 아닐린(200mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물은 가열 환류시키고, 약 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키면 통상 고체로서 형성되는 생성물을 용매(펜탄, 헥산 또는 이소펜탄)로 세척한다. 그러나, 필요한 경우, 결정화를 유도하기 위해 상기 반응 혼합물에 용매를 첨가할 수 있다.

<189> 단계 3. 4-클로로-2-아닐리노 중간체의 형성



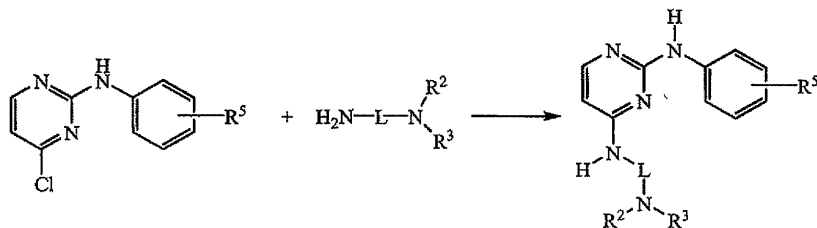
<190>

<191> 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)-4-클로로-피리미딘: 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온(5.02g, 22.6mmol) 및 N,N-디메틸-아닐린(450mL)에 옥시염화인(450mL)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 15분 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키며, 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 1M NaOH(수성)를 사용하여 pH 7로 중화시킨다. 상기 유기층을 EtOAc(3×250mL)로 추출한다. 상기 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(헥산 중의 5% EtOAc) 상에서 간편하게 정제하여 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

<192> 또는, 상기 4-클로로-2-아닐리노 중간체는 다음 방식으로 합성될 수 있다.

<193> 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)-4-클로로-피리미딘: 톨루엔(30mL) 중의 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온(3.00g, 13.5mmol)에 N,N-디메틸-아닐린(3.57mL, 28.4mmol) 및 옥시염화인(1.24mL, 13.5mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 15분 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키며, 1M NaOH(수성)를 사용하여 pH 7로 중화시킨다. 상기 유기층을 EtOAc(3×250mL)로 추출한다. 상기 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(헥산 중의 5% EtOAc) 상에서 간편하게 정제하여 목적하는 화합물을 수득할 수 있다.

<194> 단계 4. 본 발명의 최종 화합물(동족체)의 형성



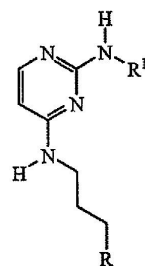
<195>

<196> THF(500mL) 중의 단계(2)에서 형성된 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온(100mmol)에 디이소프로필에틸아민(200mmol)을 첨가한 다음, 목적하는 디아민(200mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 18 시간 동안 가열 환류시킨다. 상기 반응을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 형성된 잔사를 물로 희석하고 용매로 추출한다. 합한 유기 층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 결정화하거나 실리카 상에서 정제하여 최종 화합물을 수득할 수 있다.

<197> 본원에서 반응식 I 내지 IV는 본 발명의 각종 카테고리에 포함되는 화합물의 제조방법을 예시하는 예를 제공한다.

<198> 본 발명의 동족체(화합물)는 본원에 명백하게 예시되지 않은 동족체의 제조에 대한 합리적인 합성 전략을 적용하는 데 있어서 제형자를 돕기 위해 몇 가지 카테고리로 나열된다. 카테고리로 나열한 것이 본원에 기술된 물질의 임의의 구성에 대해 효율의 증감을 암시하지는 않는다.

<199> 동족체 카테고리



<200> 본 발명의 제1 카테고리를 포함하는 화합물들은 화학식 (여기서, 연결 그룹 L은 프로필렌(-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) 단위이고, R 단위는 환의 질소 원자에 의해 코어 골격에 부착된 헤테로사이클릭 단위이다)의 2,4-디아미노피리미딘이다.

- <201> 제1 카테고리의 제1 양태는, (i) 내지 (vi)로부터 선택된 하나 이상의 R^5 단위에 의해 치환된 페닐 단위인 R^1 단위를 포함하며, 표 1에 추가로 예시된다:
- <202> i) 할로젠, -F, -Cl, -Br 및 -I;
- <203> ii) 니트로, $-\text{NO}_2$;
- <204> iii) 하이드록시, -OH;
- <205> iv) 아미노, 또는 일치환되거나 이치환된 ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬)아미노; 특히, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 및 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- <206> v) 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬,
- <207> vi) 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시.

표 1

번호	R	R ¹
1	피롤리딘-1-일	3-클로로페닐
2	피롤린-1-일	3-클로로페닐
3	이미다졸리딘-1-일	3-클로로페닐
4	이미다졸린-1-일	3-클로로페닐
5	피라졸리딘-1-일	3-클로로페닐
6	피라졸린-1-일	3-클로로페닐
7	피페리딘-1-일	3-클로로페닐
8	피페라진-1-일	3-클로로페닐
9	4-메틸피페라진-1-일	3-클로로페닐
10	모르폴린-4-일	3-클로로페닐
11	피롤리딘-1-일	4-클로로페닐
12	피롤린-1-일	4-클로로페닐
13	이미다졸리딘-1-일	4-클로로페닐
14	이미다졸린-1-일	4-클로로페닐
15	피라졸리딘-1-일	4-클로로페닐
16	피라졸린-1-일	4-클로로페닐
17	피페리딘-1-일	4-클로로페닐
18	피페라진-1-일	4-클로로페닐
19	4-메틸피페라진-1-일	4-클로로페닐
20	모르폴린-4-일	4-클로로페닐
21	피롤리딘-1-일	3,4-디클로로페닐
22	피롤린-1-일	3,4-디클로로페닐
23	이미다졸리딘-1-일	3,4-디클로로페닐
24	이미다졸린-1-일	3,4-디클로로페닐
25	피라졸리딘-1-일	3,4-디클로로페닐
26	피라졸린-1-일	3,4-디클로로페닐
27	피페리딘-1-일	3,4-디클로로페닐
28	피페라진-1-일	3,4-디클로로페닐
29	4-메틸피페라진-1-일	3,4-디클로로페닐
30	모르폴린-4-일	3,4-디클로로페닐
31	피롤리딘-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
32	피롤린-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
33	이미다졸리딘-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
34	이미다졸린-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
35	피라졸리딘-1-일	3-클로로-4-메틸페닐

36	피라졸린-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
37	피페리딘-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
38	피페라진-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
39	4-메틸피페라진-1-일	3-클로로-4-메틸페닐
40	모르폴린-4-일	3-클로로-4-메틸페닐
41	피롤리딘-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
42	피롤린-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
43	이미다졸리딘-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
44	이미다졸린-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
45	피라졸리딘-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
46	피라졸린-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
47	피페리딘-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
48	피페라진-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
49	4-메틸피페라진-1-일	3-클로로-4-플루오로페닐
50	모르폴린-4-일	3-클로로-4-플루오로페닐
51	피롤리딘-1-일	3,4-디플루오로페닐
52	피롤린-1-일	3,4-디플루오로페닐
53	이미다졸리딘-1-일	3,4-디플루오로페닐
54	이미다졸린-1-일	3,4-디플루오로페닐
55	피라졸리딘-1-일	3,4-디플루오로페닐
56	피라졸린-1-일	3,4-디플루오로페닐
57	피페리딘-1-일	3,4-디플루오로페닐
58	피페라진-1-일	3,4-디플루오로페닐
59	4-메틸피페라진-1-일	3,4-디플루오로페닐
60	모르폴린-4-일	3,4-디플루오로페닐
61	피롤리딘-1-일	3- CF ₃ -페닐
62	피롤린-1-일	3- CF ₃ -페닐
63	이미다졸리딘-1-일	3- CF ₃ -페닐
64	이미다졸린-1-일	3- CF ₃ -페닐
65	피라졸리딘-1-일	3- CF ₃ -페닐
66	피라졸린-1-일	3- CF ₃ -페닐
67	피페리딘-1-일	3- CF ₃ -페닐
68	피페라진-1-일	3- CF ₃ -페닐
69	4-메틸피페라진-1-일	3- CF ₃ -페닐
70	모르폴린-4-일	3- CF ₃ -페닐
71	피롤리딘-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐

72	피롤린-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
73	이미다졸리딘-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
74	이미다졸린-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
75	피라졸리딘-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
76	피라졸린-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
77	피페리딘-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
78	피페라진-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
79	4-메틸피페라진-1-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
80	모르폴린-4-일	3-CF ₃ -4-Cl-페닐
81	피롤리딘-1-일	3-메틸페닐
82	피롤린-1-일	3-메틸페닐
83	이미다졸리딘-1-일	3-메틸페닐
84	이미다졸린-1-일	3-메틸페닐
85	피라졸리딘-1-일	3-메틸페닐
86	피라졸린-1-일	3-메틸페닐
87	피페리딘-1-일	3-메틸페닐
88	피페라진-1-일	3-메틸페닐
89	4-메틸피페라진-1-일	3-메틸페닐
90	모르폴린-4-일	3-메틸페닐
91	피롤리딘-1-일	3-메톡시페닐
92	피롤린-1-일	3-메톡시페닐
93	이미다졸리딘-1-일	3-메톡시페닐
94	이미다졸린-1-일	3-메톡시페닐
95	피라졸리딘-1-일	3-메톡시페닐
96	피라졸린-1-일	3-메톡시페닐
97	피페리딘-1-일	3-메톡시페닐
98	피페라진-1-일	3-메톡시페닐
99	4-메틸피페라진-1-일	3-메톡시페닐
100	모르폴린-4-일	3-메톡시페닐
101	피롤리딘-1-일	3-에틸페닐
102	피롤린-1-일	3-에틸페닐
103	이미다졸리딘-1-일	3-에틸페닐
104	이미다졸린-1-일	3-에틸페닐
105	피라졸리딘-1-일	3-에틸페닐
106	피라졸린-1-일	3-에틸페닐
107	피페리딘-1-일	3-에틸페닐

<210>

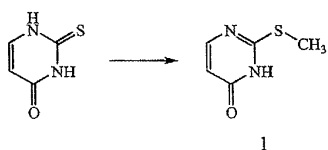
108	피페라진-1-일	3-에틸페닐
109	4-메틸피페라진-1-일	3-에틸페닐
110	모르폴린-4-일	3-에틸페닐
111	피롤리딘-1-일	3-이소프로필페닐
112	피롤린-1-일	3-이소프로필페닐
113	이미다졸리딘-1-일	3-이소프로필페닐
114	이미다졸린-1-일	3-이소프로필페닐
115	피라졸리딘-1-일	3-이소프로필페닐
116	피라졸린-1-일	3-이소프로필페닐
117	피페리딘-1-일	3-이소프로필페닐
118	피페라진-1-일	3-이소프로필페닐
119	4-메틸피페라진-1-일	3-이소프로필페닐
120	모르폴린-4-일	3-이소프로필페닐

<211>

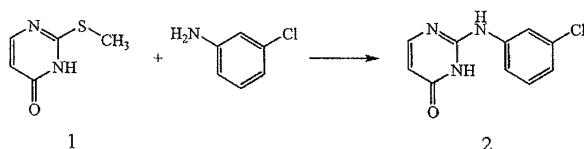
<212>

본 발명의 제1 카테고리를 포함하는 화합물들은 반응식 I에 개략적으로 나타난 과정에 의해 제조될 수 있다.

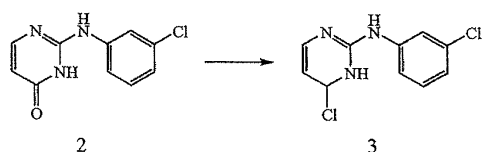
반응식 I



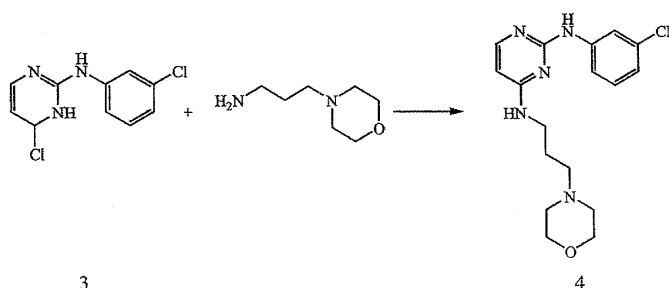
시약 및 조건 : (a) NaOH, THF, H₂O, MeI, 실온, 18 시간.



시약 및 조건 : (b) 디글림, 환류, 18 시간.



시약 및 조건 (c): POCl₃, N,N-디메틸아닐린, 환류, 15 분.



시약 및 조건 (d): DIPEA, THF, 80 °C, 24 시간.

실시예

실시예 1

N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(4)

2-(메틸티오)피리미딘-4(3H)-온(1)의 제조: H₂O(55mL) 중의 수산화나트륨(6.24g, 156.07mmol)의 용액에 티오우 리딘(10g, 78.03mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 실온에서 교반한다. THF(10mL) 중의 메틸 요오다이드(5.45mL, 87.40mmol)를 서서히 적가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합 물을 빙초산으로 pH 5로 산성화시켜 백색 고체를 형성시킨다. 상기 혼합물을 0℃(빙욕)에서 2시간 동안 정치시 키고 여과하여 목적하는 화합물 7.4g(67% 수율)을 백색 고체로서 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 2.45(s, 3H), 6.07(d, J= 6.6Hz, 1H), 7.85(d, J=6.6Hz, 1H).

2-(3-클로로페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온(2)의 제조: 디글림(20mL) 중의 2-(메틸-티오)피리미딘-4(3H)-온 (1)(4.88g, 34.37mmol)에 3-클로로아닐린(4.3mL, 68.74mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 가열 환류시키고 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켜 고체를 형성한다. 상기 고체를 헥산으로 세척하여 목적하는 화합물 5.0g(66% 수율)을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 5.91(d, J=5.7Hz, 2H), 7.05(d, J=7.5Hz, 1H), 7.11(br s, 1H), 7.32(t, J=7.8, 15.9Hz, 1H), 7.45(d, J=7.8Hz, 1H), 7.86(d, J=4.5Hz, 1H), 7.94(s, 1H).

4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(3)의 제조: 톨루엔(30ml) 중의 2-(치환되거나 치환되지 않은 페닐아 미노)피리미딘-4(3H)-온(3.00g, 13.5mmol)에 N,N-디메틸-아닐린(3.57mL, 28.4mmol) 및 옥시염화인(1.24mL,

13.5mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 15분 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키며, 1M NaOH(수성)로 pH 7로 중화시킨다. 상기 유기층을 EtOAc(3×250mL)로 추출한다. 상기 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(헥산 중의 5% EtOAc) 상에서 정제하여 2.0g(61% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 7.06-7.04(m, 2H), 7.34(t, J=8.1, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.93(m, 1H), 8.50(d, J=5.1Hz, 1H), 10.26(s, 1H).

<219> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(4)의 제조: THF(4mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(3)(0.2g, 0.84mmol)에 디이소프로필에틸아민(0.29mL, 1.67mmol)을 첨가한 다음, 3-모르폴리노-프로필아민(0.245mL, 1.67mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 6시간 동안 가열 환류시킨다. 또 다른 2당량의 3-모르폴리노프로필아민(0.245mL, 1.67mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 가열 환류시키고, 18시간 동안 교반한다. 상기 생성된 혼합물을 18시간 동안 가열 환류시킨다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 5mL 물로 희석시키고, EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 상기 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 5mL 물로 희석시키고 EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 상기 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(0.7% Et₃N를 갖는 CH₂Cl₂ 중의 6% MeOH) 상에서 정제하여 0.120g(41% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.68-1.75(m, 2H), 2.34-2.40(m, 6H), 3.30-3.35(m, 2H), 3.55-3.58(m, 4H), 5.97(d, J=5.7Hz, 1H), 6.88(d, J=7.2Hz, 1H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.59(d, J= 7.2Hz, 1H), 7.80(br s, 1H), 8.13(br s, 1H), 9.19(br s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 348(M+1).

<220> 이하, 본 발명의 제1 카테고리의 제1 양태를 포함하는 화합물의 비제한적 예가 기술되며, 이의 특성화는 제형자가 본원에 특정하게 예시되지 않은 화합물의 화학식을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 또는, 이들 화합물은 반응식 II에서 이후 기술하는 합성 경로 또는 방법에 의해서도 합성될 수 있다.

<221> N²-(3-플루오로페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.83(q, J=6.3Hz, 2H), 2.47-2.57(m, 6H), 3.47(bs, 2H), 3.78(t, J=4.8Hz, 1H), 5.88(d, J=6.0Hz, 1H), 6.68(tt, J=3.3, 1.0Hz, 1H), 7.12(d, J=8.1Hz, 1H), 7.20(t, J=6.3Hz, 1H), 7.70(bs, 1H), 7.81(dt, J=12.0, 2.4Hz, 1H), 7.96(d, J=5.4Hz, 1H); C₁₇H₂₂N₅O에 대한 HRMS 계산치, 332.1887 m/z(M+H)⁺; 관측치 332.1887 m/z.

<222> N²-(3-니트로페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. 수율 96mg(66%) ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.87(m, 2H), 2.54(m, 6H), 3.59(s, 2H), 3.77(t, J=4.5Hz, 4H), 5.94(d, J=6.0Hz, 1H), 6.37(m, 1H), 7.42(t, J=8.1Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.97(d, J=5.1Hz, 1H). C₁₇H₂₂N₆O₃에 대한 HRMS 계산치, 343.1882 m/z(M+H)⁺; 관측치 343.1895 m/z.

<223> N²-(3-브로모페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.84(m, 2H), 2.53(m, 6H), 3.49(bs, 2H), 3.78(t, J=4.8Hz, 4H), 5.88(d, J=6.0Hz, 1H), 6.318(bs, 1H), 7.13(m, 3H), 7.38(d, J=7.2Hz, 1H), 7.94(d, J=4.8Hz, 1H), 8.12(s, 1H). C₁₇H₂₂N₅OBr에 대한 HRMS 계산치, 392.1086 m/z(M+H)⁺; 관측치 392.1090 m/z.

<224> N²-(3-아미노페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.83(m, 2H), 2.52(m, 6H), 3.45(m, 2H), 3.71(bs, 2H), 3.79(t, J=4.5Hz, 4H), 5.83(d, J=6.0Hz, 1H), 6.12(bs, 1H), 6.35(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.94(m, 1H), 7.09(t, J=8.1Hz, 1H), 7.19(t, J=2.4Hz, 1H), 7.93(d, J=6.0Hz, 1H). C₁₇H₂₄N₆O에 대한 HRMS 계산치, 329.2090 m/z(M+H)⁺; 관측치 329.2085 m/z.

<225> {3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-메탄올: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.72(q, J=7.2Hz, 2H), 2.30-2.41(m, 6H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.58(t, J=4.5Hz, 4H), 4.45(d, J=4.8Hz, 2H), 5.10(t, J=5.7Hz, 1H), 5.92(d, J=5.7Hz, 1H), 6.83(d, J=7.5Hz, 1H), 7.16(t, J=7.8Hz, 2H), 7.62(d, J=7.2Hz, 1H),

7.80(bs, 2H), 8.90(s, 1H); $C_{18}H_{25}N_5O_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 344.2087 m/z(M+H)⁺; 관측치 344.2084 m/z.

<226> N^2 -(3-페녹시페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.62(m, 2H), 2.31(m, 6H), 2.52(s, 2H), 3.56(m, 4H), 5.92(d, J=5.7Hz, 1H), 6.51(d, J=8.1Hz, 1H), 6.99(d, J=8.1Hz, 2H), 7.10(t, J=8.1Hz, 1H), 7.21(m, 2H), 7.37(m, 2H), 7.80(m, 1H), 9.10(bs, 1H). $C_{23}H_{27}N_5O_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 406.2243 m/z(M+H)⁺; 관측치 406.2252 m/z.

<227> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.65-1.74(m, 2H), 2.14(s, 3H), 2.30-2.38(m, 10H), 3.32-3.34(m, 2H), 5.97(d, J=5.7Hz, 1H), 6.88(d, J=7.8Hz, 1H), 7.2(t, J=8.1Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.69(d, J=8.1Hz, 1H), 7.80(br s, 1H), 8.12(br s, 1H), 9.19(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 361(M+1).

<228> N^2 -(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. 수율 118 mg(46%) 1H NMR(CDC13, 300MHz): δ 1.89(m, 6H), 2.64(m, 4H), 2.70(t, J=6.6Hz, 2H), 3.49(m, 2H), 5.15(s, 2H), 5.84(d, J=5.7Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 7.25(m, 1H), 7.41(m, 3H), 7.49(m, 2H), 7.90(m, 2H). $C_{24}H_{28}N_5OCl$ 에 대한 HRMS 계산치, 438.2061 m/z(M+H)⁺; 관측치 438.2077 m/z.

<229> N^2 -(3-니트로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.87(m, 2H), 2.01(m, 4H), 3.00(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.55(m, 4H), 6.29(d, J=6.6Hz, 1H), 7.68(t, J=8.4Hz, 1H), 7.86(d, J=7.2Hz, 1H), 7.968(m, 2H), 8.98(s, 1H). $C_{17}H_{22}N_6O_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 343.1882 m/z(M+H)⁺; 관측치 343.1895 m/z.

<230> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.71(m, 6H), 2.50(m, 6H), 3.37(m, 3H), 5.98(d, J=5.7Hz, 1H), 6.90(d, J=9.0Hz, 1H), 7.22(t, J=8.1Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.61(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 9.2(s, 1H). $C_{17}H_{22}N_5Cl$ 에 대한 HRMS 계산치, 332.1642 m/z(M+H)⁺; 관측치 332.1655 m/z.

<231> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.78-2.06(m, 6H), 2.35(s, 3H), 2.85-3.00(m, 2H), 3.10-3.18(m, 2H), 3.40-3.55(m, 4H), 6.27(d, J=7.5Hz, 1H), 7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 7.32(t, J=7.5Hz, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.84(d, J=7.2Hz, 1H), 9.34(bs, 1H), 10.59(s, 1H), 10.77(bs, 1H); $C_{18}H_{27}N_5Cl$ 에 대한 HRMS 계산치, 312.2188 m/z(M+H)⁺; 관측치 312.2191 m/z.

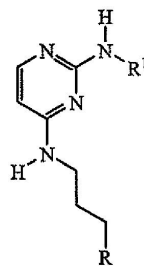
<232> N^2 -[3-메톡시페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.80-2.10(m, 6H), 2.87-3.02(m, 2H), 3.10-3.20(m, 2H), 3.40-3.55(m, 4H), 3.79(s, 3H), 6.27(d, J=7.2Hz, 1H), 6.76(d, J=8.1Hz, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 2H), 7.85(d, J=7.2Hz, 1H), 9.29(bs, 1H), 10.60(s, 1H), 10.78(bs, 1H); $C_{18}H_{25}N_5O$ 에 대한 HRMS 계산치, 328.2137 m/z(M+H)⁺; 관측치 328.2149 m/z.

<233> N^2 -[3-트리플루오로메틸-페닐]- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민 1H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.77-2.04(m, 6H), 2.83-3.00(m, 2H), 3.03-3.20(m, 2H), 3.31-3.70(m, 4H), 6.32(d, J=6.3Hz, 1H), 7.50(d, J=7.2Hz, 1H), 7.65(t, J=6.6Hz, 1H), 7.8(d, J=7.0Hz, 1H), 7.89(d, J=7.0Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 9.40(bs, 1H), 10.73(bs, 1H), 11.00(s, 1H); $C_{18}H_{24}N_5F_3Cl$ 에 대한 HRMS 계산치, 366.1906 m/z(M+H)⁺; 관측치 366.1906 m/z.

<234> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[3-(1-메틸피페리딘-4-일)-메틸]-피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드. 1H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 1.53-1.58(m, 2H), 2.04-2.09(m, 3H), 2.87(s, 3H), 2.98-3.05(m, 2H), 3.46-3.59(m, 4H), 6.31(d, 1H, J=7.2 Hz), 7.27-7.48(m, 3H), 7.25(d, 1H, J=7.2 Hz), 7.83(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 332(M+1).

- <235> N^2 -(3-이소프로필페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ (ppm) 1.20(d, J=2.1Hz, 3H), 1.22(d, J=2.1Hz, 3H), 1.69-1.77(m, 2H), 2.34-2.37(m, 6H), 2.78-2.85(m, 1H), 3.34(m, 2H), 3.55-3.58(m, 4H), 5.91(d, J=6.0Hz, 1H), 6.75(d, J=7.8Hz, 1H), 7.09-7.15(m, 2H), 7.53(bs, 1H), 7.77(bs, 2H), 8.84(s, 1H). $C_{20}H_{29}N_5O$ 에 대한 HRMS 계산치, 356.2450, m/z(M+H)⁺; 관측치 356.2463 m/z.
- <236> N^2 -(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 2.12-2.22(m, 2H), 3.13-3.27(m, 4H), 3.49(d, J=12.3Hz, 2H), 3.65(t, J=6.3Hz, 2H), 3.83(t, J=12.3Hz, 2H), 4.07(d, J=12.3Hz, 2H), 6.43(d, J=7.2Hz, 1H), 7.83(d, J=7.2Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.32(s, 2H); $C_{19}H_{21}F_6N_5O$ 에 대한 HRMS 계산치, 450.1729 m/z(M+H)⁺; 관측치 450.1743 m/z.
- <237> N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)- N^2 -(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피리미딘-2,4-디아민: MS(ESI, 양이온) m/z: 398(M+1).
- <238> N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)- N^2 -[3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-페닐]-피리미딘-2,4-디아민: MS(ESI, 양이온) m/z: 430(M+1).
- <239> 본 발명의 제1 카테고리의 제1 양태에 포함되는 추가의 화합물들은 전부 예시된 것은 아니지만 하기 화합물들을 포함한다:
- <240> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <241> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <242> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <243> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <244> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <245> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <246> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <247> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <248> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <249> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <250> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <251> N^2 -(3-플루오로페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <252> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <253> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <254> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <255> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <256> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

- <257> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <258> N^2 -(3-메틸페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <259> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <260> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <261> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <262> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <263> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <264> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <265> N^2 -(3-메톡시페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <266> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <267> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <268> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <269> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <270> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <271> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민; 및
- <272> N^2 -(3-트리플루오로메틸페닐)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민.



- <273> 본 발명의 제1 카테고리의 제2 양태를 포함하는 화합물들은 화학식 (여기서, R^1 페닐 단위는 치환되거나 치환되지 않은 C_3 - C_9 헤테로아릴 단위(x)로부터 선택된 하나 이상의 R^5 단위에 의해 치환된다)의 2,4-디아미노피리미딘을 포함하며, 표 2에 추가로 예시된다.

표 2

번호	R	R ¹
121	피롤리딘-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
122	피롤린-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
123	이미다졸리딘-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
124	이미다졸린-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
125	피라졸리딘-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
126	피라졸린-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
127	피페리딘-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
128	피페라진-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
129	4-메틸피페라진-1-일	2-(피리딘-2-일)페닐
130	모르폴린-4-일	2-(피리딘-2-일)페닐
131	피롤리딘-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
132	피롤린-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
133	이미다졸리딘-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
134	이미다졸린-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
135	피라졸리딘-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
136	피라졸린-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
137	피페리딘-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
138	피페라진-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
139	4-메틸피페라진-1-일	2-(피리딘-3-일)페닐
140	모르폴린-4-일	2-(피리딘-4-일)페닐
141	피롤리딘-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
142	피롤린-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
143	이미다졸리딘-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
144	이미다졸린-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
145	피라졸리딘-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
146	피라졸린-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
147	피페리딘-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
148	피페라진-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
149	4-메틸피페라진-1-일	2-(피리딘-4-일)페닐
150	모르폴린-4-일	2-(피리딘-4-일)페닐
151	피롤리딘-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
152	피롤린-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
153	이미다졸리딘-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
154	이미다졸린-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐

<274>

155	피라졸리딘-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
156	피라졸린-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
157	피페리딘-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
158	피페라진-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
159	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리딘-2-일)페닐
160	모르폴린-4-일	3-(피리딘-2-일)페닐
161	피롤리딘-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
162	피롤린-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
163	이미다졸리딘-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
164	이미다졸린-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
165	피라졸리딘-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
166	피라졸린-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
167	피페리딘-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
168	피페라진-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
169	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리딘-3-일)페닐
170	모르폴린-4-일	3-(피리딘-4-일)페닐
171	피롤리딘-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
172	피롤린-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
173	이미다졸리딘-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
174	이미다졸린-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
175	피라졸리딘-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
176	피라졸린-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
177	피페리딘-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
178	피페라진-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
179	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리딘-4-일)페닐
180	모르폴린-4-일	3-(피리딘-4-일)페닐
181	피롤리딘-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
182	피롤린-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
183	이미다졸리딘-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
184	이미다졸린-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
185	피라졸리딘-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
186	피라졸린-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
187	피페리딘-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
188	피페라진-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐
189	4-메틸피페라진-1-일	4-(피리딘-2-일)페닐

190	모르폴린-4-일	4-(피리딘-2-일)페닐
191	피롤리딘-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
192	피롤린-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
193	이미다졸리딘-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
194	이미다졸린-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
195	피라졸리딘-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
196	피라졸린-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
197	피페리딘-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
198	피페라진-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
199	4-메틸피페라진-1-일	4-(피리딘-3-일)페닐
200	모르폴린-4-일	4-(피리딘-4-일)페닐
201	피롤리딘-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
202	피롤린-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
203	이미다졸리딘-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
204	이미다졸린-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
205	피라졸리딘-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
206	피라졸린-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
207	피페리딘-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
208	피페라진-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
209	4-메틸피페라진-1-일	4-(피리딘-4-일)페닐
210	모르폴린-4-일	4-(피리딘-4-일)페닐
211	피롤리딘-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
212	피롤린-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
213	이미다졸리딘-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
214	이미다졸린-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
215	피라졸리딘-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
216	피라졸린-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
217	피페리딘-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
218	피페라진-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
219	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
220	모르폴린-4-일	3-(피리미딘-2-일)페닐
221	피롤리딘-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
222	피롤린-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
223	이미다졸리딘-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
224	이미다졸린-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐

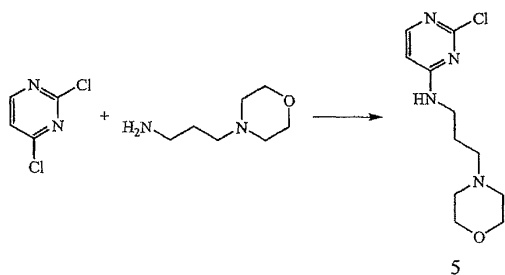
225	피라졸리딘-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
226	피라졸린-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
227	피페리딘-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
228	피페라진-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
229	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리미딘-3-일)페닐
230	모르폴린-4-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
231	피롤리딘-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
232	피롤린-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
233	이미다졸리딘-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
234	이미다졸린-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
235	피라졸리딘-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
236	피라졸린-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
237	피페리딘-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
238	피페라진-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
239	4-메틸피페라진-1-일	3-(피리미딘-4-일)페닐
240	모르폴린-4-일	3-(피리미딘-4-일)페닐

<277>

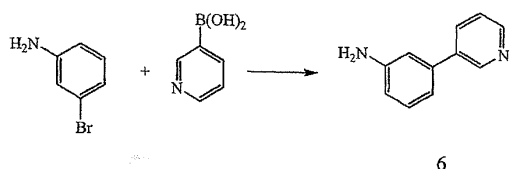
<278>

본 발명의 제1 카테고리의 제2 양태를 포함하는 화합물은 반응식 II 및 실시예 2에 개략적으로 나타낸 과정에 의해 제조할 수 있다.

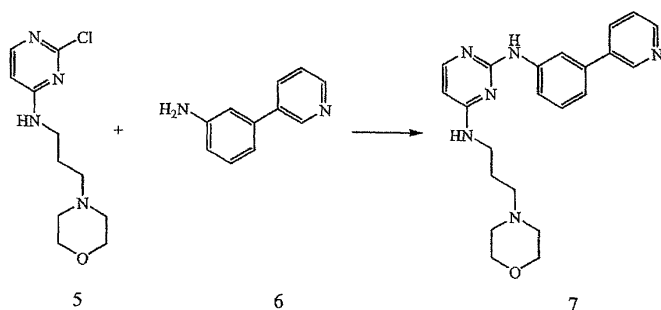
반응식 II



시약 및 조건 : (a) n-BuOH, H₂O, DIPEA; 실온, 18 시간.



시약 및 조건 (b): NaCO₃, Pd(PPh₃)₄, EtOH/톨루엔/H₂O; 80 °C, 18 시간.



시약 및 조건 (c): EtOH/H₂O, HCl; 80 °C, 18 시간.

<279>

<280>

실시예 2

<281>

N²-[3-(피리딘-3-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(7)

<282>

2-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)피리미딘-4-아민(5)의 제조: n-부탄올 및 물의 1:1 혼합물 50mL 중의 2,4-디클

로로피리미딘(5.0g, 33.5mmol) 및 디이소프로필에틸아민(5.85mL, 33.5mmol)에 3-모르폴리노프로판-1-아민(4.90mL, 33.5mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 이어서, 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고 30mL 물로 희석시키며 EtOAc(3×50mL)로 추출한다. 합한 유기층을 포화 NaHCO₃(2×20mL) 및 포화 NaCl(2×20mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시킨다. 수득된 잔사를 실리카(헥산 중의 25% EtOAc) 상에서 정제하여 4.5g(51% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다. ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ (ppm) 1.83(q, J=2.0Hz, 2H), 2.54(m, 6H), 3.53(bs, 2H), 3.79(t, J=4.7Hz, 4H), 6.24(d, J=5.67Hz, 1H), 6.92(bs, 1H), 7.99(bs, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 257(M+1).

<283> 3-(피리딘-3-일)벤젠아민(6)의 제조: 3-브로모아닐린(513.1mg, 2.983mmol)에, 에탄올/톨루엔(1:1, 20mL), 3-피리디닐보론산(397.3mg, 3.232mmol), 물 9mL 중의 탄산나트륨(1.85g, 17.45mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(504.3mg, 0.439mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 80℃로 가열하고 16시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고 10mL의 물로 희석하고 EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 상기 유기물을 합하여 10mL의 물 및 포화 수성 NaCl(2×10mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 갈색 오일을 수득한다. 상기 오일을 실리카(CH₂Cl₂ 중의 0-5% MeOH) 상에서 정제하여 345 mg(68% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. MS(ESI, 양이온) m/z: 171(M+1).

<284> N²-(3-(피리딘-3-일)-페닐)-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(7)의 제조: 3mL의 EtOH/물(1:1) 중의 2-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)피리미딘-4-아민(5)(105.7mg, 0.4117mmol)에 3-(피리딘-3-일)벤젠아민(84.0mg, 0.4941mmol) 및 농축 HCl 2방울을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 3일 동안 교반하면서 80℃로 가열한다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 생성물을 5mL의 수성 포화 중탄산나트륨으로 희석시키고 EtOAc(3×10mL)로 추출한다. 합한 유기물을 20mL 물 및 포화 수성 NaCl(2×10mL)로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시킨다. 수득된 잔사를 실리카(CH₂Cl₂ 중의 5-8% MeOH) 상에서 정제하여 61 mg(38% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.63-1.77(m, 2H), 2.20-2.40(m, 6H), 3.30-3.47(m, 2H), 3.54(t, J=4.2Hz, 4H), 5.96(d, J=5.4Hz, 1H), 7.12-7.28(m, 2H), 7.36(t, J=7.8Hz, 1H), 7.50(dd, J=4.8, 7.8Hz, 1H), 7.78(bs, 1H), 7.82(d, J=7.8Hz, 1H), 8.01(d, J=7.8Hz, 1H), 8.29(bs, 1H), 8.58(d, J=4.8Hz, 1H), 8.85(s, 1H), 9.10(s, 1H). C₂₂H₂₆N₆O에 대한 HRMS 계산치, 391.2246 m/z(M+H)⁺; 관측치 391.2242 m/z.

<285> 이하, 본 발명의 제1 카테고리의 제2 양태를 포함하는 화합물의 비제한적 예가 기술되며, 이의 특성화는 제형자가 본원에 특정하게 예시되지 않은 화합물의 화학식을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 또는, 이들 화합물은 반응식 I에서 전술한 합성 경로 또는 방법에 의해서도 합성될 수 있다.

<286> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.71-1.76(m, 2H), 2.25-2.34(m, 6H), 2.52(s, 2H), 3.51(m, 4H), 6.00(d, J=6.0Hz, 1H), 7.29(bs, 1H), 7.45(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.84(m, 1H), 8.06(d, J=8.1Hz, 1H), 8.15(d, J=7.5Hz, 1H), 8.86(bs, 1H), 9.28(s, 1H). C₂₄H₂₆N₆OS에 대한 HRMS 계산치, 447.1967 m/z(M+H)⁺; 관측치 447.1976 m/z.

<287> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: C₂₅H₂₈N₆O에 대한 HRMS 계산치, 429.2397 m/z(M+H)⁺; 관측치 429.2395 m/z.

<288> N²-[3-(1H-인돌-4-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: C₂₅H₂₉N₆O에 대한 HRMS 계산치, 429.2397 m/z(M+H)⁺; 관측치 429.2406 m/z.

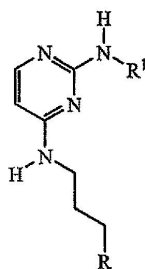
<289> N²-[3-(피리딘-4-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: C₂₂H₂₇N₆O에 대한 HRMS 계산치, 391.2246 m/z(M+H)⁺; 관측치 391.2255 m/z.

<290> N²-[3-(1H-인돌-6-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: C₂₅H₂₉N₆O에 대한 HRMS 계산치,

429.2403 m/z(M+H)⁺; 관측치 429.2412 m/z.

- <291> 본 발명의 제2 카테고리의 제2 양태에 포함되는 추가의 화합물들은 전부 예시된 것은 아니지만 하기 화합물들을 포함한다:
- <292> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <293> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <294> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <295> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <296> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <297> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <298> N²-[3-(피리딘-4-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <299> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <300> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <301> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <302> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <303> N²-[3-(피리딘-4-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <304> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <305> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <306> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <307> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <308> N²-[3-(피리딘-4-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <309> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <310> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <311> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <312> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <313> N²-[3-(피리딘-4-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <314> N²-[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <315> N²-[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <316> N²-[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <317> N²-[3-(피리딘-2-일)-페닐]-N⁴-(3-피라졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

- <318> N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <319> N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <320> N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <321> N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피라졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <322> N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <323> N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <324> N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <325> N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <326> N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <327> N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <328> N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <329> N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <330> N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <331> N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <332> N^2 -[3-(피리딘-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;
- <333> N^2 -[3-(피리딘-4-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;
- <334> N^2 -[3-(1H-인돌-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민;
- <335> N^2 -[3-(1H-인돌-3-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민; 및
- <336> N^2 -[3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐]- N^4 -[3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민.



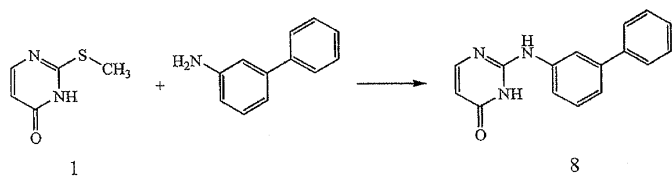
- <337> 본 발명의 제1 카테고리의 제3 양태는 화학식 (여기서, R^1 페닐 단위는 치환되거나 치환되지 않은 페닐(viii)로부터 선택된 하나 이상의 R^5 단위로 치환된다)의 2,4-디-아미노피리미딘이며, 표 3에 추가로 예시된다.

표 3

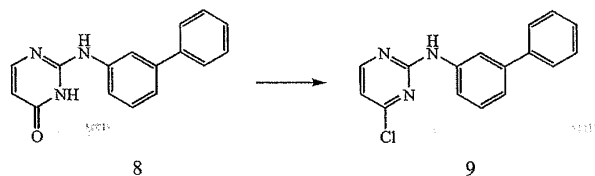
번호	R	R'
241	피롤리딘-1-일	비페닐-3-일
242	피롤린-1-일	비페닐-3-일
243	이미다졸리딘-1-일	비페닐-3-일
244	이미다졸린-1-일	비페닐-3-일
245	피라졸리딘-1-일	비페닐-3-일
246	피라졸린-1-일	비페닐-3-일
247	피페리딘-1-일	비페닐-3-일
248	피페라진-1-일	비페닐-3-일
249	4-메틸피페라진-1-일	비페닐-3-일
250	모르폴린-4-일	비페닐-3-일
251	피롤리딘-1-일	비페닐-4-일
252	피롤린-1-일	비페닐-4-일
253	이미다졸리딘-1-일	비페닐-4-일
254	이미다졸린-1-일	비페닐-4-일
255	피라졸리딘-1-일	비페닐-4-일
256	피라졸린-1-일	비페닐-4-일
257	피페리딘-1-일	비페닐-4-일
258	피페라진-1-일	비페닐-4-일
259	4-메틸피페라진-1-일	비페닐-4-일
260	모르폴린-4-일	비페닐-4-일
261	피롤리딘-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
262	피롤린-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
263	이미다졸리딘-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
264	이미다졸린-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
265	피라졸리딘-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
266	피라졸린-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
267	피페리딘-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
268	피페라진-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
269	4-메틸피페라진-1-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
270	모르폴린-4-일	4'-플루오로-비페닐-3-일
271	피롤리딘-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
272	피롤린-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
273	이미다졸리딘-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일

274	이미다졸린-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
275	피라졸리딘-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
276	피라졸린-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
277	피페리딘-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
278	피페라진-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
279	4-메틸피페라진-1-일	4'-클로로-비페닐-3-일
280	모르폴린-4-일	4'-클로로-비페닐-3-일

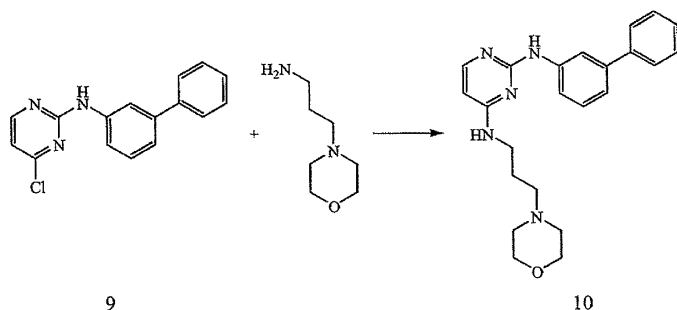
반응식 III



시약 및 조건 : (a) 디글림, 환류, 18 시간.



시약 및 조건 (b): POCl₃, *N,N*-디메틸아닐린, 환류, 15 분.



시약 및 조건 (c): DIPEA, THF, 환류, 18 시간.

<340>

<341> 실시예 3

<342> N²-비페닐-3-일-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(10)

<343> 2-(3-비페닐아미노)피리미딘-4(3H)-온(8)의 제조: 5mL의 디글림 중의 2-(메틸티오)-피리미딘-4(3H)-온(790mg, 5.5mmol)에 3-아미노-비페닐(1.91g, 11.2mmol)을 첨가한다. 상기 생성된 혼합물을 환류에서 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 헥산을 첨가하여 침전물을 수득하고, 이를 여과에 의해 수집하여 1.34g(92% 수율)의 목적하는 화합물을 수득하며, 이를 정제하지 않고 사용한다. MS(ESI, 양이온) m/z: 264(M+1).

<344> 4-클로로-N-(3-비페닐)피리미딘-2-아민(9)의 제조: 2-(3-비페닐-아미노)피리미딘-4(3H)-온(1.34g, 5.0mmol) 및 *N,N*-디메틸아닐린(1.5mL)에 10mL의 옥시염화인을 첨가한다. 생성된 혼합물을 환류에서 1시간 동안 가열하고 실온에서 냉각시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 1M NaOH(수성)로 중화시킨다. 상기 유기물을 t 분획의 EtOAc(2×50mL)로 추출한다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨 다음, 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(헥산 중의 5% EtOAc) 상에서 정제하여 780mg(54% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. MS(ESI, 양이온) m/z: 282(M+1).

<345> N²-비페닐-3-일-N⁴-(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민(10)의 제조: 5mL THF 중의 4-클로로-N-(3-비페닐)피리미딘-2-아민(301.0mg, 1.07mmol)에 탄산칼륨(396mg, 2.15mmol)을 첨가한 다음, 3-모르폴리노프로필-아민(0.3mL, 2.05mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 환류하에 96시간 동안 가열한다. 상기 반응을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 15mL의 물로 희석시키고 EtOAc(3×20mL)로 추출한다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시킨다. 수득된 조 생성물을 실리카(CH₂Cl₂ 중의 5% MeOH) 상에서 정제하여 362mg(87% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 1.69(m, 2H), 2.26-2.32(m, 6H), 3.38(m, 2H), 3.54(t, J=4.2Hz, 4H), 5.95(d, J=6.0Hz, 1H), 7.15(d, J=7.5Hz, 1H), 7.21(bs, 1H), 7.29-7.39(m, 2H), 7.47(t, J=8.1Hz, 2H), 7.62(d, J=8.1Hz, 2H), 7.73(bs,

1H), 7.81(d, J=6.0Hz, 1H), 8.23(bs, 1H), 9.05(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 390(M+1).

<346> 이하, 본 발명의 제1 카테고리의 제3 양태를 포함하는 화합물의 비제한적 예가 기술되며, 이의 특성화는 제형자가 본원에 특정하게 예시되지 않은 화합물의 화학식을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 또는, 이들 화합물은 반응식 II에서 전술한 합성 경로 또는 방법에 의해서도 합성될 수 있다.

<347> N^2 -(3'-니트로비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: 1H NMR(CDC1₃, 300MHz): δ 1.80-1.88(m, 2H), 2.52(t, J=4.5Hz, 4H), 2.55(t, J=6.3Hz, 2H), 3.56(bs, 2H), 3.76(t, J=4.5Hz, 4H), 5.90(d, J=6.0Hz, 1H), 7.28(d, J=7.8Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.44(t, J=7.8Hz, 1H), 7.47(bs, 1H), 7.58(bs, 1H), 7.64(t, J=7.5Hz, 1H), 7.93(d, J=6.0Hz, 1H), 7.97(d, J=7.5Hz, 1H), 8.15(bs, 1H), 8.23(d, J=7.5Hz, 1H), 8.52(bs, 1H); C₂₃H₂₆N₆O₃에 대한 HRMS 계산치, 435.2145 m/z(M+H)⁺; 관측치 435.2125 m/z.

<348> 본 발명의 제2 카테고리의 제3 양태에 포함되는 추가의 화합물들은 전부 예시된 것은 아니지만 하기 화합물들을 포함한다:

<349> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<350> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<351> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<352> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<353> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<354> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<355> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<356> N^2 -(3'-니트로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<357> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<358> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<359> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<360> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<361> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<362> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<363> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<364> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<365> N^2 -(3'-클로로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

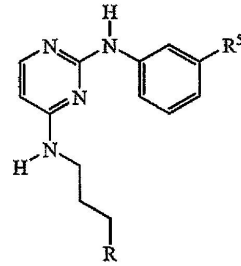
<366> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<367> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

<368> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

- <369> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <370> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <371> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <372> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <373> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <374> N^2 -(3'-플루오로-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <375> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <376> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <377> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <378> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <379> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <380> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <381> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <382> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <383> N^2 -(3'-메틸-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <384> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <385> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <386> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <387> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <388> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <389> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <390> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <391> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <392> N^2 -(3'-메톡시-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <393> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <394> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피롤린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <395> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <396> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-이미다졸린-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;

- <397> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <398> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민;
- <399> N^2 -[(-3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피페라진-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민];
- <400> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-피라졸리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민; 및
- <401> N^2 -(3'-디메틸아미노-비페닐-3-일)- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민.



- <402> 본 발명의 제2 카테고리를 포함하는 화합물들은 화학식 (여기서, R은 질소 원자에 의해 코어 골격에 부착된 헤테로사이클릭 단위이고, R^1 은 화학식 $-L^1-R^6$ 을 갖는 상이한 카테고리의 R^5 단위에 의해 치환된 페닐 단위이고, L^1 및 R^6 은 표 4에 추가로 정의되어 있다)의 2,4-디-아미노피리미딘을 포함한다.

표 4

번호	R	L ¹	R ⁶
281	피롤리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-H
282	피롤린-1-일	-SO ₂ NH-	-H
283	이미다졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-H
284	이미다졸린-1-일	-SO ₂ NH-	-H
285	피라졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-H
286	피라졸린-1-일	-SO ₂ NH-	-H
287	피페리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-H
288	피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	-H
289	4-메틸피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	-H
290	모르폴린-4-일	-SO ₂ NH-	-H
291	피롤리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
292	피롤린-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
293	이미다졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
294	이미다졸린-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
295	피라졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
296	피라졸린-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
297	피페리딘-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
298	피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
299	4-메틸피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
300	모르폴린-4-일	-SO ₂ NH-	-CH ₃
301	피롤리딘-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
302	피롤린-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
303	이미다졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
304	이미다졸린-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
305	피라졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
306	피라졸린-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
307	피페리딘-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
308	피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
309	4-메틸피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	페닐
310	모르폴린-4-일	-SO ₂ NH-	페닐
311	피롤리딘-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
312	피롤린-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
313	이미다졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
314	이미다졸린-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
315	피라졸리딘-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
316	피라졸린-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
317	피페리딘-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일

<403>

318	피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
319	4-메틸피페라진-1-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
320	모르폴린-4-일	-SO ₂ NH-	피리딘-3-일
321	피롤리딘-1-일	-NHC(O)-	페닐
322	피롤린-1-일	-NHC(O)-	페닐
323	이미다졸리딘-1-일	-NHC(O)-	페닐
324	이미다졸린-1-일	-NHC(O)-	페닐
325	피라졸리딘-1-일	-NHC(O)-	페닐
326	피라졸린-1-일	-NHC(O)-	페닐
327	피페리딘-1-일	-NHC(O)-	페닐
328	피페라진-1-일	-NHC(O)-	페닐
329	4-메틸피페라진-1-일	-NHC(O)-	페닐
330	모르폴린-4-일	-NHC(O)-	페닐
331	피롤리딘-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
332	피롤린-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
333	이미다졸리딘-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
334	이미다졸린-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
335	피라졸리딘-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
336	피라졸린-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
337	피페리딘-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
338	피페라진-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
339	4-메틸피페라진-1-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
340	모르폴린-4-일	-NHC(O)-	피리딘-3-일
341	피롤리딘-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
342	피롤린-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
343	이미다졸리딘-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
344	이미다졸린-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
345	피라졸리딘-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
346	피라졸린-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
347	피페리딘-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
348	피페라진-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
349	4-메틸피페라진-1-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
350	모르폴린-4-일	-C(O)NH-	피리딘-3-일
351	피롤리딘-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
352	피롤린-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
353	이미다졸리딘-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
354	이미다졸린-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
355	피라졸리딘-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
356	피라졸린-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일

<404>

357	피페리딘-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
358	피페라진-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
359	4-메틸피페라진-1-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일
360	모르폴린-4-일	-CH ₂ CH ₂ -	피리딘-3-일

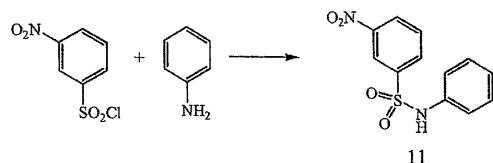
<405>

<406>

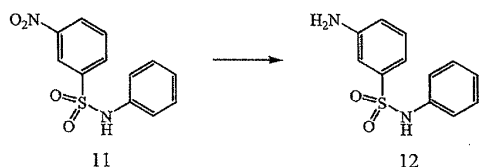
본 발명의 제2 카테고리를 포함하는 화합물은 반응식 4 및 실시예 4에 개략적으로 나타낸 과정에 의해 제조할 수 있다.

반응식 IV

벤젠 설포네이트 중간체 12의 형성

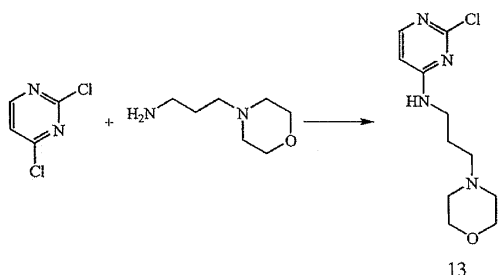


시약 및 조건 : (a) K_2CO_3 , THF, 50 °C 18 시간.

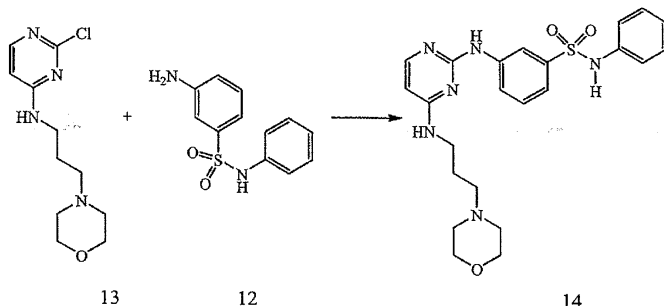


시약 및 조건 : (b) $SnCl_2$, THF, 135 °C 에서의 마이크로파, 15 분.

PKC- α 억제제의 제조



시약 및 조건 : (c) n-BuOH, H_2O , DIPEA, 실온, 18 시간.



시약 및 조건 : (d): EtOH/ H_2O (1:1), HCl, 70 °C 18 시간.

<407>

<408> 실시예 4

<409> N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤젠설포나미드(14)

<410> 중간체인 3-아미노-N-페닐벤젠설포나미드(12)는 아닐린 및 3-니트로벤젠-1-설포닐 클로라이드로부터 다음 단계들에 의해 편리하게 제조할 수 있다. 기타 설포나미드 중간체도 유사한 방식으로 제조할 수 있으며, 제형자들은 당업자들에게 익히 공지된 반응 조건들에 맞출 수 있다.

<411> 3-니트로-N-페닐벤젠설포나미드(11)의 제조: 3-니트로벤젠-1-설포닐 클로라이드(296.9mg, 1.340mmol)에 THF(20mL), 아닐린(134.8mg, 1.447mmol) 및 탄산칼륨(408.5mg, 2.955mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 50°C 에서 16시간 동안 가열한다. 후속적으로, 상기 혼합물을 냉각시키고 진공하에 농축시키고, 잔사를 10mL의 H_2O 로 처리하고 EtOAc(75mL)로 추출한다. 상기 유기층을 포화 수성 NaCl($2 \times 75mL$)로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(CH_2Cl_2) 상에서 정제하여 257mg(69% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. MS(ESI, 양이온) m/z: 279(M+1).

<412> 3-아미노-N-페닐벤젠설포나미드(12)의 제조: 4mL의 THF 중의 3-니트로-N-페닐벤젠설포나미드(255.5mg,

0.919mmol)에 SnCl_2 2수화물(1.015g, 4.486mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 75와트의 전력 및 135°C 에서 1분 동안과, 15와트 및 135°C 에서 14분 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 상기 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(20mL)로 희석시키며, 포화 수성 NaHCO_3 (10mL)로 세척하고, 약 12시간 동안 교반한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 EtOAc(75mL)로 추출한다. 상기 유기층을 H_2O (75mL) 및 포화 수성 NaCl ($2 \times 75\text{mL}$)로 세척하며, 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시켜 황색 잔사를 수득한다. 상기 잔사를 실리카(CH_2Cl_2 중의 0 내지 4%) 상에서 정제하여 178mg(78% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 5.57(s, 2H), 6.69(d, J=8.1Hz, 1H), 6.84(d, J=7.5Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 6.99(t, J=7.5Hz, 1H), 7.07(d, J=8.1Hz, 2H), 7.12(t, J=8.1Hz, 1H), 7.21(t, J=8.1Hz, 2H), 10.12(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 249(M+1).

<413> 2-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)피리미딘-4-아민(13)의 제조: n-BuOH- H_2O (1:1)의 1:1 혼합물 50mL 중의 2,4-디클로로피리미딘(5.0g, 33.5mmol) 및 디이소프로필에틸아민(5.85mL, 33.5mmol)에 3-모르폴리노프로판-1-아민(4.90mL, 33.5mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다. 이어서, 상기 혼합물을 진공하에 농축시키고 30mL H_2O 로 희석시킨 다음, EtOAc($3 \times 75\text{mL}$)로 추출한다. 합한 유기층을 포화 수성 NaHCO_3 ($2 \times 75\text{mL}$) 및 포화 수성 NaCl ($2 \times 75\text{mL}$)로 세척하고, 건조시킨다(MgSO_4). 상기 잔사를 실리카(2헥산 중의 5% EtOAc) 상에서 정제하여 4.5g(53% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.81(m, 2H), 2.43-2.62(m, 6H), 3.30(m, 2H), 3.79-3.94(m, 4H), 6.23(d, J=5.4Hz, 1H), 6.92(bs, 1H), 7.99(bs, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 257(M+1).

<414> N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤젠설포아미드(14)의 제조: 30mL의 EtOH- H_2O (1:1) 중의 2-클로로-N-(3-모르폴리노프로필)피리미딘-4-아민(13)(103.1mg, 0.4016mmol)에 3-아미노-N-페닐벤젠설포아미드(12)(116.5mg, 0.4697mmol) 및 4방울의 농축 HCl을 첨가한다. 생성된 혼합물을 70°C 에서 가열하면서 16시간 동안 충분히 교반한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축시킨다. 상기 생성물을 EtOAc(100mL)로 추출한다. 합한 유기층을 H_2O ($2 \times 75\text{mL}$) 및 포화 수성 NaCl ($2 \times 75\text{mL}$)로 세척하고, 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시킨다. 생성된 잔사를 실리카(CH_2Cl_2 중의 5-10% MeOH) 상에서 정제하여 157mg(83% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 1.72(m, 2H), 2.34-2.39, (m, 6H), 3.30-3.41(m, 2H), 3.55-5.9(m, 4H), 5.99(d, J=5.7Hz, 1H), 7.00(t, J=7.5Hz, 1H), 7.11(d, J=7.5Hz, 2H), 7.18-7.28(m, 4H), 7.36(t, J=7.8Hz, 1H), 7.81(bs, 2H), 8.56(s, 1H), 9.33(s, 1H), 10.24(bs, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ 에 대한 HRMS 계산치, 469.2022 m/z(M+H)⁺; 관측치 469.2020 m/z.

<415> 이하, 본 발명의 제2 카테고리를 포함하는 화합물의 비제한적 예가 기술되며, 이의 특성화는 제형자가 본원에 특정하게 예시되지 않은 화합물의 화학식을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 또는, 이들 화합물은 반응식 I에서 진술한 합성 경로 또는 방법에 의해서도 합성될 수 있다.

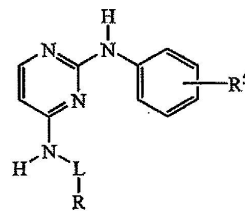
<416> N^2 -[3-(1H-이미다졸-1-일메틸)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.84(q, J=6.3Hz, 2H), 2.27-2.37(m, 2H), 2.48-2.56(m, 4H), 3.36-3.44(m, 2H), 3.77(t, J=4.5Hz, 4H), 5.14(s, 2H), 5.86(d, J=6.0Hz, 1H), 6.27(bs, 1H), 6.80(d, J=7.5Hz, 1H), 6.96(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 7.45(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60(d, J=5.4Hz, 2H), 7.90(d, J=5.7Hz, 1H); $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$ 에 대한 HRMS 계산치, 394.2355 m/z(M+H)⁺; 관측치 394.2371 m/z.

<417> 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-N-(피리딘-3-일메틸)-벤젠설포아미드. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ 1.62-1.77(m, 2H), 2.28-2.40(m, 6H), 3.35-3.42(m, 2H), 3.52-3.57(m, 4H), 4.05(d, J=5.4Hz, 2H), 6.00(d, J=5.4Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 3H), 7.42(t, J=7.8Hz, 1H), 7.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.75-7.95(m, 2H), 8.15(t, J=6.0Hz, 1H), 8.44(d, J=6.0Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.59(s, 1H), 9.33(s, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치, 484.2131 m/z(M+H)⁺; 관측치 484.2148 m/z.

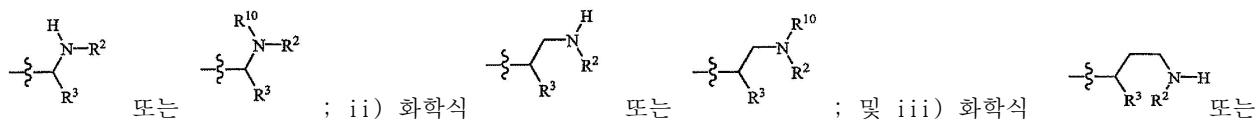
<418> N^2 -[3-(1H-인돌-2-일메틸)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민.

- <419> 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤젠설포나미드 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 2.01-2.12(m, 2H), 2.96-3.12(m, 2H), 3.14-3.19(m, 2H), 3.36-3.43(m, 2H), 3.48-3.56(m, 2H), 3.79-4.10(m, 4H), 6.32(d, J=7.2Hz, 1H), 7.49(s, 2H), 7.58-7.65(m, 3H), 7.92(d, J=7.2Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 9.34(bs, 1H), 11.01(s, 1H); $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치, 393.1709 m/z(M+H) $^+$; 관측치 393.1719 m/z.
- <420> N-(3-클로로페닐)-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{OCl}$ 에 대한 HRMS 계산치, 451.2013 m/z(M+H) $^+$; 관측치 451.2016 m/z.
- <421> N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤즈아미드 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): 1.67(m, 2H), 2.18-2.34(m, 6H), 3.29-3.42(m, 2H), 3.53(t, J=4.5Hz, 4H), 5.93(d, J=5.7Hz, 1H), 7.08-7.25(m, 3H), 7.45(bs, 1H), 7.50-7.59(m, 3H), 7.74-7.85(m, 1H), 7.96(d, J=6.9Hz, 2H), 8.29(bs, 1H), 8.96(s, 1H), 10.15(s, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 433.2352 m/z(M+H) $^+$; 관측치 433.2357 m/z.
- <422> N-이소프로필-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 HRMS 계산치, 383.2559 m/z(M+H) $^+$; 관측치 383.2564 m/z.
- <423> N^2 -[3-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일프로필)-피리미딘-2,4-디아민. ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 1.67-1.78(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.28-2.45(m, 10H), 2.85-2.98(m, 4H), 3.32-3.47(m, 2H), 3.58(t, J=4.5Hz, 4H), 6.08(d, J=5.7Hz, 1H), 7.19(d, J=8.1Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.49(t, J=8.1Hz, 1H), 7.83(d, J=5.7Hz, 1H), 7.92(bs, 1H), 8.53(s, 1H), 9.40(s, 1H). $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치, 476.2444 m/z(M+H) $^+$; 관측치 476.2449 m/z.
- <424> N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-니코틴아미드. ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 1.62-1.73(m, 2H), 2.20-2.33(m, 6H), 3.29-3.40(m, 2H), 3.53(t, J=4.5Hz, 4H), 5.93(d, J=6.0Hz, 1H), 7.08-7.24(m, 3H), 7.46(bs, 1H), 7.56(dd, J=4.8, 8.1Hz, 1H), 7.80(d, J=6.0Hz, 1H), 8.29(d, J=8.1Hz, 2H), 8.76(d, J=4.8Hz, 1H), 8.99(s, 1H), 9.10(s, 1H), 10.35(s, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 434.2304 m/z(M+H) $^+$; 관측치 434.2300 m/z.
- <425> N-(3-클로로-페닐)-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{OCl}$ 에 대한 HRMS 계산치, 451.2013 m/z(M+H) $^+$; 관측치 451.2016 m/z.
- <426> N-벤질-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}$ 에 대한 HRMS 계산치, 431.2559 m/z(M+H) $^+$; 관측치 431.2561 m/z.
- <427> 4-디메틸아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-벤즈아미드: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 476.2774 m/z(M+H) $^+$; 관측치 476.2787 m/z.
- <428> 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-N-페닐-벤젠설포나미드: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치, 469.2022 m/z(M+H) $^+$; 관측치 469.2020 m/z.
- <429> 3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤젠설포나미드: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치, 498.2287 m/z(M+H) $^+$; 관측치 498.2300 m/z.
- <430> N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-이소니코틴아미드: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ 에 대한 HRMS 계산치, 434.2304 m/z(M+H) $^+$; 관측치 434.2317 m/z.
- <431> N^2 -[3-(모르폴린-4-설포닐)-페닐]- N^4 -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 에 대한 HRMS

계산치, 463.2128 m/z(M+H)⁺; 관측치 463.2135 m/z.



<432> 본 발명의 제3 카테고리를 포함하는 화합물들은 화학식 {여기서, R은 i) 화학식



로부터 선택된 헤테로사이클릭 단위이고, 여기서, R², R³, 및 R¹⁰은 각각 위에서 정의한 바와 같다}의 2,4-디-아미노피리미딘을 포함한다.

<433> 본 발명의 제3 카테고리의 제1 양태는 하기 ii) 내지 vii)로부터 선택된 하나 이상의 R⁵ 단위에 의해 치환된 페닐 단위인 R¹에 관한 것이며, 이는 표 5에서 추가로 예시된다:

<434> ii) 할로겐, -F, -Cl, -Br 및 -I;

<435> iii) 니트로, -NO₂;

<436> iv) 하이드록시, -OH;

<437> v) 아미노 또는 일치환되거나 이치환된 (C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬)아미노, 특히 -NH₂, -NH(CH₃) 및 -N(CH₃)₂,

<438> vi) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및

<439> vii) 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₄ 직쇄 또는 분지쇄 알콕시.

표 5

번호	L	R	R ^s
361	-CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-클로로
362	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-클로로
363	-CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-클로로
364	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-클로로
365	-CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-클로로
366	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-클로로
367	-CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-클로로
368	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-클로로
369	-CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-클로로
370	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-클로로
371	-CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-클로로
372	-CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-클로로
373	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-클로로
374	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-클로로
375	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-클로로
376	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-클로로
377	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-클로로
378	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-클로로
379	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-클로로
380	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-클로로
381	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-클로로
382	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-클로로
383	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-클로로
384	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-클로로
385	-CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-플루오로
386	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-플루오로
387	-CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-플루오로
388	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-플루오로
389	-CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-플루오로
390	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-플루오로
391	-CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-플루오로
392	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-플루오로
393	-CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-플루오로
394	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-플루오로
395	-CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-플루오로

<440>

396	-CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-플루오로
397	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-플루오로
398	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-플루오로
399	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-플루오로
400	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-플루오로
401	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-플루오로
402	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-플루오로
403	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-플루오로
404	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-플루오로
405	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-플루오로
406	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-플루오로
407	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-플루오로
408	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-플루오로
409	-CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-메틸
410	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-메틸
411	-CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-메틸
412	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-메틸
413	-CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-메틸
414	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-메틸
415	-CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-메틸
416	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-메틸
417	-CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-메틸
418	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-메틸
419	-CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-메틸
420	-CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-메틸
421	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-메틸
422	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-메틸
423	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-메틸
424	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-메틸
425	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-메틸
426	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-메틸
427	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-메틸
428	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-메틸
429	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-메틸
430	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-메틸
431	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-메틸

<441>

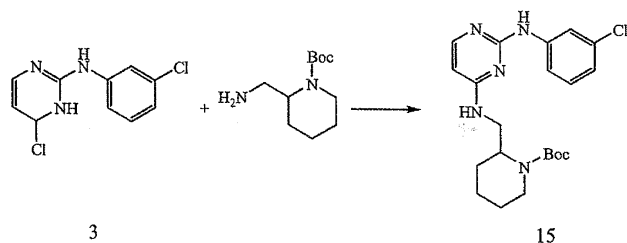
432	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-메틸
433	-CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-메톡시
434	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-메톡시
435	-CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-메톡시
436	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-메톡시
437	-CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-메톡시
438	-CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-메톡시
439	-CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-메톡시
440	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-메톡시
441	-CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-메톡시
442	-CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-메톡시
443	-CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-메톡시
444	-CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-메톡시
445	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-2-일	3-메톡시
446	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-2-일	3-메톡시
447	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-3-일	3-메톡시
448	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-3-일	3-메톡시
449	-CH ₂ CH ₂ -	피페리딘-4-일	3-메톡시
450	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피페리딘-4-일	3-메톡시
451	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-2-일	3-메톡시
452	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-2-일	3-메톡시
453	-CH ₂ CH ₂ -	피롤리딘-3-일	3-메톡시
454	-CH ₂ CH ₂ -	N-메틸피롤리딘-3-일	3-메톡시
455	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-2-일	3-메톡시
456	-CH ₂ CH ₂ -	모르폴린-3-일	3-메톡시

<442>

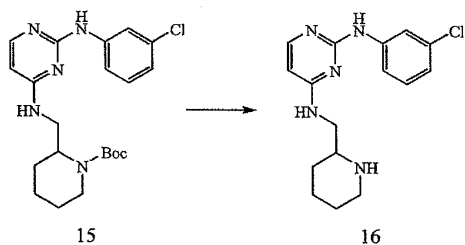
<443>

본 발명의 제3 카테고리의 제1 양태를 포함하는 화합물은 반응식 5 및 실시예 5에 개략적으로 나타낸 과정에 의해 제조할 수 있다.

반응식 V



시약 및 조건 (a): DIPEA, THF, 환류, 18 시간.



<444>

<445>

실시예 5

<446>

N²-(3-클로로페닐)-N⁴-피페리딘-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민(16)

<447>

2-[[2-(3-클로로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노]메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(15)의 제조: THF(10mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(300mg, 1.25mmol) 및 3급-부틸 2-(아미노메틸)-피페리딘-1-카복실레이트(540mg, 2.50mmol)의 용액에 디이소프로필에틸-아민(0.43mL, 2.50mmol)을 첨가한다. 상

기 반응물을 환류에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 상기 조 반응물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공에서 농축시키며, 실리카(MeOH/CH₂Cl₂) 상에서 정제하여 268mg(51% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: MS(ESI, 양이온) m/z: 418(M+1).

<448> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-피페리딘-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민(16)의 제조: 2-([2-(3-클로로페닐아미노)피리미딘-4-일아미노]메틸)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(15)를 순수한 트리플루오로아세트산(3mL)에 용해시키고, 실온에서 3시간 동안 교반시킨다. 상기 반응물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카(MeOH/CH₂Cl₂) 상에서 정제하여 7mg(7% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.50-1.63(m, 1H), 1.70-1.92(m, 4H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.88(dt, J=12.0, 3.6Hz, 1H), 3.30-3.40(m, 1H), 3.52(d, J=12.0Hz, 1H), 3.61-3.70(m, 1H), 3.87(d, J=15.3Hz, 1H), 6.01(d, J=6.6Hz, 1H), 7.02(dt, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 7.22(t, J=7.8Hz, 1H), 7.25(t, J=1.8Hz, 1H), 7.75(d, J=6.6Hz, 1H), 7.96(t, J=1.8Hz, 1H); C₁₆H₂₀ClN₅에 대한 HRMS 계산치, 318.1485 m/z(M+H)⁺; 관측치 318.1481 m/z.

<449> 이하, 본 발명의 제3카테고리의 제1 양태를 포함하는 화합물의 비제한적 예가 기술되며, 이의 특성화는 제형자가 본원에 특정하게 예시되지 않은 화합물의 화학식을 수립하는 데 도움을 줄 것이다. 또는, 이들 화합물은 반응식 II에서 전술한 합성 경로 또는 방법에 의해서도 합성될 수 있다.

<450> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(1-메틸피페리딘-2-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민: ¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 1.31-1.50(m, 2H), 1.60-1.70(m, 2H), 1.75-1.88(m, 2H), 2.28-2.40(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.96(dt, J=11.7, 2.7Hz, 1H), 3.42-3.49(m, 1H), 3.79(d, J=12.6Hz, 1H), 6.03(d, J=6.3Hz, 1H), 6.95(ddd, J=8.1, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.24(t, J=7.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.1Hz, 1H), 7.80(d, J=5.7Hz, 1H), 7.88(t, J=1.8Hz, 1H); C₁₇H₂₂ClN₅에 대한 HRMS 계산치, 332.1642 m/z(M+H)⁺; 관측치 332.1631 m/z.

<451> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-피페리딘-3-일메틸-피리미딘-2,4-디아민: ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 1.26-1.44(m, 2H), 1.66-1.80(m, 1H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.14-2.28(m, 1H), 2.76(t, J=12.0Hz, 1H), 2.90(dt, J=12.9, 3.3Hz, 1H), 3.36-3.45(m, 2H), 3.51(dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 6.14(d, J=6.6Hz, 1H), 7.10(d, J=7.2Hz, 1H), 7.33(t, J=7.8Hz, 1H), 7.38(d, J=7.2Hz, 1H), 7.77(d, J=6.6Hz, 1H), 7.98(s, 1H); C₁₆H₂₀ClN₅에 대한 HRMS 계산치, 318.1485 m/z(M+H)⁺; 관측치 318.1483 m/z.

<452> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(1-메틸피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민: ¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 1.00-1.17(m, 1H), 1.58-1.73(m, 1H), 1.78-1.85(m, 1H), 1.85-2.20(m, 5H), 2.38(s, 3H), 2.95(d, J=11.1Hz, 1H), 3.08(d, J=9.9Hz, 1H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.00(d, J=5.7Hz, 1H), 6.95(ddd, J=7.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.24(t, J=8.1Hz, 1H), 7.38(d, J=8.1Hz, 1H), 7.77(d, J=6.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H); C₁₇H₂₂ClN₅에 대한 HRMS 계산치, 332.1642 m/z(M+H)⁺; 관측치 332.1637 m/z.

<453> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(1-메틸피페리딘-4-일-메틸)-피리미딘-2,4-디아민 하이드로클로라이드 염. ¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 1.53-1.58(m, 2H), 2.04-2.09(m, 3H), 2.87(s, 3H), 2.98-3.05(m, 2H), 3.46-3.59(m, 4H), 6.31(d, 1H, J=7.2 Hz), 7.27-7.48(m, 3H), 7.25(d, 1H, J=7.2 Hz), 7.83(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 332(M+1).

<454> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)-에틸]-피리미딘-2,4-디아민: C₁₇H₂₂N₅Cl에 대한 HRMS 계산치, 332.1642 m/z(M+H)⁺; 관측치 332.1638 m/z.

<455> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-모르폴린-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민 트리플루오로아세테이트 염: ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 2.82-2.88(m, 1H), 2.98-3.03(m, 1H), 3.14-3.30(m, 4H), 3.71(t, J =12.0Hz, 2H), 3.87-3.93(m, 1H), 4.01(d, J=12.3Hz, 1H), 7.11(d, J=8.1Hz, 1H), 7.37(t, J=7.8Hz, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 1H), 9.33(s, 3H), 8.58(bs, 1H), 9.07(bs, 2H), 10.30(bs, 1H); C₁₅H₁₈N₅ClO에 대한 HRMS 계산치,

320.1278 m/z(M+H)⁺; 관측치 320.1277 m/z.

<456> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-피리미딘-2,4-디아민 ¹H NMR(CDC1₃, 300MHz): δ 1.63-1.70(m, 2H), 1.78-1.90(m, 2H), 1.95-2.08(m, 2H), 2.11-2.20(m, 2H), 3.27-3.33(m, 2H), 4.56-4.63(m, 1H), 5.85(d, J=5.7Hz, 1H), 6.95(bs, 1H), 6.98(dd, J=7.5, 0.6Hz, 1H), 7.23(t, J=7.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 7.86(t, J=1.8Hz, 1H), 7.90(d, J=5.1Hz, 1H); C₁₈H₂₂N₅Cl에 대한 HRMS 계산치, 344.1642 m/z(M+H)⁺; 관측치 344.1644 m/z.

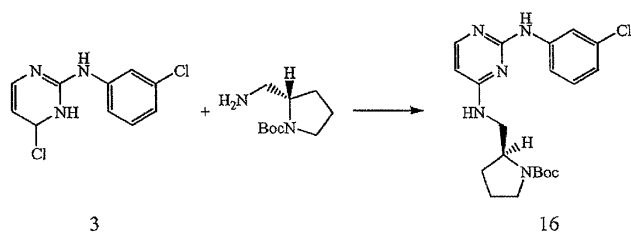
<457> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일)-피리미딘-2,4-디아민: (ESI, 음이온) m/z: 395(M-1).

<458> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-피페리딘-4-일메틸-피리미딘-2,4-디아민.

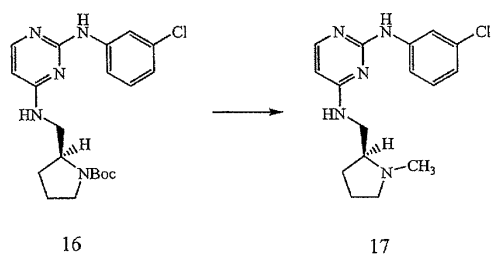
<459> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(1-이소프로필-피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민: (ESI, 양이온) m/z: 360(M+1).

<460> 제3 카테고리의 제2 양태는 키랄 탄소 원자를 포함하는 R 단위에 관한 것이다. 반응식 VI와 실시예 6은 본 발명의 제3 카테고리의 제2 양태를 예시한다.

반응식 VI



시약 및 조건 (a): DIPEA, THF, 환류, 18 시간.



시약 및 조건 (b): LAH, THF, 실온, 24 시간.

<461>

<462> 실시예 6

<463> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메틸}피리미딘-2,4-디아민(17)

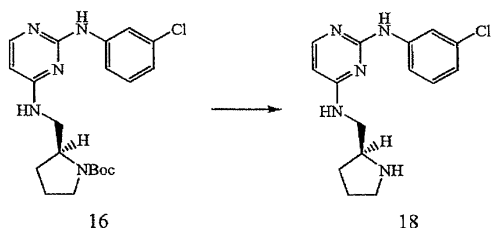
<464> 3급-부틸(2S)-2-[(2-[(3-클로로페닐)아미노]피리미딘-4-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카복실레이트(16)의 제조: THF(10mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(3)(300mg, 1.25mmol) 및 3급-부틸(2S)-2-(아미노메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(500mg, 2.50mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.43mL, 2.50mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 환류에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 이어서, 상기 조 반응물을 EtOAc 및 포화 NaHCO₃에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO₄), 진공하에 농축시키고, 실리카(MeOH/CH₂Cl₂) 상에서 정제하여 160mg(32% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: MS(ESI, 양이온) m/z: 404(M+1).

<465> N²-(3-클로로페닐)-N⁴-{[(2S)-1-메틸피롤리딘-2-일]메틸}피리미딘-2,4-디아민(17)의 제조: THF(3mL) 중의 3급-부틸(2S)-2-[(2-[(3-클로로페닐)아미노]피리미딘-4-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카복실레이트(160mg, 0.40mmol)의 용액에 수소화리튬알루미늄(THF 중의 2M, 0.6mL, 1.19mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, NaOH(1N, 2mL)로 급냉시키고, 추가로 1시간 동안 교반한다. 상기 반응 용액을 EtOAc 및 포

화 NaHCO_3 에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시키고, 실리카($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 상에서 정제하여 22mg(17% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.58-1.68(m, 1H), 1.70-1.83(m, 2H), 1.99-2.11(m, 1H), 2.29(q, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.43(s, 3H), 2.48-2.58(m, 1H), 3.04-3.12(m, 1H), 3.29(t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.77(d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 6.01(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.94(ddd, $J=8.1$, 2.4, 0.9Hz, 1H), 7.23(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49(ddd, $J=8.4$, 2.1, 0.9Hz, 1H), 7.78(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.89(t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ 에 대한 HRMS 계산치, 318.1485 $m/z(\text{M}+\text{H})^+$; 관측치 318.1491 m/z .

<466> 상기 (2R) 에난티오머를 상술한 바와 동일한 방식으로 제조할 수 있다.

반응식 VII



시약 및 조건 (a): TFA, CH_2Cl_2 , 실온, 24 시간.

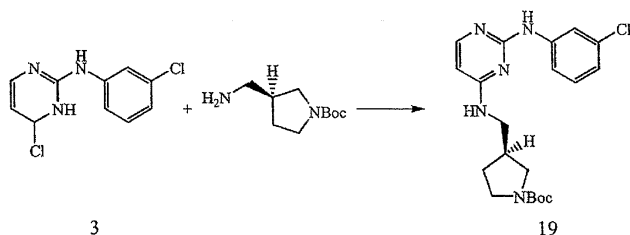
<467>

<468> 실시예 7

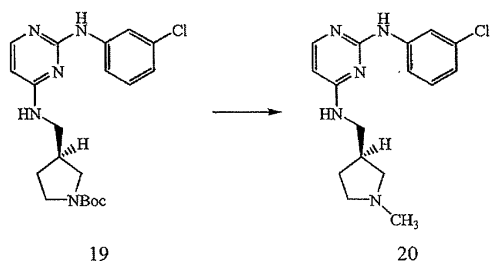
<469> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]피리미딘-2,4-디아민(18)

<470> N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -[(2S)-피롤리딘-2-일메틸]피리미딘-2,4-디아민(18)의 제조: CH_2Cl_2 (5mL) 중의 3급-부틸 (2S)-2-[(2-[(3-클로로페닐)아미노]-피리미딘-4-일)아미노]메틸]피롤리딘-1-카복실레이트(15)(150mg, 0.37mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(3mL)을 첨가한다. 상기 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, EtOAc 및 포화 NaHCO_3 에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시키고, 실리카($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 상에서 정제하여 36mg(32% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 1.43-1.56(m, 1H), 1.70-1.91(m, 2H), 1.93-2.06(m, 1H), 2.97(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.16-3.29(m, 1H), 3.41-3.52(m, 1H), 3.54-3.66(m, 1H), 5.71(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.91(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.96(ddd, $J=7.8$, 5.7, 0.9Hz, 1H), 7.20(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.57(bs, 1H), 7.91(d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.99(s, 1H); $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_5$ 에 대한 HRMS 계산치, 304.1329 $m/z(\text{M}+\text{H})^+$; 관측치 304.1319 m/z .

반응식 VIII



시약 및 조건 (a): DIPEA, THF, 환류, 18 시간.



시약 및 조건 (b): LAH, THF, 실온, 24 시간.

<471>

<472>

실시예 8

<473>

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -{[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]메틸}피리미딘-2,4-디아민(20)

<474>

3급-부틸(3S)-3-[(2-[(3-클로로페닐)아미노]피리미딘-4-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카복실레이트(19)의 제조: THF(10mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(500mg, 2.08mmol) 및 3급-부틸(3S)-3-(아미노-메틸)피롤리딘-1-카복실레이트(625mg, 3.12mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.73mL, 4.16mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 환류에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시킨다. 상기 조 반응물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 에 분배한다. 상기 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시키고, 실리카($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 상에서 정제하여 356mg(42% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다: MS(ESI, 양이온) m/z: 404(M+1).

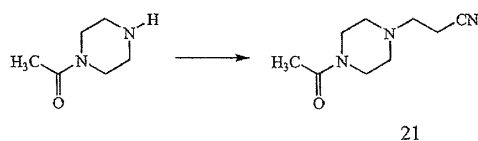
<475>

N^2 -(3-클로로페닐)- N^4 -{[(3S)-1-메틸피롤리딘-3-일]메틸}피리미딘-2,4-디아민(20)의 제조: THF(2mL) 중의 3급-부틸(3S)-3-[(2-[(3-클로로페닐)아미노]피리미딘-4-일)아미노]메틸}피롤리딘-1-카복실레이트(19)(356mg, 0.88mmol)의 용액에 수소화리튬알루미늄(THF 중의 2M, 1.32mL, 2.64mmol)을 첨가한다. 상기 반응물을 50°C에서 3일 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, NaOH(1N, 2mL)로 급냉시킨 다음, 추가로 1시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 EtOAc($2 \times 25\text{mL}$)로 추출하고, 합한 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시켜 실리카($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 상에서 정제시켜 190mg(68% 수율)의 목적하는 생성물을 수득한다: ^1H NMR(DMSO, 300MHz): δ 1.40-1.50(m, 1H), 1.86-1.96(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.25-2.33(m, 1H), 2.34-2.41(m, 1H), 2.42-2.54(m, 5H), 5.96(d, J=5.7Hz, 1H), 6.89(dt, J=7.5, 0.9Hz, 1H), 7.22(t, J=8.4Hz, 1H), 7.39(bs, 1H), 7.57(d, J=7.8Hz, 1H), 7.74-7.85(m, 2H), 8.15(bs, 1H), 9.21(s, 1H); $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_5$ 에 대한 HRMS 계산치, 318.1485 m/z(M+H) $^+$; 관측치 318.1485 m/z.

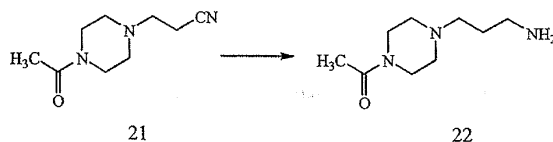
<476>

일부 경우, 제형자들은 본 발명의 범위 내에 포함되는 다양한 R 단위를 합성할 필요가 있을 것이다. 반응식 IX 및 X와 실시예 9 및 10은 R로서 치환된 헤테로사이클릭 단위를 갖는 화합물의 예를 기술한다.

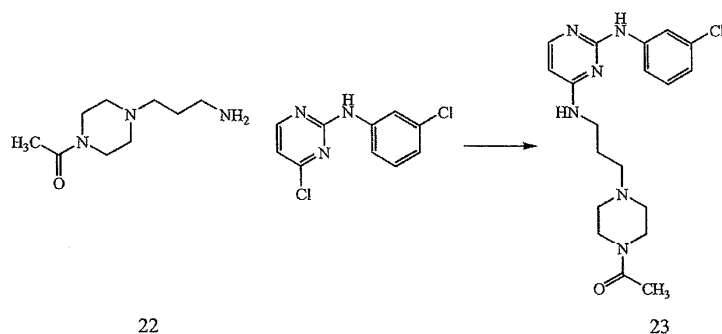
반응식 IX



시약 및 조건 : (a) $\text{CH}_2=\text{CHCN}$, MeOH, 0°C 내지 실온.



시약 및 조건 : (b) H_2 / 라니 Ni, NH_3 , NH_4OH , EtOH; 실온, 18 시간.



시약 및 조건 : (c) THF, DIPEA; 환류, 12 시간.

<477>

<478> 실시예 9

<479> 1-(4-(3-[2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-프로필)-피페라진-1-일)-에탄논(23)

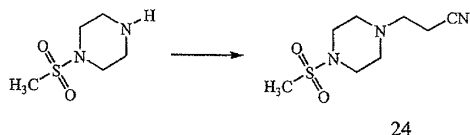
<480> 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로판니트릴(21)의 제조: 0°C 에서 MeOH(50mL) 중의 1-(피페라진-1-일)에탄논(5g, 39mmol)에 아크릴로니트릴(2.57mL, 39mmol)을 한꺼번에 첨가한다. 생성된 반응물을 12시간 동안 교반하면서, 상기 반응물을 실온으로 가온한다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔사를 5mL의 물로 희석시키고, EtOAc($3 \times 25\text{mL}$)로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO_4) 진공하에 농축시킨다. 상기 잔사를 실리카(CH_2Cl_2 중의 2% MeOH) 상에서 정제하여 6.4g(91% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 2.08(s, 3H), 2.46(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.53(m, 4H), 2.71(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.48(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.26(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H). MS(ESI, 양이온) m/z : 182($M+1$).

<481> 1-(4-(3-아미노프로필)피페라진-1-일)에탄논(22)의 제조: 파르(Parr) 수소화 용기에 에탄올(200mL)을 충전하고 질소로 10분 동안 퍼징시킨다. 라니 니켈 촉매(20g), 에탄올(138mL) 중에 용해된 3-(4-아세틸피페라진-1-일)프로판니트릴(21)(4.12g, 22.64mmol), 및 NH_4OH (98mL)을 첨가한다. 이어서, 상기 플라스크를 0°C 로 냉각시킨 다음, 암모니아 기체로 15분 동안 퍼징시킨다. 이어서, 수소 기체를 도입하고, 반응 용기를 40psi의 수소에서 18 시간 동안 진탕시킨다. 일단 종결되면, 상기 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 상기 용액을 진공하에 농축시키고, 추가 정제 없이 사용한다. MS(ESI, 양이온) m/z : 186($M+1$).

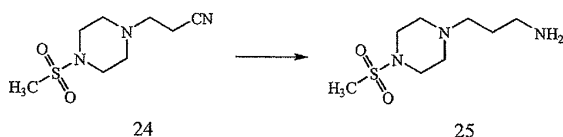
<482> 1-(4-(3-[2-(3-클로로-페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-프로필)-피페라진-1-일)-에탄논(23)의 제조: THF(13mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(0.5g, 2.09mmol)에 DIPEA(0.73mL, 4.18mmol)를 첨가한 다음, 1-(4-(3-아미노프로필)-피페라진-1-일)에탄논(22)(0.77g, 4.18mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 12시간 동안 환류시킨 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 상기 용매를 진공하에 제거한다. 상기 생성된 잔사에 물(50mL)을 첨가하고, 상기 용액을 EtOAc($3 \times 100\text{mL}$)로 세척한다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO_4), 진공하에 농축시킨다. 수득된 잔사를 실리카(CH_2Cl_2 중의 10% MeOH) 상에서 정제하여 0.173g(10% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ 1.67-1.75(m, 2H), 1.97(s, 3H), 2.27-

2.40(m, 6H), 3.37-3.42(m, 6H), 5.96(d, J=6.0Hz, 1H), 6.87(d, J=8.1Hz, 1H), 7.21(t, J=8.1Hz, 1H), 7.28(bs, 1H), 7.58(d, J=7.2Hz, 1H), 7.80(bs, 1H), 8.13(bs, 1H), 9.19(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 389(M+1). $C_{19}H_{25}ClN_6O$ 에 대한 HRMS 계산치, 389.1857 m/z(M+H)⁺; 관측치 389.1851 m/z.

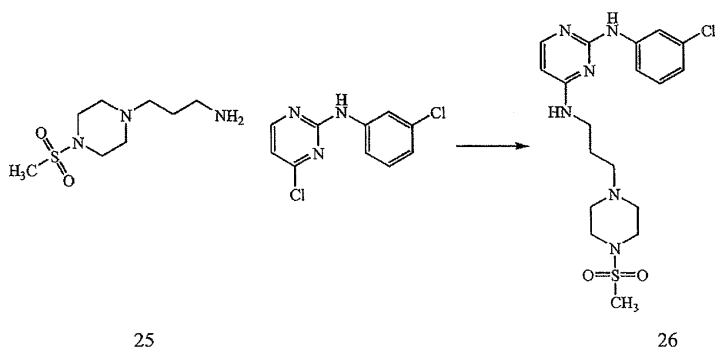
반응식 X



시약 및 조건 : (a) $CH_2=CHCN$, MeOH, 0°C 내지 실온.



시약 및 조건 : (b) H_2 /라니 Ni, NH_3 , NH_4OH , EtOH; 실온, 18 시간.



시약 및 조건 : (c) THF, DIPEA; 환류, 12 시간.

<483>

<484> 실시예 10

<485> N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -[3-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민(26)

<486> 3-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)프로판니트릴(24): 0°C에서 MeOH(11mL) 중의 1-(메틸설폰닐)피페라진(1g, 6.09mmol)에 아크릴로니트릴(0.402mL, 6.09mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 생성된 잔사를 5mL의 물로 희석시키고, EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 합한 유기층을 건조시키고($MgSO_4$), 진공하에 농축시킨다. 수득된 잔사를 실리카(CH_2Cl_2 중의 2% MeOH) 상에서 정제하여 1.1g(99% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ 2.56(t, J=6.9Hz, 2H), 2.66(t, J=4.8Hz, 4H), 2.76(t, J=6.9Hz, 2H), 2.81(s, 3H), 3.30(t, J=4.8Hz, 4H). MS(ESI, 양이온) m/z: 218(M+1).

<487> 3-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)프로판-1-아민(25)의 제조: 파르 수소화 용기에 에탄올(200mL)을 충전하고 질소로 10분 동안 퍼징시킨다. 라니 니켈 촉매(4.5g), 에탄올(50mL) 중에 용해된 3-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)프로판니트릴(24)(1.1g, 5.07mmol) 및 NH_4OH (98mL)을 첨가한다. 이어서, 상기 플라스크를 0°C로 냉각시킨 다음, 암모니아 기체로 15분 동안 퍼징시킨다. 이어서, 수소 기체를 도입하고, 반응 용기를 40psi의 수소에서 18시간 동안 진탕시킨다. 일단 종결되면, 상기 반응 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 상기 용질을 진공하에 농축시키고, 추가 정제 없이 사용한다. 1H NMR(MeOD, 300MHz): δ 1.70(m, 2H), 2.48(t, J=7.2Hz, 2H), 2.59(t, J=4.2Hz, 4H), 2.71(t, J=6.6Hz, 2H), 2.86(s, 3H), 3.25(t, J=4.8, 4H).

<488> N^2 -(3-클로로-페닐)- N^4 -[3-(4-메탄설폰닐-피페라진-1-일)-프로필]-피리미딘-2,4-디아민(26)의 제조: THF(10mL) 중의 4-클로로-N-(3-클로로페닐)피리미딘-2-아민(0.2g, 0.837mmol)에 DIPEA(0.29mL, 1.67mmol)를 첨가한 다음, 3-(4-(메틸설폰닐)피페라진-1-일)프로판-1-아민(25)(0.0.369g, 1.67mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 12

시간 동안 환류시킨 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고 용매를 진공하에 제거한다. 상기 생성된 잔사에 물(50mL)을 첨가하고, 용액을 EtOAc(3×100mL)로 세척한다. 합한 유기층을 건조시키고(MgSO₄) 진공하에 농축시킨다. 수득된 잔사를 실리카(CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH) 상에서 정제하여 0.129g(50% 수율)의 목적하는 화합물을 수득한다. ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 1.71(m, 2H), 2.39-2.45(m, 6H), 2.84(s, 3H), 3.08(m, 4H), 3.38(m, 2H), 5.96(d, J=5.7Hz, 1H), 6.87(d, J=7.8Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 2H), 7.58(d, J=7.5Hz, 1H), 7.81(bs, 1H), 8.12(bs, 1H), 9.18(s, 1H). MS(ESI, 양이온) m/z: 425(M+1). C₁₈H₂₅ClN₆O₂S에 대한 HRMS 계산치: 425.1526 m/z(M+H)⁺; 관측치 425.1512 m/z.

<489> 본 발명의 화합물들은 단백질 키나아제 C-알파(PKC-α)의 억제제이므로, 이들은 심근 수축 및 이완 성능을 개선시키고 심부전의 진행을 지연시킬 수 있는 PKC-α 억제제이다. 특정한 예시된 화합물들은 또한 통상적인 PKC의 또 다른 동족체 형태(예: PKC-β 또는 PKC-γ)를 잠재적으로 억제할 수도 있다. 이는 바람직하며 약리학적 효과를 증가시킬 수 있다.

<490> 질환의 정도, 예를 들면, PKC-α 활성으로 인한 심부전의 상대적 정도는 환자에 따라 상이하며, 기타 병세악화 상황, 특히 기타 질환 상태(당뇨병, 고혈압 등)가 존재하거나 환자가 비만과 같은 상태를 겪는 것에 의해 예측될 수 있다. 그러므로, 제형자들은 치료 수준에 도달하기 위해 본원에 기술된 화합물을 상이한 농도 또는 양으로 사용해야 할 필요가 있을 수 있다. 제형자들은 당뇨병자에게 공지되어 있는 공지된 시험 과정에 의해 상기 양을 결정할 수 있다.

<491> 제형

<492> 본 발명은 본 발명에 따르는 PKC-α 억제제를 포함하는 조성물 또는 제형물에 관한 것이다. 일반적으로, 본 발명의 조성물은 PKC-α의 억제에 유효한, 유효량의 하나 이상의 본 발명에 따르는 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)아미노-피리미딘 또는 이의 염(a) 및 하나 이상의 부형제(b)를 포함한다.

<493> 본 발명의 목적상, "부형제" 및 "담체"는 본원 명세서 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용된다. 부형제 및 담체의 한 양태는 의약의 견지에서 이들의 정의에 관한 것이며, 상기 용어는 "안전하고 효과적인 약제학적 조성물을 제형화하는 과정에서 사용되는 성분"으로서 정의된다.

<494> 제형자들은, 부형제가 주로 안전하고 안정한 기능성 약제를 전달하는 작용을 하고 전달용 전체 비히클의 일부로서 뿐만 아니라 수용자가 활성 성분을 효과적으로 흡수하게 하는 수단으로서도 작용하는데 사용됨을 이해할 것이다. 부형제는 불활성 충전제로서 간단하고 직접적으로 역할을 수행하거나, 본원에서 사용되는 부형제는 상기 성분을 위에 안전하게 전달하기 위한 pH 안정화 시스템 또는 코팅의 일부일 수 있다. 제형자는 본 발명의 화합물이 세포상 효능과 약동학적 특성을 개선시킬 뿐만 아니라 경구 생물학적 이용 효율도 개선시킨다는 사실도 이용할 수 있다.

<495> 본 발명에 따르는 조성물의 비제한적 예는 하나 이상의 본 발명에 따르는 PKC-α 억제제(a) 약 0.001 내지 약 1000mg 및 하나 이상의 부형제(b)를 포함한다.

<496> 본 발명에 따르는 또 다른 양태는 본 발명에 따르는 하나 이상의 PKC-α 억제제(a) 약 0.01 내지 약 100mg 및 하나 이상의 부형제(b)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<497> 본 발명에 따르는 추가 양태는 본 발명에 따르는 하나 이상의 PKC-α 억제제(a) 약 0.1 내지 약 10mg 및 하나 이상의 부형제(b)를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<498> 본원에서 사용되는 "유효량"은 "목적하는 결과를 달성하는 데 필요한 시간 동안 투여에 효과적인 하나 이상의 PKC-α 억제제의 양"을 의미한다. 유효량은 치료받을 사람 또는 동물의 질환 정도, 연령, 성별 및 체중과 같은 당분야에 공지된 인자들에 따라 다양할 수 있다. 특정 투여 체계가 본원의 실시예에 기술되어 있을 수 있지만, 당업자들은 상기 투여 체계가 최적의 치료학적 대응을 제공하기 위해 변경될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들면, 매일 몇회로 분할 투여하거나 상기 투여량을 치료 상황의 위급성에 의해 지시되는 바와 같이 비례적으로 감소시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 치료량을 달성하기 위해 필요에 따라 빈번하게 투여할 수 있다.

<499> 사용방법

<500> 본 발명은 또한 심부전 환자의 심장 수축/이완 파라미터를 개선시키고/시키거나 심장 리모델링 부작용을 완화시키고 악화되는 심부전의 진행을 막거나 지연시키기 위한 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 본 발명에 따

르는 하나 이상의 PKC- α 억제제를 포함하는 조성물 유효량을 사람 또는 고등동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

<501> 본 발명의 방법은 당뇨병, 무수한 형태의 암, 미세 흰색뇨증, 내피세포 기능이상, 뇌혈관 질환, 발작, 관상동맥 심질환, 심혈관 질환 및 후유증(예: 부정맥, 돌연사, 경색 크기의 증가, 울혈성 심부전, 양기나), 심근 허혈성 상태, 고혈압, 지질 이상, 허혈-재관류 손상, 아테롬성 동맥경화증, 말초 동맥/혈관 질환, 당뇨병의 미세혈관성 합병증(신경병증, 신장병증, 망막병증), 재협착증, 신장 질환, 혈액 응고 이상, 염증성 질환, 심장 비대, 확장성 심근병증, 허혈성 손상, 및 차선의(suboptimal) 미토겐 자극으로부터 선택된 질환 또는 의학적 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료량의 본원에 기재된 PKC- α 억제제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

<502> 본 발명은 PKC- α 의 억제제가 이점을 제공하는 심질환의 치료용 약제의 제조에 있어서 본 발명에 따르는 2-아릴아미노-4-(헤테로사이클릭)-아미노-피리미딘 또는 이들의 염의 용도에 관한 것이다.

<503> 과정

<504> PKC- α 억제 활성의 평가

<505> PKC α 효소 활성은 키나아제 검정 완충제(0.09mg/ml 보빈 혈청 알부민(BSA), 210 μ M 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 360 μ M CaCl₂, 1mM Tris-HCl, pH=7.5, 0.5mM MgCl₂, 0.015mg/ml 포스파티딜세린 및 0.015mg/ml 디아실글리세롤)에서 0.12 μ g/ml의 최종 농도에서 전체 길이(full-length)의 사람 PKC α 효소(Upstate Biotechnology)를 사용하여 측정한다. 상기 반응은 아데노신 트리포스페이트(ATP; 최종 농도 45 μ M), 및 뉴로 그라닌(Promega; 최종 농도 22 μ M)의 아미노산 28-43(Ala-Ala-Lys-Ile-Gln-Ala-Ser-Phe-Arg-Gly-His-Met-Ala-Arg-Lys-Lys)으로 이루어진 펩티드 기질을 첨가하여 개시한다. 24°C에서 30분 배양한 후, 상기 반응은 50 μ l의 MALDI 매트릭스 용액(50% 아세트니트릴/H₂O 중의 5mg/ml α -시아노-4-하이드록시-신남산, 0.1% TFA, 5mM 인산암모늄) 속으로 5 μ l의 반응 혼합물을 첨가하여 종결짓는다. 2 μ l의 정지된 반응 혼합물을 MALDI-TOF 질량 분광계 표적판 위에 옮긴다.

<506> 모든 스펙트럼을 음이온 반사기 모드에서 Nd:YAG 레이저(355nm, 3ns 펄스 폭, 200Hz 반복 속도)가 구비된 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems) 4700 프로테오믹스(Proteomics) 분석기 MALDI-TOF MS 상에 수집한다. 상기 시스템은 4700 익스플로러 소프트웨어, 버전 3.0으로 작동된다. 자동화 수집 파라미터가 정의된 성공 항목 내의 이들 개별 스펙트럼만을 캡처하여 평균을 내도록 조절된다. 특히, 상기 기질 펩티드에 대한 시그널 강도는 최소 임계값이 3000카운트이고 최대 임계값이 65,000카운트가 되도록 설정된다. 이로써, 널(null) 스펙트럼과 포화 스펙트럼 모두 최종 판독치를 평균내는데 반영되지 않게 할 수 있다. 1000 내지 1500회의 레이저 샷을 각각의 샘플에 대해 평균내었다. 데이터는 연속 3일에 걸쳐 3회 수집하여 효소 반응의 제조, MALDI 표적판으로의 샘플의 전달, 데이터 수집 및 데이터 추출과 관련된 최대한의 다양성을 캡처한다.

<507> 각각의 펩티드 기질 및 생성물 피크에 대한 동위원소 클러스터 영역을, 4700 익스플로러 소프트웨어 내에 제공된 자동화 분석 기능을 동시에 사용하여 10 \times 10 어레이로부터 마이크로소프트 엑셀 워크시트 내로 추출한다. 상기 동위원소 클러스터 영역은 펩티드의 분자량 및 일반 원소 조성을 기초로 한 소프트웨어 연산장치에 의해 정의된다. 기질의 생성물로의 전환 %(%)는, 수학적 식 1에 나타난 바와 같이, 생성물의 클러스터 영역(P)을 기질의 클러스터 영역(S)과 생성물의 클러스터 영역(P)의 합으로 나눈 다음, 이를 100배한 값으로 계산된다.

수학적 식 1

$$\%C = \frac{P}{P + S} \times 100$$

<508>

<509> 투여량 의존 억제 연구에서, 억제율은 최대 활성(%MA)로 플롯팅한다. 수학적 식 1은 %C에 대해 구한, 기질에 대한 생성물의 비의 척도이다. 그러나, 상기 효소 활성의 억제율을 측정하기 위해, 활성(%C)가 감소되는 정도를 측정해야 한다. 따라서, 투여량 의존성 억제율 데이터는, 수학적 식 2에 나타난 바와 같이, 최대 활성이 억제제를 사용하지 않은 대조용 반응에서 측정한 %C인 경우의 %MA로서 플롯팅된다.

수학식 2

$$\%MA = \frac{\text{억제제를 사용한 \%C}}{\text{억제제를 사용하지 않은 \%C}} \times 100$$

<510>

<511>

심근세포에서 PKC α 억제제의 평가

<512>

세포에서 PKC α 활성의 측정은 무린 HL-1 심방 심근 세포를 사용하여 측정한다. 제1일째, HL-1 세포는 96-웰 조직 배양판 중의 18,000세포/웰에서 플레이팅한다. 세포는 10% 태아 보빈 혈청, 200mM 글루타민 및 1% 항생제/항균제가 보충된 0.1mL 클레이콤 성장 매체(노레피네프린 비함유) 중에서 배양한다. 제2일째, 세포를 100μL의 포스페이트 완충된 염수(PBS)로 1회 세척하고, 상기 매체를 200mM 글루타민으로 보충된 100μL 혈청 비함유 클레이콤 매체로 대체한다. 화합물 시험을 위해, 상기 매체를 회수하고, 최종 용적이 50μL인 상이한 농도의 화합물을 함유하는 200mM 글루타민으로 보충된 혈청 비함유 클레이콤 매체로 대체한다. 화합물들을 100% 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고, 최종 DMSO 농도를 0.5%에서 유지시킨다. 이어서, 플레이트들을 5% CO₂ 배양기 속에서 37℃에서 30분 동안 항온배양한다. 이어서, 상기 매체를 회수하고, 상기 플레이트들을 빙냉 100μL PBS로 1회 세정한다. 상기 PBS를 회수하고 증류수 속에서 1:1로 희석되고 0.3% β-머캅토에탄올, 50μg/mL 페닐메틸설폰플루오라이드(PMSF) 10mM 벤즈아미딘, 10nM 오카다산, 20μg/mL 류펩틴 및 20μg/mL 대두 트립신 억제제의 최종 농도를 포함하는 B-PERII 세제(Pierce)로 이루어진 빙냉 용해 완충제 10μL로 대체한다. 상기 플레이트들을 4℃에서 10 내지 20분 동안 부드럽게 혼합한다. 이어서, 0.1mg/mL BSA, 250 μM EDTA 및 400 μM CaCl₂로 이루어진 90μL의 공활성화 완충제를 각각의 웰에 첨가한다. 25μL의 세포 용해물/공활성화 완충제 용액을 각각의 웰로부터 회수하고, 보빈 혈청 알부민 0.1mg/mL, EDTA 235 μM, CaCl₂ 400 μM, 트리스-HCl(pH=7.5) 1mM, MgCl₂ 0.5mM, 포스파티딜세린 0.015mg/mL 및 디아실글리세롤 0.015mg/mL, ATP 20 μM, 및 EGF 수용체의 옥타펩티드 분획(Arg-Lys-Arg-Thr-Leu-Arg-Arg-Leu) 2 μM로 이루어진 25μL의 기질 용액을 첨가하여 상기 효소 활성을 측정한다. 24℃에서 30분 동안 항온배양한 후, 50μL의 MALDI 매트릭스 용액(50% 아세토니트릴/H₂O 중의 5mg/mL α-시아노-4-하이드록시신남산, 0.1% TFA, 5mM 인산암모늄)에 5μL의 상기 반응 혼합물을 첨가하여 상기 반응을 종결짓는다. 상기 중단된 반응 혼합물 2μL를 MALDI-TOF 질량 분광계 표적판 위로 옮긴다. 투여량 의존성 억제율은 별도의 PKC α 억제물 검정에 대해 상술한 바와 같이 최대 활성%로서 질량 분광계에 의해 측정된다.

<513>

마취된 래트에서의 PKC α 억제제의 체내 평가

<514>

소정의 PKC α 억제제가, 심근경색(MI) 후 급성 심부전(HF)을 앓는 래트에서 심장 수축성 및 혈류역학에 미치는 영향에 대해 평가한다. 수컷 스프라그-다울리 래트를 이소플루란으로 마취시키고 관을 삽입하여 통풍기 상에 놓고 상기 실험을 수행하는 동안 마취 수율 평면에 유지시킨다. 상기 동물을 좌심실 기능(+dP/dt, LVDP), 동맥혈압의 측정에 맞게 장착시키고, 상기 ECG의 부정맥 빈도를 모니터링한다. 심장이 보이도록 제4 늑간 공간에서 개흉하고, 심낭을 열고, 원래 위치로부터 약 3 내지 4mm의 좌전하행(LAD) 관상동맥 둘레에 봉합한다. 혈류역학적 수치가 안정화되는 경우, 상기 LAD는 영구적으로 결찰하여 심근경색을 유도한다. 심각한 부정맥은 리도칼린 투여로 치료된다. 전형적으로, 결찰한 지 약 40 내지 60분 후에 심 기능이 안정되면, 기준선 혈류동력학적 수치를 측정한다. N²-(3-클로로페닐)-N⁴-(3-(디메틸아미노)프로필)피리미딘-2,4-디아민 100nmol/kg/min 및 300nmol/kg/min을 각각 10분 동안 투여하고, 각각의 투여 후 혈류동력학적 파라미터를 측정한다. 상기 처리 효과는 전처리 기준선 수치로 정규화되어 백분율로 표현된다. 통계적 유의성(p < 0.05)은 일방적 ANOVA 및 던넛(Dunnett)의 다중 비교 시험을 사용하여 평가한다.

<515>

마취된 래트에서의 PKC α 억제제의 체내 평가

<516>

소정의 PKC α 억제제가, 심근경색(MI)을 앓는 래트에서 심장 수축성 및 혈류역학에 미치는 영향에 대해 평가한다.

<517>

체중이 225 내지 500gm인 수컷 스프라그-다울리 또는 루이스 래트를 이소플루란으로 마취시키고 MI를 다음과 같이 도입한다. 심장이 보이도록 제4 늑간 공간에서 개흉하고, 심낭을 열고, 원래 위치로부터 약 3 내지 4mm의 좌전하행(LAD) 관상동맥 둘레에 봉합한다. 혈류역학적 수치가 안정화되는 경우, 상기 LAD는 영구적으로 결찰하여 심근경색을 유도한다. 심각한 부정맥은 리도칼린 투여로 치료된다. 전형적으로, 결찰한지 약 40 내지 60분 후에 심 기능이 안정되면, 기준선 혈류동력학적 수치를 측정한다.

<518> 억제제가 심장 수축성 및 혈류역학에 미치는 영향을 다음과 같이 MI 래트에서 평가한다. 상기 동물을 이소플루란으로 마취시킨다. 대퇴 동맥을 분리하여 전신계 혈압을 측정하기 위해 카눌라를 삽입한다. 경정맥을 분리하고 억제제의 정맥내 주입을 위해 카눌라를 삽입한다. 우측 경동맥을 분리하고, 밀라(Millar) 컨덕턴스 카테터를 심장의 좌심실(LV)에 삽입한다. 상기 LV 수축기압, 최종-확장기압, $+dP/dt$ 최대, $-dP/dt$ 최소, 및 심박수는 LV 압력 파형으로부터 유도한다. 평균 동맥혈압은 전신계 혈압 파형으로부터 유도한다. 데이터는 연속적으로 기록하고 전산화 데이터 수집 소프트웨어(Notocord 또는 Powerlab)를 사용하여 유도한다.

<519> 안정 기간 후, PKC- α 억제제는 MI 래트에 10nmol/kg/min, 30nmol/kg/min, 100nmol/kg/min, 300nmol/kg/min 및 1000nmol/kg/min의 주입 투여량으로 주입된다. 각각의 투여량의 주입은 5분 이상 동안 수행된다. 시험 주입 말기에, 5.0 μ l/kg/min의 도부타민을 주입한다. 상기 처리 효과는 전처리 기준선 수치로 정규화되어 백분율로 표현된다. 통계적 유의성($p < 0.05$)은 일방적 ANOVA 및 던넛의 다중 비교 시험을 사용하여 평가한다.

<520> 표 6은 본 발명의 대표적인 화합물들에 대한 PKC- α IC₅₀ 값의 비제한적 예를 제공한다.

표 6

화합물	PKC- α IC ₅₀ (nM)
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	2
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(3-(4-메틸피페라진-1-일)-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	5
1-{3-[2-(3-클로로페닐아미노)-피리미딘-4-일아미노]-프로필}-피롤리딘-2-온	710
N ² -(3-트리플루오로메틸-페닐)-N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	0.5
N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-N ² -(3-메틸페닐)-피리미딘-2,4-디아민	40
N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-N ² -(3-메톡시페닐)-피리미딘-2,4-디아민	16
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(2-(1-메틸피롤리딘-2-일)-에틸)-피리미딘-2,4-디아민	0.4
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -모르폴린-2-일메틸-피리미딘-2,4-디아민	23
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	3
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(1-메틸피페리딘-4-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민	30
N ² -(3-클로로페닐)-N ⁴ -(8-메틸-8-아자비사이클로[3.2.1]옥트-3-일)-피리미딘-2,4-디아민	4
N ² -(4-(벤질옥시)-3-클로로페닐)-N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	40
N ² -(3-니트로페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	1
N ² -(3-니트로페닐)-N ⁴ -(3-피롤리딘-1-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	2
N ² -(3-브로모페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	1
N ² -(3-이소프로필페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	80
N ² -비페닐-3-일-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	3
N ² -(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	21
N ² -(3-(피리딘-3-일)-페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	28
N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}- 빈젠설포나미드	23
N ² -(3-(N,N-디메틸아미노)-페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	53
N ² -(3-플루오로페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	64
N ² -(3-니트로-비페닐-3-일)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	182
3-[4-(3-모르폴린-4-일프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-N-(피리딘-3-일메틸)- 빈젠설포나미드	52
N ² -(3-(1H-인돌-2-일메틸)-페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	18
{3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-메탄올	465
N ² -(3-(벤조[d]티아졸-2-일)-페닐)-N ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	40
3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-빈젠설포나미드	14

<521>

<i>N</i> -(3-클로로페닐)-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드	12
<i>N</i> -(3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐)-벤즈아미드	25
<i>N</i> -이소프로필-3-[4-(3-피롤리딘-1-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드	344
<i>N</i> ² -(3-페녹시페닐)- <i>N</i> ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	50
<i>N</i> ² -(3-클로로페닐)- <i>N</i> ⁴ -피페리딘-4-일메틸-피리미딘-2,4-디아민	37
<i>N</i> ² -(3-클로로페닐)- <i>N</i> ⁴ -(1-메틸피페리딘-3-일메틸)-피리미딘-2,4-디아민	4
<i>N</i> ² -(3-클로로페닐)- <i>N</i> ⁴ -피페리딘-3-일메틸-피리미딘-2,4-디아민	25
<i>N</i> ² -(3-클로로페닐)- <i>N</i> ⁴ -[(3 <i>S</i>)-1-메틸피롤리딘-3-일메틸]-피리미딘-2,4-디아민	13
<i>N</i> ² -(3-클로로페닐)- <i>N</i> ⁴ -[(3 <i>R</i>)-1-메틸피롤리딘-3-일메틸]-피리미딘-2,4-디아민	7
<i>N</i> ² -[3-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)페닐]- <i>N</i> ⁴ -(3-모르폴린-4-일프로필)-피리미딘-2,4-디아민	83
<i>N</i> -(3-[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리미딘-2-일아미노]-페닐)-니코틴아미드	112
<i>N</i> ² -[3-(1 <i>H</i> -인돌-4-일)-페닐]- <i>N</i> ⁴ -(3-모르폴린-4-일-프로필)-피리미딘-2,4-디아민	12

<522>

<523>

본 발명의 특정 양태들이 예시되고 기술되었지만, 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 기타 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 당업자들에게는 명백할 것이다. 그러므로, 본 발명의 범위 내의 이러한 모든 변경 및 수정은 첨부된 청구의 범위 내에 포함되는 것이다.