

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 487/04

(11) 공개번호 특2001-0043829  
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7013279		
(22) 출원일자	2000년11월25일		
번역문제출일자	2000년11월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/10187	(87) 국제공개번호	WO 1999/61444
(86) 국제출원출원일자	1999년05월10일	(87) 국제공개일자	1999년12월02일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 시에라리온 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 아랍에미리트 남아프리카 그레나다 인도네시아 크로아티아 유고슬라비아 시에라리온		
(30) 우선권주장	60/086,708	1998년05월26일	미국(US)
	60/126,158	1999년03월25일	미국(US)
(71) 출원인	워너-램버트 캄파니 로즈 암스트롱, 크리스틴 에이. 트러트웨인		
(72) 발명자	미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201 도브러신, 엘렌, 마이라 미국 48104 미시건주 앤 아버 원첼 2205 햄바이, 제임스, 마리노 미국 48103 미시건주 앤 아버 채드 코트 4390 크라머, 제임스, 버나드 미국 43560 오하이오주 실바니아 그린록 드라이브 7128 쉬로더, 멜, 콘라드 미국 48130 미시건주 맥스터 리지웨이 코트 7858 쇼왈터, 하워드, 대니얼, 홀리스 미국 48103 미시건주 앤 아버 램프라이터 드라이브 3578 투굿, 피터 미국 48108 미시건주 앤 아버 선 밸리 드라이브 2281 트럼프-칼메이어, 수전, 에이. 독일 데-72401 하이게를로흐 오베르스타트스트라쎄 16 운테 레 아포테케 장수길, 김영		
(74) 대리인			

**심사청구 : 없음**

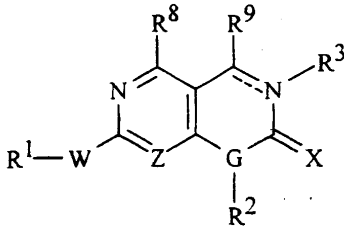
**(54) 세포 증식 억제제로서의 비시클릭 피리미딘 및 비시클릭3,4-디히드로피리미딘**

**요약**

본 발명은 암 및 재발협착증 뿐만 아니라 혈관형성 및 아테롬성경화증과 같은 세포 증식성 질환 치료에 유용한 비시클릭 헤테로사이클을 제공한다. 본 발명자들은 시클린-의존성 키나제 (cdk), 성장 인자-매개

키나제, 및 비-수용체 키나제의 효능있는 억제제인 비시클릭 화합물의 군을 발견하였다. 상기 화합물은 합성이 용이하고, 경구를 비롯한 다양한 경로로 투여 가능하고, 임상적으로 사용할때 충분한 생체내 이용 효율을 갖는다. 본 발명은 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염을 제공한다. 또한 본 발명은 제약상 허용가능한 담체, 희석제, 또는 그를 위한 부형제와 함께, 화학식 1의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

<화학식 1>



상기 식 중에서,

Z는 N 또는 CH이고,

G는 N 또는 CH이고,

W는 NH, S, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고,

R<sup>1</sup>에는 페닐 및 치환된 페닐이 포함되고,

R<sup>2</sup>에는 알킬 및 시클로알킬이 포함되고,

R<sup>3</sup>에는 알킬 및 수소가 포함되고,

R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>에는 수소 및 알킬이 포함된다.

### 색인어

세포 증식 억제제, 비시클릭 피리미딘, 비시클릭 3,4-디히드로피리미딘, 세포 주기 키나제, 시클린-의존성 키나제 (cdk).

### 영세서

### 기술분야

본 발명은 시클린-의존성 키나제 및 티로신 키나제 효소를 억제하고, 혈관형성, 아테롬성경화증, 재발협착증, 및 암과 같은 세포 증식성 질환의 치료에 그대로 사용될 수 있는 비시클릭 헤테로사이클에 관한 것이다.

### 배경기술

세포 주기 키나제는 세포 주기의 조절에 관여하는 천연 효소이다 [Meijer L., "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases", Progress in Cell Cycle Research, 1995:1:351-363]. 대표적인 효소에는 시클린-의존성 키나제 (cdk) cdk1 (cdc2로도 공지되어 있음), cdk2, cdk4, cdk5, cdk6, 및 wee-1 키나제가 포함된다. 이러한 키나제의 활성 증가 또는 일시적인 이상 활성은 재발협착증과 같은 인간 종양 및 다른 증식성 질환의 발병을 야기하는 것으로 나타났다. 시클린과 그의 키나제 파트너 사이의 상호 작용을 막음으로써, 또는 키나제에 결합하여 불활성화시킴으로써 cdk를 억제하는 화합물은 세포 증식을 억제하므로, 종양 또는 다른 비정상적 세포 증식의 치료에 유용하다.

cdk를 억제하는 몇몇 화합물은 임상 전후의 항종양 활성이 모두 입증되었다. 예를 들면, 플라보피리들은 몇몇 유형의 유방암 및 폐암 세포에 대한 효능있는 억제제라고 밝혀진 플라보노이드이다 [Kaur, et al., J. Natl. Cancer Inst., 1992; 84:1736-1740; Int. J. Oncol., 1996:9:1143-1168]. 이 화합물은 cdk2 및 cdk4를 억제한다고 알려져 있다. 올로모우신 [2-(히드록시에틸아민)-6-벤질아민-9-메틸퓨린]은 cdk2 및 cdk5의 효능있는 억제제이고 [Vesely, et al., Eur. J. Biochem, 1994:224:771-786], 새로운 암 치료법을 심사하는 국립 암 연구소 (National Cancer Institute; NCI)에서 사용되는 약 60 가지의 상이한 인간 종양 세포주의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다 [Abraham, et al., Biology of the Cell, 1995:83:105-120].

또한, 티로신 키나제는 단백질 기저 상에서 아데노신 트리포스페이트 (ATP)의 말단 포스페이트를 티로신 잔기에 전달하는 것을 촉매하는 효소류이다. 티로신 키나제는 성장 인자 수용체의 필수적인 부분이고, 세포 증식, 분화 및 이동을 발생시키는 성장 인자 신호 형질도입의 전파에 필수적이다. 또한, 성장 인자 수용체는 수용체 티로신 키나제 (RTK)로도 공지되어 있다. 성장 인자 또는 그의 동족 수용체의 편위 조절은 증식 질환의 진전에 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 섬유아세포 성장 인자 (FGF) 및 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)는 종양 진행된 혈관형성의 중요한 매개체에 포함된다. 충실성 종양은 이미 존재하는 혈관으로부터 성장 자양분을 얻어 전이용 도관을 제공하는 새로운 혈관 형성 (혈관형성)에 의존한다. 따라서, FGF 및 VEGF RTK 뿐만 아니라 다른 티로신 키나제의 억제제도 이러한 효소 의존성 증식 질환의 예방

및 치료에 유용한 시약이다.

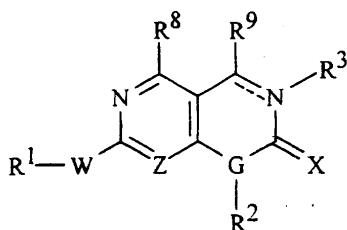
지금까지 이루어진 진전에도 불구하고, 경구로 생체내 이용가능하고 재발협착증, 혈관형성, 당뇨병성망막증, 건선, 외과적 유착, 황반변성, 및 아테롬성경화증과 같은 다양한 인간 종양 및 다른 증식성 질환의 치료에 유용한 소분자량 화합물에 대한 연구는 계속되어 왔다.

<발명의 요약>

본 발명은 암, 아테롬성경화증, 재발협착증, 혈관형성, 당뇨병성망막증, 건선, 및 자궁내막증과 같은, 세포 증식성 질환의 치료에 유용한 비시클릭 헤테로사이클을 제공한다. 본 발명자들은 시클린-의존성 키나제 (cdk) 및 티로신 키나제의 효능있는 억제제인 비시클릭 피리미딘 유사체의 군을 발견하였다. 상기 화합물은 합성이 용이하고, 경구 및 비경구를 비롯한 다양한 경로로 투여 가능하고, 독성이 거의 또는 전혀 없다.

본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물류 및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

### 화학식 I



상기 식 중에서,

점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;

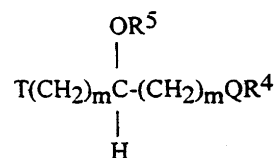
Z는 N 또는 CH이고;

G는 N 또는 CH이고;

W는 NH, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

X는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로시클릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알킬닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알킬닐기가 임의로는 NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5,6</sup>Y, 알킬, 페닐, 치환된 페닐, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>,

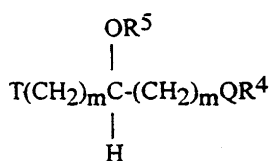


SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NHC(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S, NR<sup>4</sup>, N(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4,6</sup>Y, 또는 CR<sup>4,5</sup>이고, Q는 O, S, NR<sup>5</sup>, N(O)R<sup>5</sup>, 또는 NR<sup>5,6</sup>Y임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우, R<sup>3</sup>는 없고;

점선이 없는 경우에는, R<sup>3</sup>는 상기 정의된 R<sup>2</sup> 뿐만 아니라 OH, NR<sup>4,5</sup>, COOR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>,



PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>1</sub> 또는 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터

터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

$R^4$  및  $R^5$ 가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는 OH,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(CH_2)_mOR^4$ ,  $(CH_2)_mNR^4R^5$ ,  $T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $CO-T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $NH(CO)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $T-(CH_2)_mCO_2R^4$ , 또는  $T(CH_2)_mCONR^4R^5$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

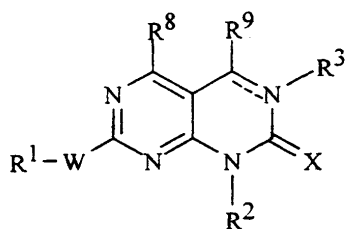
$R^6$ 는 알킬이고;

$R^8$  및  $R^9$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$  알킬,  $NR^4R^5$ ,  $N(O)R^4R^5$ ,  $NR^4R^5R^6Y$ , 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로,  $COR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_3R^4$ ,  $PO_3R^4$ , CHO, CN, 또는  $NO_2$ 이고;

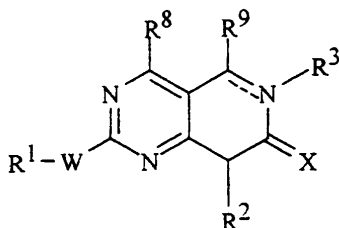
점선이 없는 경우,  $R^9$ 은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고; Y는 할로 상대-이온이다.

바람직한 실시형태에서, 본 발명은 화학식 II, III, 및 IV의 화합물을 제공한다.

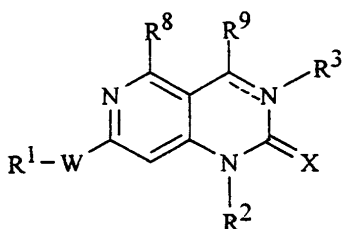
### 화학식 II



### 화학식 III



### 화학식 IV



상기 식 중에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , W,  $R^8$ , 및  $R^9$ 은 상기 정의된 바와 같다.

추가로 바람직한 화합물은 W가 NH인 상기 화학식의 화합물이다. 또한, 바람직한 화합물은  $R^1$ 이 치환된 알킬, 페닐, 또는 피리딜인 화합물이다.

또한, 본 발명은 제약상 허용가능한 당체, 희석제, 또는 그를 위한 부형제와 함께, 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 범위 내의 화합물은 cdk2, cdc2, 및 cdk4와 같은 시클린-의존성 키나제의 억제제이다. 또한, 본 발명의 화합물 중 몇몇은 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), 섬유아세포 성장 인자 (FGF), 및 표피 성장 인자 (EGF)를 포함하는 성장 인자-매개 티로신 키나제 뿐만 아니라 c-Src와 같은 비-수용체 티로신 키나제를 억제한다. 시클린-의존성 뿐만 아니라 성장 인자-매개 및 비-수용체 티로신 키나제의 억제제로서,

본 발명의 화합물은 포유류에서의 암, 건선, 및 아테롬성경화증, 당뇨병성 망막증 및 혈관형성과 연관된 혈관 평활근 세포 증식, 수술후 혈관 협착증 및 재발협착증과 같은 증식성 질환의 제어에 유용하다.

본 발명의 추가 실시형태는 세포 증식으로 인한 질환을 앓는 대상의 치료 방법이다. 이 방법은 치료를 요하는 대상에게 화학식 1의 화합물의 치료 유효량을 투여함으로써 상피성 기점의 종양형성 세포의 증식 및 혈관 평활근 증식, 및(또는) 세포 이동을 억제한다.

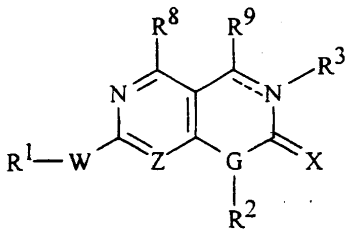
본 발명의 추가 실시형태는 포진 바이러스와 같은 DNA 종양 바이러스에 의해 야기되는 질환을 앓는 대상의 치료 방법이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명자들은 시클린-의존성 키나제 (cdk) 및 티로신 키나제의 효능있는 억제제이고 비정상적인 세포 증식으로 인한 질환을 앓는 대상을 치료하는데 유용한 새로운 화합물 류를 발견하였다. 본 발명의 범위 내의 화합물은 cdc2, cdk2, 및 cdk4와 같은 시클린-의존성 키나제, 및 PDGF<sub>r</sub>, FGF<sub>r</sub>, 및 c-Src와 같은 티로신 키나제의 억제제이다. 이들 키나제의 억제제로서, 본 발명의 화합물은 포유류에서의 암, 건선, 및 아테롬성경화증, 수술후 혈관 협착증 및 혈관형성, 당뇨병성망막증, 및 재발협착증과 연관된 혈관 평활근 증식과 같은 증식성 질환의 제어에 유용하다.

본 발명의 화합물에는 화학식 1의 화합물류 및 그의 제약상 허용가능한 염이 포함된다.

<화학식 1>



상기 식 중에서,

점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;

Z는 N 또는 CH이고;

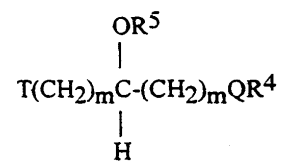
G는 N 또는 CH이고;

W는 NH, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

X는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로시클릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐기가 임의로는 NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5,6</sup>Y, 알킬, 페닐, 치환된 페닐, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>,

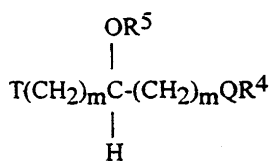


SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NHC(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>4,5</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S, NR<sup>4</sup>, N(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4,6</sup>Y, 또는 CR<sup>4,5</sup>이고, Q는 O, S, NR<sup>5</sup>, N(O)R<sup>5</sup>, 또는 NR<sup>5,6</sup>Y임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우, R<sup>3</sup>는 없고;

점선이 없는 경우에는, R<sup>3</sup>는 상기 정의된 R<sup>2</sup> 뿐만 아니라 OH, NR<sup>4,5</sup>, COOR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>,



PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>1</sub> 또는 2,

$(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

$\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{T}-(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{CO-T}-(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{T}-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ , 또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^4\text{R}^5$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

$\text{R}^6$ 는 알킬이고;

$\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 는 독립적으로  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{Y}$ , 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CN}$ , 또는  $\text{NO}_2$ 이고;

점선이 없는 경우,  $\text{R}^9$ 는 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고;  $\text{Y}$ 는 할로 상대-이온이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물군은  $X$ 가  $\text{O}$ 인 것이다.

또다른 바람직한 화합물군은  $W$ 가  $\text{NH}$ 인 것이다.

화학식 I의 바람직한 화합물군은  $X$ 가  $\text{O}$  또는  $\text{NHR}^{10}$ 이고,  $\text{R}^3$ 가  $\text{H}$  또는 치환된 아릴인 것이다.

또한 바람직한 군은  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  모두가 수소인 화학식 I의 화합물이다.

화학식 I의 또다른 바람직한 화합물군은  $X$ 가  $\text{O}$ 이고,  $\text{R}^2$ 가  $\text{Et}$ ,  $\text{Pr}$ ,  $i\text{-Pr}$ ,  $i\text{-Bu}$ ,  $i\text{-펜틸}$ , 또는 시클로알킬인 것이다. 특히 바람직한 화합물군은,  $X$ 가  $\text{O}$ 이고,  $\text{R}^2$ 가 시클로펜틸 또는 에틸인 화합물이다.

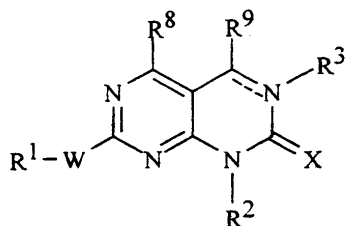
화학식 I의 또다른 바람직한 화합물군은,  $X$ 가  $\text{O}$ 이고,  $W$ 가  $\text{NH}$ 이고,  $\text{R}^1$ 이 알킬, 치환된 알킬, 페닐, 또는 치환된 페닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜인 화합물이다. 바람직한  $\text{R}^1$  치환된 페닐기에는 (치환되거나 안된) 4-피페리디닐, 4-(2-디에틸아미노에톡시), 4-피롤, 4-피라졸, 및 4-(4-메틸 피페라진-1-일)이 포함된다. 특히 바람직한 화합물의 군은,  $X$ 가  $\text{O}$ 이고,  $\text{R}^1$ 이 히드록시, 알콕시,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , 또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  (여기서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ ,  $\text{T}$ ,  $m$ , 및  $Q$ 는 모두 상기 정의된 바와 같음)으로 치환된 페닐이다. 더욱 바람직한 화합물의 군은,  $X$ 가  $\text{O}$ 이고,  $\text{R}^1$ 이  $\text{NR}^4\text{R}^5$  또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  (여기서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ ,  $\text{T}$ ,  $m$ , 및  $Q$ 는 모두 상기 정의된 바와 같음)으로 치환된 페닐이다.

화학식 I의 또다른 바람직한 화합물군은  $X$ 가  $\text{NH}$ 인 화합물이다.

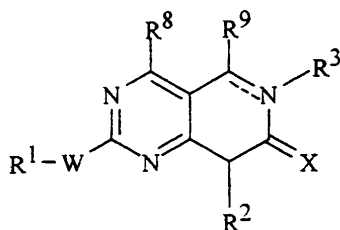
본 발명의 더욱 바람직한 화합물은  $Z$ 가  $\text{N}$ 인 화학식 I의 피리미도[4,5-d]피리미딘이다.

본 발명으로 제공되는 특히 바람직한 화합물은 화학식 II, III, 및 IV의 화학식을 갖는다.

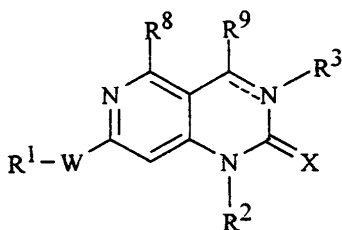
<화학식 II>



<화학식 III>



## &lt; 화학식 IV &gt;

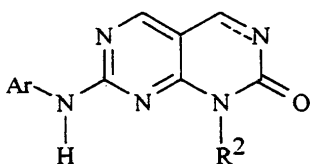


상기 식 중에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , W,  $R^8$ ,  $R^9$ , 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

추가로 바람직한 화합물은 W가 NH인 상기 화학식을 갖는다. 또한 바람직한 군은  $R^1$ 이 알킬, 치환된 페닐 또는 피리딜인 화합물이다.

본 발명의 추가로 바람직한 화합물은 화학식 V의 화합물이다.

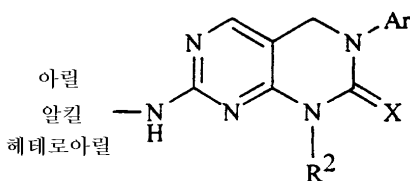
## 화학식 V



상기 식 중에서,  $R^2$ 는 상기 정의된 바와 같고, Ar은 페닐, 치환된 페닐, 또는 헤테로아릴이다. 이상적으로,  $R^2$ 는 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 또는 이소펜틸과 같은 알킬이거나, 또는 노르보르닐, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 아다만틸과 같은 시클로알킬이다. 가장 바람직한 Ar기는 페닐, 바람직하게는 페닐, 클로로, 브로모, 메틸, 메톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 2-디에틸아미노에톡시, 메톡시카르보닐메틸, 카르복시, 카르복시메틸, 에톡시카르보닐, 2-카르복시메틸, 2-에톡시카르보닐메틸,  $NR^4R^5$ , 및  $O(CH_2)_nNR^4R^5$  (여기서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 상기 정의된 바와 같음)으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3 개의 기로 치환된 페닐이다. 또다른 바람직한 Ar기는 피리딜 및 티아졸릴, 예를 들면, 임의로는 각각 알킬, 할로, 페닐, 히드록시페닐, 또는 알콕시페닐로 치환되는 피리딜 및 티아졸릴, 예를 들어 3-피리딜, 2-티아졸릴이다.

다른 바람직한 화합물은 화학식 VI의 화학식을 갖는다.

## 화학식 VI



상기 식 중에서, 알킬, Ar, 아릴, 헤테로아릴,  $R^2$  및 X는 상기 정의된 바와 같다. 화학식 VI의 특히 바람직한 화합물은 X가 O 또는  $NHCO R^4$ , 예를 들어  $NHCO$  알킬 및  $NHCONH$  알킬이다. 바람직한 아릴기는 페닐 및 치환된 페닐이다. 바람직한 헤테로아릴기는 피리딜 및 치환된 피리딜이다.

W가 S, SO, 또는  $SO_2$ 인 화학식 I의 화합물은 W가 NH인 화합물로 가는 중간체로서 특히 유용하며, 또한 이러한 화합물도 시클린-의존성 키나제 및 티로신 키나제에 대한 억제 활성을 나타낸다.

달리 언급하지 않는 한, 하기 정의는 본 명세서 전체에 걸쳐 적용된다.

"알킬"은 (달리 언급하지 않는 한) 탄소원자수 1 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기를 말하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, n-헥실 등이 포함된다.

"할로"에는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도가 포함된다.

"알케닐"은 탄소원자수 2 내지 10의, 이중 결합을 1 또는 2개 갖는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소기를 말하고, 에틸, 3-부텐-1-일, 2-에테닐부틸, 3-헥센-1-일, 6-옥타디엔-1-일 등이 포함된다.

"알킬닐"은 탄소원자수 2 내지 10의, 삼중 결합을 1 또는 2개 갖는 직쇄 및 분지쇄 탄화수소기를 말하고, 에틸닐, 3-부틴-1-일, 프로피닐, 2-부틴-1-일, 3-펜틴-1-일, 3,6-옥타디엔-1-일 등이 포함된다.

"시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로헥실, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로부틸, 아다만틸, 노르피나닐, 데칼리닐, 노르보르닐, 시클로헥실 및 시클로펜틸과 같은 모노시클릭 또는 폴리시클릭 히드록아르빌기를 말한다. 이러한 기들은 히드록시, 케토 등과 같은 기로 치환될 수 있다. 또한 1 내지 3 개의 헤테로원자로 탄소를 대체한 고리도 또한 포함된다. 이러한 기는 "헤테로시클릴"이라 명명하며, 이는 O, S, 또는  $\text{NR}_2$  로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 시클로알킬기를 말하고, 예로는 옥시라닐, 피롤리디닐, 피페리딜, 테트라히드로피란, 및 모르폴린이 있다.

"알콕시"는 산소를 통해 결합된 상기 언급된 알킬기를 말하고, 예로는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, tert-부톡시 등이 포함된다. 또한 알콕시는  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$  등과 같은 폴리에테르를 말한다.

"알카노일"기는 카르보닐을 통해 연결된 알킬, 즉  $\text{C}_1-\text{C}_9-\text{C}(\text{O})-$ 이다. 이러한 기에는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 및 이소부티릴이 포함된다.

"아실"은 카르보닐기를 통해 결합된 알킬 또는 아릴(Ar)기, 즉  $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$ 를 말한다. 예를 들면, 아실에는 치환된 알카노일을 비롯한  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  알카노일이 포함되고, 여기서 알킬부분은  $\text{NR}^4\text{R}^5$  또는 카르복시기 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환될 수 있다. 통상적인 아실기에는 아세틸, 벤조일 등이 포함된다.

상기 언급한 알킬, 알케닐, 알콕시, 및 알킬닐기는 바람직하게는  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , 페닐, 치환된 페닐, 티오  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  알콕시, 히드록시, 카르복시,  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  알콕시카르보닐, 할로, 니트릴, 시클로알킬, 및 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1 내지 2 개의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리로부터 선택되는 1 내지 3 개의 기에 의해 임의로 치환된다. "치환된 질소"는  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$  알킬 또는  $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$  (여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3임)을 갖는 질소를 말한다. 퍼할로 및 폴리할로 치환도 또한 포함된다.

치환된 알킬기의 예에는 2-아미노에틸, 펜타클로로에틸, 트리플루오로에틸, 2-디에틸아미노에틸, 2-디메틸아미노프로필, 에톡시카르보닐메틸, 3-페닐부틸, 메타닐술폰파닐메틸, 메톡시메틸, 3-히드록시펜틸, 2-카르복시부틸, 4-클로로부틸, 3-시클로프로필프로필, 펜타플루오로에틸, 3-모르폴리노프로필, 피페라지닐메틸, 및 2-(4-메틸피페라지닐)에틸이 포함된다.

치환된 알킬닐기의 예에는 2-메톡시에틸, 2-에틸술폰파니에틸, 4-(1-피페라지닐)-3-(부틸), 3-페닐-5-헥실, 3-디에틸아미노-3-부틸, 4-클로로-3-부틸, 4-시클로부틸-4-헥세닐 등이 포함된다.

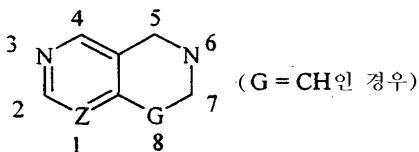
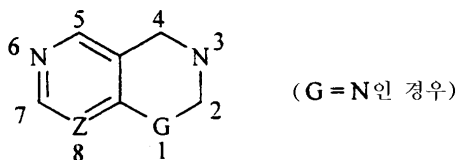
통상적인 치환된 알콕시기에는 2-아미노에톡시, 트리플루오로에톡시, 2-디에틸아미노에톡시, 2-에톡시카르보닐에톡시, 3-히드록시프로폭시, 6-카르복시헥실옥시 등이 포함된다.

또한, 치환된 알킬, 알케닐, 및 알킬닐 기의 예에는 디메틸아미노메틸, 카르복시메틸, 4-디메틸아미노-3-부틴-1-일, 5-에틸메틸아미노-3-펜틴-1-일, 4-모르폴리노부틸, 4-테트라히드로피리니디부틸, 3-이미다졸리딘-1-일프로필, 4-테트라히드로티아졸-3-일-부틸, 페닐메틸, 3-클로로페닐메틸 등이 포함된다.

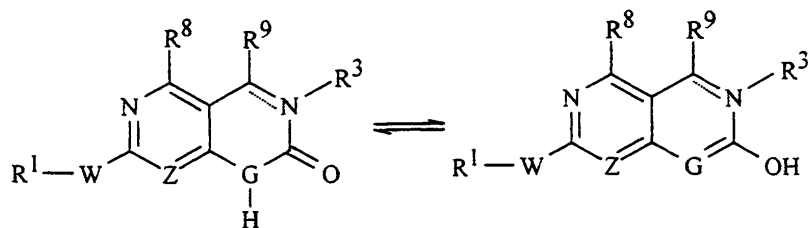
용어 "Ar" 및 "아릴"은 비치환된 및 치환된 방향족 기를 말한다. 헤테로아릴기는 고리 원자수가 4 내지 9이고, 이들 중 1 내지 4개는 O, S, 및 N으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직한 헤테로아릴 기는 5원 또는 6원 방향족 고리 중에 1 내지 2 개의 헤테로원자를 갖는다. 모노 및 비시클릭 방향족 고리계는 아릴 및 헤테로아릴의 정의에 포함된다. 통상적인 아릴 및 헤테로아릴 기에는 페닐, 3-클로로페닐, 2,6-디브로모페닐, 2-피리딜, 3-메틸-2-피리딜, 3-벤조티에닐, 2,4,6-트리브로모페닐, 4-에틸-2-벤조티에닐, 2-푸라닐, 3,4-디에틸-2-푸라닐, 1-나프틸, 4,7-디클로로-2-나프틸, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 티아졸 등이 포함된다. 특히 바람직한 헤테로아릴기는 피리딜이다.

바람직한 Ar기는 페닐, 및 알킬, 알콕시, 티오, 티오알킬, 히드록시,  $-\text{COOR}^7$ , 화학식  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 아미노,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ , 및  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$  또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$  [여기서, m는 1 내지 6이고, T는 O, S,  $\text{NR}^4$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^6\text{Y}$ , 또는  $\text{CR}^4\text{R}^5$ 이고, Q는 O, S,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^5$ , 또는  $\text{NR}^5\text{R}^6\text{Y}$  (여기서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 은 상기 기재된 바와 같고,  $\text{R}^7$ 은 H, 알킬 또는 치환된 알킬, 예를 들면, 메틸, 2-아미노에틸, 트리클로로에틸, 디페닐메틸 등임)임]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 또는 3개의 기에 의해 치환되는 페닐이다. 알킬 및 알콕시 기는 상기 기재된 바와 같이 치환될 수 있다. 예를 들면, 통상적인 기는 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 히드록시알킬, 히드록시알콕시, 및 알콕시알킬이다.

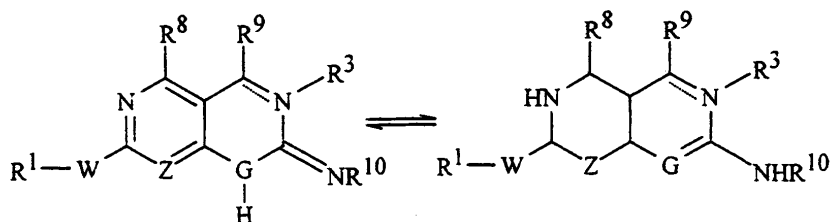
본 발명의 화합물은 하기 위치 지정에 따라 명명할 것이다.



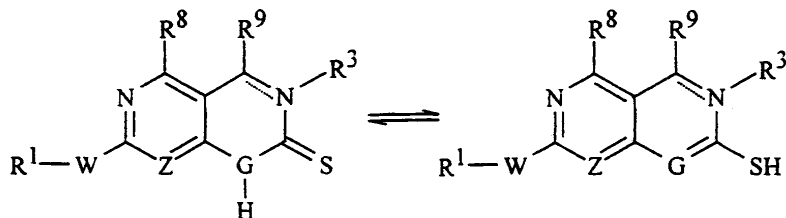
당 업자들은 상기 화학식으로 정의된 화합물이 토토머형으로 존재할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 2-케토 화합물은 R<sup>2</sup>가 수소일 경우 하기와 같이 2-엔올로 토토머화될 수 있다.



유사하게, 2-이미노 화합물은 하기와 같이 2-아미노 화합물로 토토머화될 수 있다.



2-티온은 하기와 같이 티올로 토토머화될 수 있다.



화학식 I 내지 IV의 화합물의 모든 토토머형은 본 발명의 범위에 있는 것으로 간주되어 포함된다.

본 발명의 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화 형태를 포함한 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화된 형태를 포함한 용매화 형태가 비용매화 형태와 동등하며, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

화학식 I의 화합물로 산 부가 및(또는) 염기성 염 등의 염, 용매화물 및 N-옥시드를 포함하는 제약상 허용가능한 제형을 추가로 형성할 수 있다. 또한, 본 발명은 제약상 허용가능한 담체, 희석제, 또는 그를 위한 부형제와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 모든 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 산 부가 염에는 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 인 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염 뿐만 아니라 지방족 모노- 및 디카르복실산, 페닐-치환된 알카노산, 히드록시 알카노산, 알칸디오산, 방향족산, 지방족 및 방향족 술폰산 등과 같은 유기산으로부터 유래된 염이 포함된다. 따라서, 이러한 염에는 술페이트, 피로술페이트, 비술페이트, 술파이트, 비술파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠술포네이트, 톨루엔술포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄술포네이트 등이 포함된다. 또한 예로는, 아르기네이트, 글루코네이트, 갈락투로네이트 등과 같은 아미노산의 염이 있다 (예를 들면, 문헌 [Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19] 참조).

염기성 화합물의 산 부가 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 통상의 방법으

로 염을 생성하여 제조된다. 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시키고 통상의 방법으로 유리 염기를 분리하여 재생성할 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정 물성에 있어서 그의 개별적인 염 형태와 다소 다르나, 그렇지만, 본 발명의 목적에 있어 염은 상기 그의 개별적인 유리 염기와 동등하다.

제약상 허용가능한 염기 부가 염은 알칼리 및 알칼리 토금속 수산화물과 같은 금속 또는 아민, 또는 유기 아민과 함께 형성된다. 양이온으로서 사용되는 금속의 예는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이다. 적당한 아민의 예는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 및 프로카인이다 (예를 들면, 상기 버지 (Berger) 등의 문헌 참조).

산성 화합물의 염기 부가 염은 유리 산 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 통상의 방법으로 염을 생성하여 제조된다. 유리 산 형태는 염 형태를 산과 접촉시키고 통상의 방법으로 유리 산을 분리하여 재생성할 수 있다. 유리 산 형태는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정 물성에 있어서 그의 개별적인 염 형태와 다소 다르나, 그렇지만, 본 발명의 목적에 있어 염은 그의 개별적인 유리 산과 동등하다.

본 발명의 화합물은 암 (예를 들면, 백혈병 및 폐암, 유방암, 전립선암, 및 흑색종과 같은 피부암) 및 건선, HSV, HIV, 재발협착증, 및 아테롬성경화증을 포함하나 이에 국한되지 않는 다른 증식성 질환의 치료에 유용하다. 암 치료에 본 발명의 화합물을 사용하기 위해서는, 암 환자에게 본 발명의 화합물을 포함하는 제약상 허용가능한 조성물을 치료학적 유효량으로 투여한다.

본 발명의 또다른 실시 형태는 혈관 평활근 세포 증식으로 인한 질환을 앓는 대상의 치료 방법이다. 본 발명의 범위 내의 화합물은 혈관 평활근 세포 증식 및 이동을 효과적으로 억제한다. 이 방법은 화학식 I의 화합물의 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여함으로써 혈관 평활근 세포 증식, 및(또는) 이동을 억제하는 것을 포함한다.

본 발명의 화합물은 제제화되어 경피 투여 및 직장 투여를 비롯한 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 당 업계의 숙련자들은 하기 투여 형태에 활성 성분으로서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 상용하는 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물이 포함한다는 것을 인지할 것이다.

본 발명의 또다른 실시 형태는 제약상 허용가능한 담체, 희석제, 또는 그를 위한 부형제와 함께 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물이다. 본 발명의 화합물로 제약 조성물을 제조함에 있어, 제약상 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고상 제형에는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약, 및 분산성 과립제가 포함된다. 고상 담체는 희석제, 풍미제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐형성제로서 기능할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

산제의 경우, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합되는 활석 또는 전분과 같은 미분된 고체이다. 정제의 경우, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적당한 비율로 혼합되고, 원하는 모양 및 크기로 압형된다.

본 발명의 제형은 바람직하게는 약 5% 내지 약 70% 또는 그 이상으로 활성 화합물을 함유한다. 적당한 담체는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 당류, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점의 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 경구 용도로 바람직한 형태는 캡슐제이며, 이는 다른 담체-함유 또는 -무함유 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여져 결합되는 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐형성제와 활성 성분의 제형을 포함한다. 유사하게, 카세제 및 함당정제도 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제, 및 함당정제는 경구 투여에 적당한 고체 투여 형태로 사용될 수 있다.

좌약의 제조에 있어서, 지방산 글리세라이드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점의 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 그 중에 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질 혼합물을 통상적인 크기의 주형에 붓고, 냉각시켜 고형화한다.

액상 제형에는 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액제와 같은 용액제, 현탁제, 및 유제가 포함된다. 비경구 주입의 경우, 액상 제형은 폴리에틸렌 글리콜 수용액, 등장성 염수, 5% 수성 글루코스 등 중의 용액으로 제제화될 수 있다. 경구 용도에 적당한 수용액은 활성 성분을 수중에 용해시키고, 원하는 적당한 착색제, 풍미제, 안정제 및 증점제를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 경구 사용에 적당한 현탁 수용액은 수중에 미분된 활성 성분을 분산시키고, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 또는 다른 공지된 현탁제와 같은 점성 물질과 혼합함으로써 만들 수 있다.

또한 포함되는 것은 사용전 즉시 경구 투여를 위한 액상 제형으로 전환되는 고상 제형이다. 이러한 액체 형태에는 용액, 현탁액, 및 유제가 포함된다. 이러한 제형은 활성 성분 이외에도 착색제, 풍미제, 안정제, 완충액, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다. 왁스, 중합체, 미립자 등은 서방성 투여 형태를 제조하는데 사용할 수 있다. 또한, 삼투성 펌프는 장기간 동안 균일하게 활성 화합물을 전달하는데 사용할 수 있다.

본 발명의 제약학적 제형은 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제형은 활성 성분을 적당한 양으로 함유하는 단위 제형으로 세분된다. 단위 투여 형태는 용기 중 또는 앰플 중의 포장한 정제, 캡슐제 및 산제와 같은 제형의 양을 나누어 담은 포장 제형으로 만들 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제, 또는 함당정제 자체일 수 있거나, 포장된 형태 중에 임의의 적당한 수일 수 있다.

화학식 I 및(또는) II의 화합물의 치료학적 유효량은 통상적으로 1 일당 체중 1 kg 당 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 통상적인 성인 투여량은 1 일당 약 50 mg 내지 약 800 mg일 것이다. 단위 투여 제형 중의 활성 성분의 양은 변하거나, 특정 용도 및 활성 성분의 효력에 따라 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 100 mg으로 변경 또는 조정할 수 있다. 조성물은, 원한다면, 다른 상용성 치료제도 함유할 수 있다. 화학식 I 및(또는) II의 화합물을 사용하는 치료를 필요로 하는 대상에게 1 일당 약 1 내지 약 500 mg의 투여량을 24 시간 동안 일회 또는 다회 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물은 결합되어 cdk, PDGFr, FGFr, c-src, 및 EGFr-FL과 같은 다른 단백질을 포스포릴화하는 성능을 갖는 단백질의 활성을 억제할 수 있다. cdk는 시클린과의 복합체를 형성하고, 이러한 복합체는 주요 단백질을 포스포릴화하여 세포가 세포 주기를 진행해가도록 한다 [Meijer L., Progress in Cell Cycle Research, 1995;1:351-363]. 본 발명의 화합물은 이러한 인산화를 억제하므로, 암 및(또는) 재발협착증 및 다른 증식성 질환의 치료용 항증식제로서 사용될 수 있다.

cdk 및 다른 키나제에 대한 그의 억제 활성 때문에, 본 발명의 화합물은 또한 시험관 내 및 생체 내에서 이러한 키나제의 작용 메카니즘의 유용한 연구용 재료가 된다.

본 명세서 내에서 본 발명의 형태가 지금은 바람직한 실시 형태를 구성하지만, 다른 가능성도 많다. 본 발명의 모든 가능한 동등한 형태 또는 세부 형태를 언급하려는 것은 아니다. 본 명세서에 사용된 용어는 한정적이기보다는 단지 설명을 위한 것이라는 것을 이해할 것이며, 당 업계의 숙련자들은 본 발명의 취지 또는 범위 내에서 다양한 변화가 가능함을 알 것이다.

하기 화합물은 본 발명에 의해 제공된 특정 실시 형태를 설명하며, 하기 기재된 화합물은 바람직한 실시 형태 중에 있다.

1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타노일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-시클로펜탈-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(4-메탄술포닐-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;



2(1H)-온;

7-[3-(N-디메틸아미노프로필-카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[3-(N-디메틸아미노프로필-카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[3-(카르복시)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-[4-(2-에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-[4-(2-에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-카르복시프로필)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-카르복시프로필)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-[4-(포르밀-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-[4-(포르밀-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타오일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-메틸-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-이소프로필-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-

2(1H)-온;

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);

1-시클로펜탈-7-(4-메틸술폰닐-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜탈-7-(피리딘-4-일아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-[7-(4-플루오로-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-이소프로필-3-(7-페닐아미노-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일)-우레아;

1-[7-[4-(3-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아;

1-이소프로필-3-[7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아;

N-[7-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부티라미드;

N-[7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-이소부티라미드;

N-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부티라미드;

3-메틸-N-[7-(피리딘-4-일아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-부티라미드;

1-이소프로필-3-[7-(피리딘-4-일아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

N-[7-[4-(3-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부티라미드;

3-메틸-N-[7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-부티라미드;

1-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아;

1-[7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-tert-부틸-3-[7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-(2-벤질옥시에틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(티오펜-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(티오펜-2-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-

2(1H)-온;

1-(테트라히드로푸란-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(헥사-2,4-디엔-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(프로프-2-인-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-[3-(디메틸아미노)프로프-1-일]-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(3-히드록시프로프-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(피리딘-4-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(3,5-디메틸헵트-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(2-벤질옥시메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(티오펜-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(티오펜-2-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(테트라히드로푸란-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(헥사-2,4-디엔-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(프로프-2-인-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-[3-(디메틸아미노)프로프-1-일]-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(3-히드록시프로프-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(피리딘-4-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(3,5-디메틸헵트-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-시클로펜틸-7-(4-피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-아미노피롤리딘-1-일)페닐아미노]-1-시클로펜틸피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

2-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-8-이소프로필-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;

8-시클로펜틸-2-[4-(헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;

2-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-8-시클로펜틸-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;

N-[2-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-8-시클로펜틸-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일]-2,2-디메틸-프로피온아미드;

N-{2-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타노일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-8-시클로펜틸-피리도[4,3-d]-피리미딘-7-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드;

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;

7-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐아미노]-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온; 및

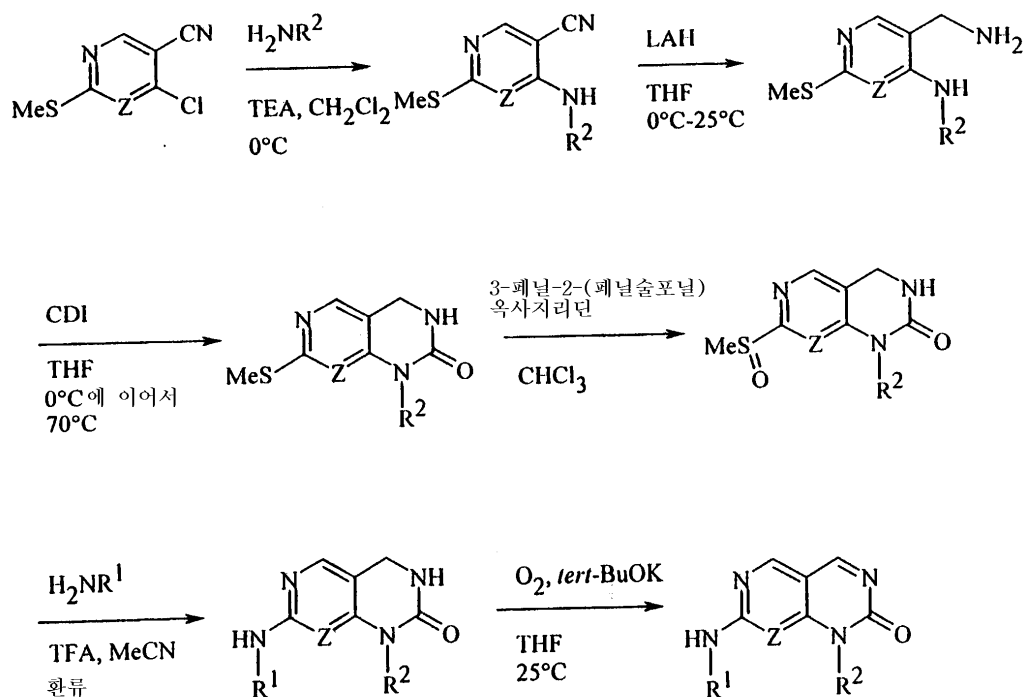
7-(피리딘-4-일아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온.

Z가 N 또는 C인 화학식 1의 화합물은 반응식 1 내지 3에 요약한 합성법에 따라 제조될 수 있다. 하기 반응식이 흔히 특정 구조를 지시한다 하더라도, 당 업계의 숙련자들은 이 방법이 유기 화학의 기술에서의 표준 방법에 의한 반응성 관능기의 보호 및 탈보호를 적당히 고려하면, 화학식 1의 유사한 화합물에도 광범위하게 적용된다는 것을 알것이다. 예를 들면, 원하지 않은 부반응을 예방하기 위해 히드록시기는 통상적으로 분자의 다른 부위에서의 화학 반응 동안 에테르 또는 에스테르로 전환될 필요가 있다. 히드록시 보호기는 용이하게 제거되어 유리 히드록시기를 제공한다. 아미노기 및 카르복실산 기도 원치 않는 부반응을 막도록 유사하게 유도체화 된다. 통상적인 보호기 및 이들을 결합 및 분할하는 방법은 문헌 [Greene and Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, (2nd Ed., 1991), McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, New York, 1973]에 기재되어 있다.

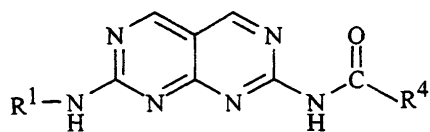
반응식 1은 본 발명의 비시클릭 피리미딘 및 비시클릭 3,4-디히드로피리미딘의 제조 방법을 나타낸 것이다. 이 합성은 통상적인 반응물로부터 용이하게 제조되는 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보닐리드 또는 4-클로로-6-(메틸티오)-3-피리딘카르보닐리드로부터 시작된다. 트리에틸아민과 같은 3급 아민의 존재하에서 테트라히드로푸란(THF)와 같은 용매 중에서 4-클로로 기를 아민으로 대체하면 상응하는 4-아미노-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보닐리드 또는 4-아미노-6-(메틸티오)-3-피리딘카르보닐리드가 제공된다. 사용된 아민은 무수물 또는 메틸 또는 에틸 아민과의 수용액, 또는 시클로펜틸아민일 수 있다. 수산화 암모늄 수용액을 사용하면 상응하는 1급 아민이 4 위치에 제공된다. LAH와 같은 통상적인 환원제로 시아노기를 환원하면 상응하는 아미노메틸 유사체가 제공된다. 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI)와 같은 시약과 반응시키면 환화가 달성된다. 실온에서 클로로포름과 같은 용매 중 옥사지리딘과 같은 산화제로 메틸티오기를 산화시키면 메틸 술폭시드 유도체가 제공된다. 아민 ( $H_2NR^1$ )으로 술폭시드를 대체하면 상응하는 7-아미노-3,4-디히드로-비시클릭 피리미딘이 형성된다. 대체에 필요한 온도는 사용되는 아민에 따른다. 방향족, 2급, 및 3급 아민은 통상적으로 1급 지방족 또는 벤질 아민보다 더 높은 온도를 요구한다. 아닐린과 같은 방향족 아민을 사용할 때, 반응은 통상적으로 고온 (예, 80 내지 150 °C)에서 용매로서의 아민과 함께 수행된다.

비시클릭 3,4-디히드로피리미딘은 칼륨 tert-부톡시드 및 산소와 같은 산화제와 반응시키면 용이하게 산화되어, 본 발명의 상응하는 비시클릭 피리미딘을 제공한다.

## 반응식 1



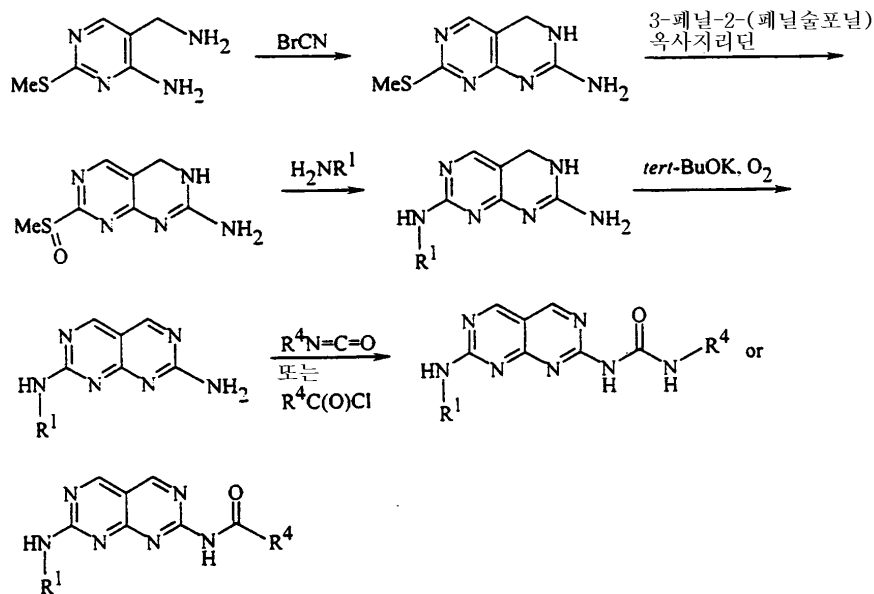
반응식 1a는  $R^2$ 가 H이고, X가  $\text{NHR}^{10}$ 인 화학식 1의 비시클릭 피리미딘의 전형적인 제조 방법을 나타낸 것이다. 적합하게 치환된 2-메틸티오-5-아미노메틸-4-아미노-피리미딘을 먼저 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 디히드로피리미도 피리미딘으로 환화시킨다. 메틸티오기는 옥사지리딘 또는 퍼벤조산과 같은 산화제와 반응시켜 술폭시드로 산화시킨다. 메틸술폭시드 잔기는 아민 ( $\text{R}^1\text{NH}_2$ )과 반응시키면 용이하게 대체되어, 2-위치에 아미노기를 갖는 7-아미노-3,4-디히드로 비시클릭 피리미딘을 제공한다. 이러한 디히드로 피리미딘은 칼륨 *tert*-부톡시드 및 산소와 같은 통상적인 산화제를 사용하는 산화에 의해 상응하는 방향족 피리미딘으로 용이하게 전환된다. 2-아미노 디히드로피리미딘 및 2-아미노 피리미딘은 유용한 생물학적 제제이면서 또한 2-아미노기가 표준 방법, 예를 들어 알킬화 또는 아실화로 유도체화되는 중간



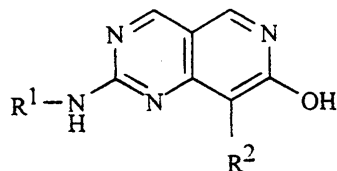
체로서 기능하여, X가  $\text{NHR}^{10}$ , 예를 들어 제공한다.

인 화학식 1의 화합물을

## 반응식 1a



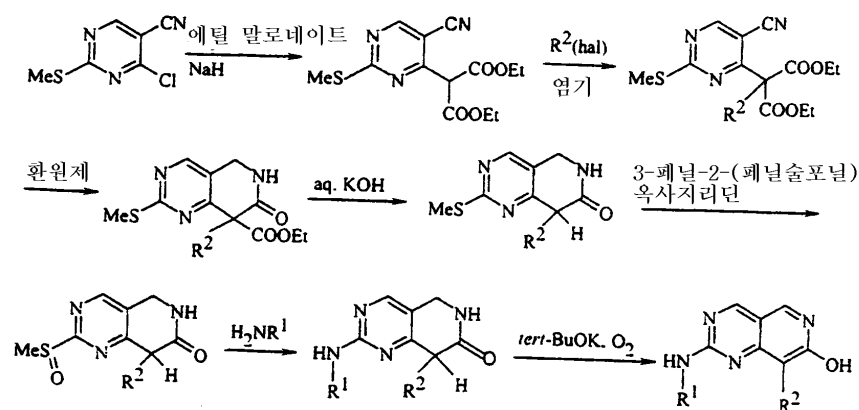
반응식 1b 및 1c에는 G가 C인 화학식 1의 비시클릭 피리미딘을 제조하는 통상적인 방법이 기재되어 있다. 반응식 1b에서는, 2-메틸티오-4-할로-5-시아노 피리미딘을 수소화 나트륨과 같은 염기의 존재하에서 알킬 말로네이트와 반응시키면 피리미딜 말로네이트 유도체가 제공된다. 탄산 나트륨 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에서 피리미딜 말로네이트 중간체와 알킬 또는 시클로알킬 할라이드를 반응시키면 알킬 및 시클로알킬과 같은 R<sup>2</sup>기를 삽입할 수 있다. 피리미딜 말로네이트 중간체와 같은 5-시아노기는 환원제와 용이하게 반응되어 아미노 메틸기로 환원되고, 그 다음 아미노기는 말로네이트 부분의 알콕시기 중 하나를 대체하여, 폐환을 수행하여 상응하는 디히드로 피리도피리미딘이 제공된다. 잔여 말로네이트 카르복시기의 탈카르복실화는 알칼리 히드록시드와 같은 염기와 반응으로 용이하게 수행되어, 2-메틸티오-5,6-디히드로피리도피리미딘이 제공된다. 메틸티오기는 숯속사이드로 산화된 후, 아민 (R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>)과의 반응으로 용이하게 대체되어, 2-아미노-5,6-디히드로피리도피리미딘이 제공된다. 알칼리 금속 알콕시드 및



산소와의 반응에 의한 추가 산화로 화학식 1-피리도피리미딘이 제공된다.

의 완전한 방향족 7-히드록

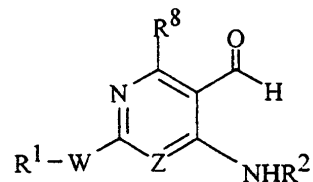
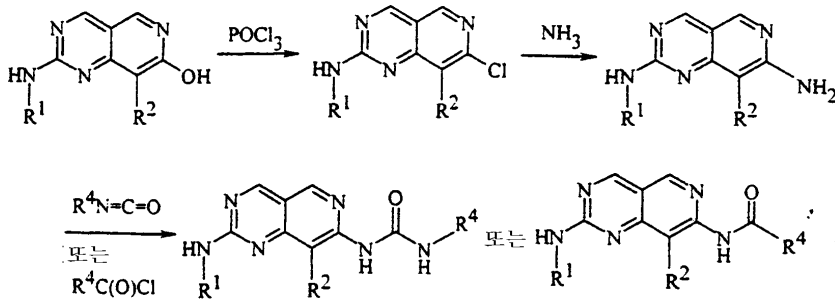
## 반응식 1b



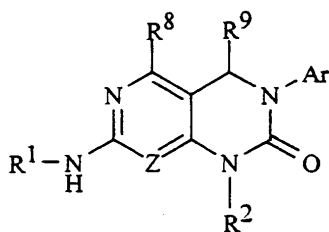
반응식 1c에는 상기 언급된 바와 같이 제조된 7-히드록시 피리도피리미딘의 화학식 1의 7-치환된 아미노 화합물 ( $X=NHR^{10}$ )로의 통상적인 전환이 나타나 있다. 7-히드록시 화합물을 먼저 인 옥시 할라이드와 반응시키면 상응하는 7-할로 피리도 피리미딘이 제공된다. 7-할로기는 암모니아와 같은 아민과의 반응에 의해 용이하게 치환되어 7-아미노 화합물이 제공되며, 이는 표준 방법으로 유도체화되어 X가  $NHR^{10}$ , 예를 들

어  $NHCR^4$  인 화학식 1의 피리도피리미딘이 제공된다.

### 반응식 1c

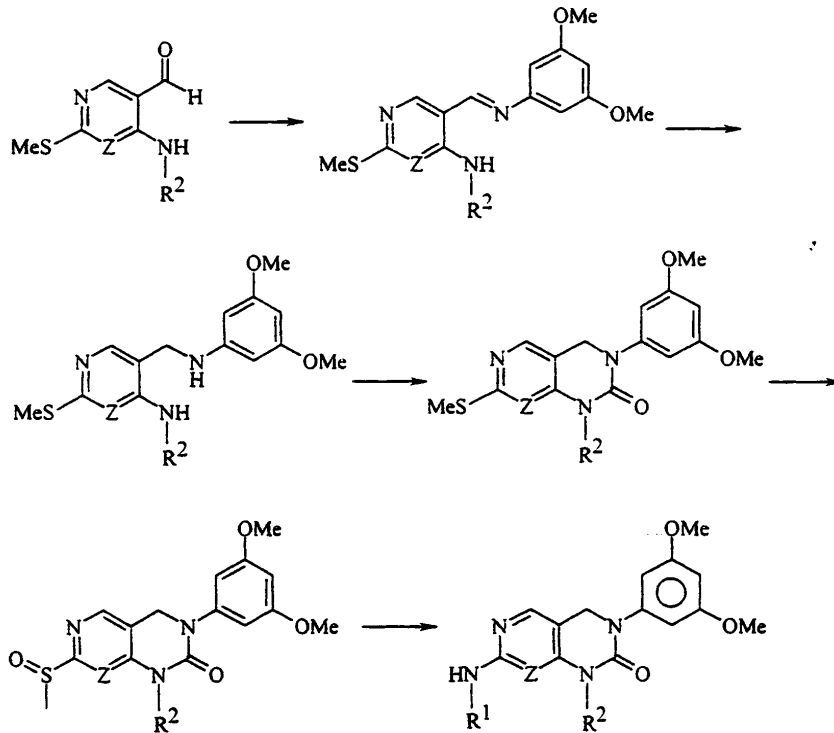


반응식 2에는  $R^2$ 가 예를 들어 H 또는 에틸과 같은 알킬인 화학식 1의 적당하게 치환된 피리딜 또는 피리미딜 알데히드로 출발하는 본 발명의 화합물의 약간 상이한 제조 방법이 기재되어 있다. 반응식 2 중 모든 반응은 공지된 방법으로 수행된다. 알데히드를 N-치환된 아민 ( $H_2NR^3$ )로 축합시키면 이민이 제공된다. 이민은 2급 아민으로 환원되고, 환원된 아민은 환화된 후 주요 술폭시드 중간체로 전환된다. 술폭시드기를 임의의 1급 아민과 실질적으로 반응시키면 용이하게 대체되어 화학식

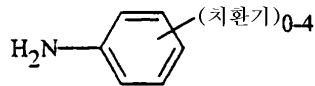


의 본 발명의 화합물이 제공된다.

## 반응식 2

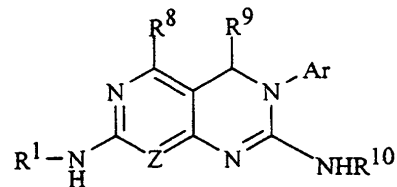


본 발명의 화합물의 바람직한 기는  $R^3$ 가 이치환, 삼치환, 또는 사치환된 페닐과 같은 아릴인 화학식 1의 구조를 갖는다. 이들은 상기 방법 중 임의의 방법에 의해, 예를 들어 반응식 2에 기재된 바와 같이 적당하게 치환된 아닐린을 피리딜 또는 피리미딜 알데히드와 반응시켜 용이하게 제조된다. 반응에 사용할 수



있는 통상적인 아닐린은 화학식  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^3$  을 갖고, 여기서 치환기는 페닐, 클로로, 브로모, 메틸, 메톡시, 히드록시, 히드록시메틸, 2-디에틸아미노에톡시, 메톡시카르보닐메틸, 카르복시, 카르복시메틸, 에톡시카르보닐, 2-카르복시에틸, 2-에톡시카르보닐에틸,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , 및  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NR}^4\text{R}^5$  (여기서,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 상기 정의된 바와 같음)으로부터 선택된다.

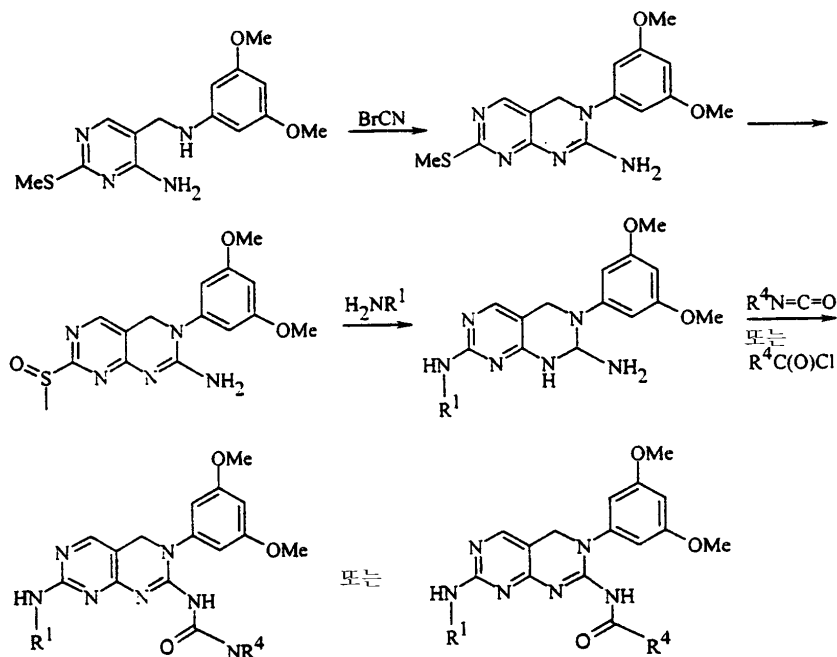
상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 바람직한 군은 X가  $\text{NR}^{10}$ 일 뿐만 아니라 X가 0인 화학식 1의 구조를 갖는다. 본 발명의 통상적인 화합물은 반응식 2에 기재된 ( $\text{R}^2$ 가 H인) 환원된 이민으로 출발하여 반응식 3에 따라 제조된다. 상기 언급된 바와 같이, 환원된 이민은 시아노겐 브로마이드와의 반응에 의해 환화되고, 7-메틸티오기는 상응하는 술폭시드로 산화된다. 메틸술폭시드기는 1급 아민 ( $\text{H}_2\text{NR}^1$ )과의 반응으로 대체되고, 알킬화제 또는 아실화제 (예, 알킬 이소시아네이트 또는 아실 할라이드)와의 반응에 의



한 2-아미노기의 유도체화에 의해 X가  $\text{NHR}^{10}$ , 예를 들어  $\text{NH}_2$ 인 화학식 1의 본 발명 화합물을 제공한다.

인 화학식

## 반응식 3



본 발명의 모든 화합물은 원하는 경우 표준 방법에 의해 용이하게 정제된다. 사용되는 통상적인 정제 단계에는 실리카 겔 또는 알루미나와 같은 고상 지지체 상에서의 크로마토그래피가 포함된다. 용리는 통상적으로 아세톤, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 에탄올, 트리에틸아민, 및 이러한 용매의 혼합물과 같은 통상적인 용매를 사용하여 수행한다. 메탄올, 에탄올, 디에틸 에테르, 에틸 아세테이트 등과 같은 통상적인 용매로부터의 결정화와 같은 다른 정제 방법도 유사하게 사용할 수 있다. 종종 이러한 결정화에서는 에탄올 용매화물 뿐만 아니라 수화물과 같은 용매가 사용되고, 이러한 모든 용매화물 및 수화물은 본 발명의 범위에 포함된다.

하기 상세한 실시예로 상기 통상적인 반응식을 추가로 설명하며, 이는 설명을 목적으로 한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하거나 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 당 업자들은 본 발명의 개념 및 범위를 벗어나지 않으면서 변형 및 개질이 가능하다는 것을 인식할 것이다.

제조예 1 내지 10 및 실시예 1 내지 47은 상기 반응식 1에 나타난 통상적인 반응식의 특정 실시형태이다.

## 실시예

## &lt; 제조예 1 &gt;

## 4-히드록시-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴

메탄올 800 mL 중 방금 증류한 에틸 (에톡시메틸렌)시아노아세테이트 119 g (703 mmol)의 5 °C 용액에 2-메틸-2-티오수도우레아 108 g (599 mmol)을 첨가하였다. 메탄올 800 mL에 나트륨 금속 35.6 g (1.55 mol)을 용해하여 제조한 나트륨 메톡사이드 용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 이 용액을 실온으로 가온하고, 6시간 동안 교반하였다. 밤새 방치한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 50 °C에서 교반하면서 물 1.5 l에 용해하고, 용액을 뜨겁게하여 여과하였다. 여과액을 진한 HCl로써 pH 2로 산성화하고, 밤새 실온에 방치하였다. 침전된 생성물을 모아서 건조하여, 표제 화합물 48.3 g (48 %)를 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

## &lt; 제조예 2 &gt;

## 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴

4-히드록시-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 48.3 g (289 mmol) 및 옥시염화인 150 mL의 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 여과액을 농축 건조하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 빙수 사이에 분배하였다. 유기상을 물로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 헥산 750 mL로 희석하였다. 교반한 혼합물을 가열 환류하고, 뜨거운 헥산 용액을 불용성 물질로부터 따라내었다. 실온으로 냉각하자, 결정이 형성되었고, 이를 모아서 표제 화합물 32 g (60 %)를 얻었다.

## &lt; 제조예 3 &gt;

## 4-(시클로펜틸아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴

디클로로메탄 100 ml 중 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 10.0 g (53.9 mmol)의 0 °C 용액에 트리에틸아민 9.0 ml (64.6 mmol)을 첨가한 후 시클로펜틸아민 6.4 ml (64.6 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 10 °C에서 16 시간 동안 저장하고, 헥산 100 ml로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트/디클로로메탄/헥산 1:4:5로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물 4.6 g (36 %)를 얻었다. 생성물과 트리에틸아민 히드로클로라이드를 모두 함유하는 여과된 고체를 디클로로메탄 50 ml에 재현탁하고, 상기와 같이 크로마토그래피하여 추가 생성물 7.2 g (57 %)를 얻었다. 용점: 119 내지 122 °C.

$C_{11}H_{14}N_4S$ 에 대한 계산치: C, 56.38; H, 6.02; N, 23.91.

실측치: C, 56.48; H, 5.99; N, 24.12.

<제조예 4>

## 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴

디클로로메탄 200 ml 중 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 20.0 g (107.7 mmol)의 0 °C 용액에 트리에틸아민 18.0 ml (129.3 mmol)을 첨가한 후 이소프로필아민 11.0 ml (129.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반한 후, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 히드로클로라이드의 얻어진 침전물을 여과하였다. 여과액을 디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔의 단칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 순수한 분획을 모아 농축하고, 헥산에 현탁하고, 여과하여 생성물 13.7 g (61 %)를 얻었다. 생성물과 트리에틸아민 히드로클로라이드 모두를 함유하는 불순한 분획을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 2회 세척하고, 염수로 1회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산 1:9로부터 결정화하여 추가 생성물 3.6 g (16 %)를 얻었다. 용점: 121.0 내지 122.5 °C.

$C_9H_{12}N_4S$ 에 대한 계산치: C, 51.90; H, 5.81; N, 26.90.

실측치: C, 51.80; H, 5.82; N, 26.73.

<제조예 5>

## 4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-일아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 (엑소)

디클로로메탄 100 ml 중 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 10.0 g (53.9 mmol)의 0 °C 용액에 트리에틸아민 9.0 ml (64.6 mmol)을 가한 후 엑소-2-아미노노르보르난 7.0 ml (59.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 히드로클로라이드의 얻어진 침전물을 여과하였다. 여과액을 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 3회 세척하였다. 수상을 디클로로메탄으로 2회 역추출하였다. 모아진 유기상을 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 용리하면서 실리카 겔의 단칼럼을 통해 여과함으로써 정제하여, 표제 화합물 8.9 g (64 %)를 얻었다.

$C_{13}H_{16}N_4S$ 에 대한 계산치: C, 59.97; H, 6.19; N, 21.52.

실측치: C, 59.70; H, 6.08; N, 21.41.

<제조예 6>

## 4-(메틸아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴

디에틸 에테르 800 ml 중 4-클로로-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 (14.5 g, 78.1 mmol)의 5 °C 용액을 통해 메틸아민 기체를 15 분 동안 버블링하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 정지하고, 여과하였다. 고체를 디에틸 에테르에 이어서 물 50 ml로 효과적으로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 12.0 g (81 %)를 얻었다. 용점: 189 내지 190 °C.

$C_7H_8N_4S$ 에 대한 계산치: C, 46.65; H, 4.47; N, 31.09.

실측치: C, 46.79; H, 4.60; N, 31.26.

<제조예 7>

## 5-(아미노메틸)-4-(시클로펜틸아미노)-2-(메틸티오)피리미딘

테트라히드로푸란 70 ml 중 LAH 1.7 g (44.8 mmol)의 교반된 0 °C 현탁액에 테트라히드로푸란 250 ml 중 4-(시클로펜틸아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 5.0 g (21.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 밤새 실온으로 서서히 가온하였다. 혼합물을 0 °C로 다시 냉각하고, 거품이 더이상 일지 않을 때까지 황산 암모늄 포화 용액으로 처리하였다. 추가 15 분 동안 교반한 후, 희석 고체를 여과하고, 뜨거운 에틸 아세테이트로 4회 세척하였다. 모아진 유기 세척물을 농축하고, 잔류물을 메탄올/헥산/클로로포름 1:1:8로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 4.0 g (79 %)를 얻었다. 용점: 58 내지 60 °C.

$C_{11}H_{16}N_4S$ 에 대한 계산치: C, 55.43; H, 7.61; N, 23.51.

실측치: C, 55.45; H, 7.56; N, 23.49.

<제조예 8>

## 5-(아미노메틸)-4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘

테트라히드로푸란 200 ml 중 LAH 5.9 g (156.3 mmol)의 교반된 0 °C 현탁액에 테트라히드로푸란 500 ml

중 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 15.5 g (74.4 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 방새 실온으로 서서히 가온하였다. 혼합물을 0 °C로 재냉각하고, 거품이 더이상 일지 않을 때까지 황산 암모늄 포화 용액으로 처리하였다. 추가 15 분 동안 교반한 후, 회색 고체를 여과하고, 뜨거운 에틸 아세테이트로 6회 세척하였다. 모아진 유기 세척물을 농축하고, 잔류물을 아세토니트릴/디클로로메탄/트리에틸아민 60:38:2에 이어서 아세토니트릴/디클로로메탄/메탄올/트리에틸아민 60:33:5:2로 용리된 4 × 15 cm 바이오테이지 (Biotage) 실리카 겔 칼럼 상에서 2회에 걸쳐 크로마토그래피하여 정제하여 황색 오일로서 표제 화합물 12.9 g (82 %)를 얻었다.

질량 스펙트럼 (CI)(m+1)/z 213.

<제조예 9>

5-(아미노메틸)-4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-일아미노)-2-(메틸티오)피리미딘 (엑소)

테트라히드로푸란 100 ml 중 LAH 2.5 g (65.3 mmol)의 교반된 0 °C 현탁액에 테트라히드로푸란 375 ml 중 4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-일-아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 8.5 g (32.6 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 방새 서서히 가온하였다. 혼합물을 0 °C로 재냉각하고, 거품이 더이상 일지 않을 때까지 황산 암모늄 포화 용액으로 처리하였다. 추가 15 분 동안 교반한 후, 회색 고체를 여과하고, 뜨거운 에틸 아세테이트로 4회 세척하였다. 모아진 유기 세척물을 농축하고, 잔류물을 메탄올/디클로로포름 1:9에 이어서 2:8로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하여 표제 화합물 5.8 g (68 %)를 얻었다.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S에 대한 계산치: C, 59.06; H, 7.62; N, 21.19.

실측치: C, 58.94; H, 7.86; N, 21.04.

<제조예 10>

5-(아미노메틸)-4-(메틸아미노)-2-(메틸티오)피리미딘

테트라히드로푸란 500 ml 중 수소화 리튬 알루미늄 17.0 g (448 mmol)의 교반된 0 °C 현탁액에 테트라히드로푸란 1.5 l 중 4-(메틸아미노)-2-(메틸티오)-5-피리미딘카르보니트릴 30.0 g (166 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 방새 실온으로 서서히 가온하였다. 혼합물을 0 °C로 재냉각하고, 거품이 일지 않을 때까지 황산 암모늄 포화 용액으로 처리하였다 (80 내지 100 ml). 추가 15 분 동안 교반한 후, 회색 고체를 여과하고, 뜨거운 테트라히드로푸란으로 3회, 뜨거운 에틸 아세테이트로 1회 세척하였다. 모아진 유기 세척물을 농축하고, 잔류물을 트리에틸아민/메탄올/클로로포름 0.5:25:75로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 정제하여 고형화된 오일 21.6 g (70 %)를 얻었다.

질량 스펙트럼 (CI)(m+1)/z 185.

<실시예 1>

1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 100 ml 중 5-(아미노메틸)-4-(시클로펜틸아미노)-2-(메틸티오)피리미딘 4.2 g (17.6 mmol)의 0 °C 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 3.4 g (21.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 온화한 환류하에 방새 가열하였다. 혼합물을 고체 잔류물로 농축하고, 이를 4시간 동안 클로로포름 중 현탁액으로 교반하였다. 분말형 고체를 모으고, 건조하여, 약 5 % 이미다졸로 오염된 생성물 2.6 g을 얻었다. 여과액을 에틸 아세테이트/디클로로메탄 6:4로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 약 10 % 이미다졸로 오염된 생성물 1.6 g을 얻었다. 소부분을 클로로포름으로부터 결정화하여 표제 화합물의 분석학적으로 순수한 샘플을 얻었다. 융점: 179 내지 182 °C.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS에 대한 계산치: C, 54.52; H, 6.10; N, 21.19.

실측치: C, 54.42; H, 6.11; N, 21.29.

<실시예 2>

1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 300 ml 중 5-(아미노메틸)-4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘 12.0 g (56.5 mmol)의 0 °C 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 11.0 g (67.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 온화한 환류하에 방새 가열하였다. 혼합물을 고체 잔류물로 농축하고, 이를 디클로로포름에 용해하고, 1N HCl, 물, 중탄산 나트륨의 포화 용액, 및 염수로 2회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 조 고체 잔류물을 클로로포름/헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물 9.7 g (72 %)를 얻었다. 융점: 175.0 내지 176.5 °C.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS에 대한 계산치: C, 50.40; H, 5.92; N, 23.51.

실측치: C, 50.35; H, 5.90; N, 23.54.

<실시예 3>

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소)

테트라히드로푸란 100 ml 중 5-(아미노메틸)-4-(비시클로[2.2.1]헵트-2-일-아미노)-2-(메틸티오)피리미딘 4.6 g (17.6 mmol)의 0 °C 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 3.7 g (22.7 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 °C에서 30 분 동안, 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 온화한 환류하에 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 염수로 회색하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 농축하고, 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 5:95에 이어서 10:90으로 용리되는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하여, 표제 화합물 2.2 g

(85 %)를 얻었다. 융점: 133 내지 134 °C.

$C_{14}H_{18}N_4OS$ 에 대한 계산치: C, 57.91; H, 6.25; N, 19.29.

실측치: C, 57.61; H, 6.09; N, 19.12.

<실시예 4>

7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 900 mL 및 디메틸포름아미드 100 mL 중 5-(아미노메틸)-4-(메틸아미노)-2-(메틸티오)피리미딘 21.2 g (152.2 mmol)의 0 °C 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 3.4 g (21.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 온화한 환류하에 10 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 고체를 모아서 디에틸 에테르로 세척하고 건조하여, 표제 화합물 18.6 g (78 %)를 얻었다. 융점: 263 내지 265 °C.

$C_8H_{10}N_4OS$ 에 대한 계산치: C, 45.70; H, 4.79; N, 26.65; S, 15.25

실측치: C, 46.15; H, 4.59; N, 26.62; S, 15.51.

<실시예 5>

1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

클로로포름 40 mL 중 1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 3.7 g (14.0 mmol)의 실온 용액에 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 4.4 g (1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 여과하고, 클로로포름/헥산 1:1로 세척하여 표제 화합물 2.85 g (73 %)를 얻었다. 융점: 235 내지 236 °C (분해).

$C_{12}H_{16}N_4O_2S$ 에 대한 계산치: C, 51.41; H, 5.75; N, 19.98.

실측치: C, 50.43; H, 5.55; N, 19.52.

<실시예 6>

1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

디클로로포름 80 mL 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 7.0 g (29.4 mmol)의 실온 용액에 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 9.2 g (35.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 헥산 40 mL로 희석하고, 여과하고, 클로로포름/헥산 1:1로 세척하여 표제 화합물 6.4 g (85 %)를 얻었다. 융점: 218 내지 219 °C (분해).

$C_{10}H_{14}N_4O_2S$ 에 대한 계산치: C, 47.23; H, 5.55; N, 22.03.

실측치: C, 46.88; H, 5.40; N, 21.56.

<실시예 7>

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소)

클로로포름 20 mL 중 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 2.0 g (6.9 mmol)의 실온 용액에 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 2.1 g (8.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 200 mg (0.76 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼에 적용하고 메탄올/클로로포름 2:98에 이어서 4:96에 이어서 8:92의 구배형으로 용리함으로써 4 × 15 cm 바이오테이지 실라카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 분리하여 표제 화합물 1.1 g (51 %)를 얻었다. 융점: 220 내지 222 °C (분해).

질량 스펙트럼 (CI)(m+1)/z 307 및 264.

<실시예 8>

7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

클로로포름 100 mL 중 7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 9.0 g (42.8 mmol)의 실온 용액에 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 12.5 g (47.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 3.1 g (11.9 mmol)을 더 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 밤새 방치하고, 여과하고, 75 °C에서 진공하 건조하여, 표제 화합물 9.7 g (100 %)의 일정한 중량을 얻었다. 융점: 225 내지 228 °C (분해).

질량 스펙트럼 (CI)(m+1)/z227.

<실시예 9>

1-시클로펜틸-7-(4-메톡시페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 300 mg (1.07 mmol), p-아니시딘 527 mg (4.28 mmol), 및 디메틸 술폰사이드 1.5 mL의 용액을 130 °C에서 30 분 동안 가열하고, 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 염화 나트륨 수용액으로 3회 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하였다. 잔류 고체를 클로로포름/에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 9:1:0.1:0.1에 이어서 클로로포름으로 세척하고, 클로로포름/메탄올 (7:3) 150 mL에 현탁하였다. 현탁액을 헥산 20 mL로 희석하고, 3 시간 동안 교반하고, 여과하여, 회백색 분말로서 표제 화합물 88 mg (24 %)를 얻었다. 융점: 247 내지 249 °C (분해).

$C_{18}H_{21}N_5O_2$ 에 대한 계산치: C, 63.70; H, 6.24; N, 20.63.

실측치: C, 63.45; H, 6.04; N, 20.62.

< 실시예 10 >

1-시클로펜틸-7-[4-(피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)피페리딘 377 mg (2.14 mmol), 1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 300 mg (1.07 mmol), 캄포르술폰산 745 mg (3.21 mmol), 및 p-디옥산 2 ml의 용액을 밀봉된 튜브 중에서 1시간 동안 130 °C로 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 클로로포름으로 희석하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하여 암녹색 잔류물을 남기고, 이를 클로로포름에 용해하여 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 9:1:0.5로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 생성물 분획을 모으고, 농축하자 잔류물이 남았고, 이를 클로로포름에 용해하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 희석하는 동안 대부분의 클로로포름이 비등하여 제거되었다. 냉각하여 결정이 형성된 후, 이를 모아 표제 화합물 101 mg (24 %)를 얻었다. 융점: 254 내지 277 °C (분해).

$C_{22}H_{28}N_6O$ 에 대한 계산치: C, 67.32; H, 7.19; N, 21.41.

실측치: C, 67.10; H, 7.06; N, 21.58.

< 실시예 11 >

1-시클로펜틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 32 ml 중 1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 2.0 g (7.1 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 2.7 g (14.3 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 2.75 ml (35.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 수성 중탄산 나트륨 용액으로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 모아진 수상을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 모아진 유기상은 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 암색 고체 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (1:1) 30 ml 중에서 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 2.3 g (80 %)를 얻었다. 융점: 236 내지 239 °C (분해).

$C_{22}H_{29}N_7O$ 에 대한 계산치: C, 64.84; H, 7.17; N, 24.06.

실측치: C, 64.55; H, 7.00; N, 24.00.

다른 1-시클로펜틸-7-(치환된 페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 일반적인 제조 방법

아세트니트릴 3.2 ml 중 1-시클로펜틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.71 mmol) 및 치환 아닐린 2당량의 용액에 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 85 °C에서 가열하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 희석하고, 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하여 잔류물을 남기고, 이를 상기 기재된 바와 같이 추가 가공하여 화학식 1의 화합물을 얻었다.

하기 특정한 본 발명의 화합물은 상기 일반적인 방법에 따라 제조되었다.

< 실시예 12 >

1-시클로펜틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-4(피라졸-1-일)피페리딘 222 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 165  $\mu$ l (2.1 mmol)로부터 제조하였다. 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 4 ml로 희석하고 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 275 mg (79 %)를 얻었다. 융점: 256 내지 258 °C (분해).

$C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 53.99; H, 4.53; N, 20.03.

실측치: C, 53.82; H, 4.52; N, 20.05.

< 실시예 13 >

1-시클로펜틸-7-{3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐아미노}-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)-에톡시]아닐린 317 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 165  $\mu$ l (2.1 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 210 mg (67 %)를 얻었다. 융점: 175 내지 177 °C.

$C_{24}H_{34}N_6O_2$ 에 대한 계산치: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16.

실측치: C, 65.42; H, 7.73; N, 19.17.

< 실시예 14 >

1-시클로펜틸-7-[4-(피롤-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)피롤 226 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 165  $\mu$ l (2.1 mmol)로부터

제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄/아세트니트릴에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 90 mg (32 %)를 얻었다. 융점 > 200 °C (분해).

$C_{21}H_{22}N_6O \cdot 0.33 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 66.31; H, 6.00; N, 22.09.

실측치: C, 66.35; H, 5.92; N, 21.94.

< 실시예 15 >

1-시클로펜탈-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-4-히드록시피페리딘 274 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 330  $\mu$ l (4.3 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄/아세트니트릴에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 140 mg (47 %)를 얻었다. 융점 > 200 °C (분해).

$C_{22}H_{26}N_6O_2 \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 63.29; H, 7.00; N, 20.13.

실측치: C, 63.27; H, 6.65; N, 19.99.

< 실시예 16 >

1-시클로펜탈-7-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-3-히드록시피페리딘 274 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 330  $\mu$ l (4.3 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 135 mg (42 %)를 얻었다. 융점 > 200 °C (분해).

$C_{22}H_{26}N_6O_2 \cdot 0.15 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 63.16; H, 6.77; N, 19.95.

실측치: C, 63.18; H, 6.66; N, 19.97.

< 실시예 17 >

1-시클로펜탈-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-4-(디메틸아미노)피페리딘 313 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 275  $\mu$ l (3.75 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 80 mg (24 %)를 얻었다. 융점 > 200 °C (분해).

$C_{24}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.23 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 63.95; H, 7.41; N, 21.54.

실측치: C, 63.99; H, 7.38; N, 21.28.

< 실시예 18 >

1-시클로펜탈-7-[4-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-3,5-디메틸피페라진 292 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 165  $\mu$ l (2.1 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 아세트니트릴/에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 50:40:5:5로 용리되는 1.2 x 7 cm 바이오테이지 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 정제하였다. 생성물 분획을 모아 농축하여 잔류물을 남기고, 이를 디클로로메탄/에틸 아세테이트로부터 결정화하여, 표제 화합물 16 mg (5 %)를 얻었다. 융점 > 200 °C (분해).

$C_{23}H_{31}N_7O \cdot 0.15 CH_2Cl_2 \cdot 0.01 C_4H_8O_2$ 에 대한 계산치: C, 64.01; H, 7.27; N, 22.53.

실측치: C, 63.98; H, 7.06; N, 22.60.

< 실시예 19 >

1-시클로펜탈-7-[4-(2-히드록시메틸피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-2-히드록시메틸피페리딘 294 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 330  $\mu$ l (4.3 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄 3:2로 용리되는 1.2 x 7 cm 바이오테이지 실리카 겔 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 정제하였다. 생성물 분획을 모아 농축하여, 표제 화합물 130 mg (43 %)를 얻었다. 융점: 200 내지 221 °C.

$C_{23}H_{30}N_6O_2$ 에 대한 계산치: C, 65.38; H, 7.16; N, 19.89.

실측치: C, 65.13; H, 7.15; N, 19.87.

< 실시예 20 >

1-시클로펜탈-7-[4-[4-(3-히드록시프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리

## 미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-4-(3-히드록시프로필)피페리딘 335 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 330  $\mu$ l (4.3 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 현탁하고, 수시간 동안 교반하였다. 고체를 모으고, 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로부터 결정화하였다. 불순한 생성물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 9:2:1에 용해한 후, 동일한 용매로 용리하면서 실리카 겔 칼럼을 통해 추가 정제하여, 표제 화합물 31 mg (10 %)를 얻었다. 융점 > 230 °C.

$C_{25}H_{34}N_6O_2$ 에 대한 계산치: C, 65.67; H, 7.51; N, 18.31.

실측치: C, 65.50; H, 7.40; N, 18.30.

## &lt;실시에 21&gt;

1-시클로펜틸-7-[4-(2-모르폴린-1-일)에틸]피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

1-(4-아미노페닐)-4-(2-(1-모르폴린)에틸)피페리딘 500 mg (1.43 mmol) 및 트리플루오로아세트산 275  $\mu$ l (4.3 mmol)로부터 제조하였다. 조 잔류물을 디클로로메탄 15 ml에 용해하고, 용액을 5 ml로 농축한 후, 에틸 아세테이트 15 ml로 희석하여 고체를 침전시켰다. 현탁액을 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 갈색 분말을 디클로로메탄에 용해하고, 메탄올/클로로포름 1:9로 실리카 겔 단칼럼을 통해 여과하였다. 여과액을 분홍색 분말로 농축하고, 이를 디클로로메탄 20 ml 및 메탄올 3적에 용해하였다. 용액을 에틸 아세테이트 30 ml로 희석하고, 서서히 교반하면서 질소 스트림하에 30 ml로 농축하였다. 침전된 담색 분말을 여과하고 건조하여, 표제 화합물 54 mg (11 %)를 얻었다. 융점: 218 내지 220 °C.

$C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot 0.1 CH_2Cl_2 \cdot 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 65.41; H, 7.70; N, 19.00.

실측치: C, 65.70; H, 7.74; N, 19.37.

1-이소프로필-7-(치환된 페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 일반적인 제조 방법

아세트니트릴 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 및 치환된 아닐린 2당량의 용액에 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 85 °C에서 가열하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하여 잔류물을 남기고, 이를 상기 기재된 바와 같이 추가 가공하여 화학식 I의 화합물을 얻었다.

하기 특정한 본 발명의 화합물은 상기 일반적인 방법에 따라 제조되었다.

## &lt;실시에 22&gt;

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 6.4 ml 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 400 mg (1.57 mmol), 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 600 mg (3.14 mmol) 및 트리플루오로아세트산 605  $\mu$ l (7.85 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 85 °C에서 48 시간 동안 가열하였다. 작업 후, 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 분쇄하고 여과하였다. 고체를 디클로로메탄에 재용해하고, 용매를 질소의 흐름하에서 증발시키는 동안 에틸 아세테이트를 첨가하여 5 ml의 부피를 유지하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 세척하고 건조하여, 표제 화합물 470 mg (78 %)를 얻었다. 융점: 234 내지 237 °C (분해).

$C_{20}H_{27}N_7O \cdot 0.15 C_4H_9O_2 \cdot 0.05 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 62.17; H, 7.15; N, 24.58.

실측치: C, 62.01; H, 7.06; N, 24.57.

## &lt;실시에 23&gt;

7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-1-이소프로필-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 3.2 ml 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.79 mmol), 1-(4-아미노페닐)-4-히드록시피페리딘 302 mg (1.57 mmol) 및 트리플루오로아세트산 182  $\mu$ l (2.36 mmol)로부터 제조하였다. 작업 후, 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 분쇄하고 여과하였다. 여과액을 추가 농축하여 제2 결정 생성물을 얻었다. 상기 두 생성물을 모아서 건조하여, 표제 화합물 45 mg (13 %)를 얻었다. 융점 > 120 °C (분해).

$C_{20}H_{26}N_6O_2 \cdot 0.3 C_4H_9O_2 \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 60.93; H, 7.09; N, 20.11.

실측치: C, 60.95; H, 6.82; N, 20.35.

## &lt;실시에 24&gt;

7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-1-이소프로필-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 5 ml 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 400 mg (1.57 mmol), 1-(4-아미노페닐)-4-(디메틸아미노)피페리딘 690 mg (3.14 mmol) 및 트리플루오로아세트산 605  $\mu$ l (7.86 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다.

냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 6 mL로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 2회, 에틸 아세테이트/디클로로메탄으로 1회 세척하고 건조하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 389 mg (38 %)를 얻었다. 용점: 215 내지 217 °C (분해).

$C_{22}H_{31}N_7O \cdot 2.0 C_2HF_3O_2 \cdot 0.1 C_4H_8O_2 \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 48.72; H, 5.31; N, 15.06.

실측치: C, 48.67; H, 5.15; N, 15.05.

< 실시예 25 >

1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 3.2 mL 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.79 mmol), 1-(4-아미노페닐)피라졸 250 mg (1.57 mmol) 및 트리플루오로아세트산 182  $\mu$ l (2.36 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고 건조하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 315 mg (86 %)를 얻었다. 용점: 249 내지 252 °C (분해).

$C_{18}H_{19}N_7O \cdot C_2HF_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 51.84; H, 4.35; N, 21.16.

실측치: C, 51.94; H, 4.37; N, 21.02.

< 실시예 26 >

1-이소프로필-7-{4-[4-(3-(모르폴린-1-일)프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노}-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 3.2 mL 중 1-이소프로필-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.79 mmol), 1-(4-아미노페닐)-4-(3-(1-모르폴린)프로필)피페리딘 477 mg (1.57 mmol) 및 트리플루오로아세트산 303  $\mu$ l (3.93 mmol)로부터 제조하였다. 작업 후, 조 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄에 분쇄하고 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고 건조하여, 표제 화합물 140 mg (33 %)를 얻었다. 용점: 203 내지 205 °C (분해).

$C_{27}H_{39}N_7O_2 \cdot 0.1 C_4H_8O_2 \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 64.92; H, 8.01; N, 19.34.

실측치: C, 65.14; H, 7.96; N, 19.27.

< 실시예 27 >

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소)

아세트니트릴 4.0 mL 중 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 300 mg (0.98 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 374 mg (1.96 mmol)의 현탁액에 트리플루오로아세트산 377  $\mu$ l (4.90 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85 °C에서 밤새 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산 나트륨 포화 수용액으로 2회, 염수로 1회 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하였다. 암색의 고체 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 1:1 4 mL 중에 분쇄하고, 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물 266 mg (63 %)를 얻었다. 용점: 251 내지 254 °C (분해).

$C_{24}H_{31}N_7O$ 에 대한 계산치: C, 66.49; H, 7.21; N, 22.61.

실측치: C, 66.14; H, 7.16; N, 22.22.

< 실시예 28 >

1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 5 mL 중 7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 300 mg (1.32 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 507 mg (2.65 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 510  $\mu$ l (6.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C로 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 2 mL로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트/아세트니트릴로 3회 세척하고 건조하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 560 mg (84 %)를 얻었다. 용점: 234 내지 235 °C (분해).

$C_{18}H_{23}N_7O \cdot 2.0 C_2HF_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 45.44; H, 4.33; N, 16.77.

실측치: C, 45.49; H, 4.35; N, 16.77.

< 실시예 29 >

7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 6 mL 중 7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 400 mg (1.77 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-히드록시피페리딘 680 mg (3.53 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 408  $\mu$ l (5.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C에서 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 2 mL로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 아세트니트릴로부터 재결정하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 565 mg (51 %)를

얻었다. 융점: 228 내지 229 °C (분해).

$C_{18}H_{22}N_6O_2 \cdot 2.0 C_2HF_3O_2 \cdot C_2H_5N$ 에 대한 계산치: C, 46.23; H, 4.36; N, 15.72.

실측치: C, 46.55; H, 4.48; N, 15.52.

< 실시예 30 >

7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 6 ml 중 7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 400 mg (1.77 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-(디메틸아미노)피페리딘 775 mg (3.53 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 680  $\mu$ l (8.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C에서 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 6 ml로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 아세트니트릴에 이어서 아세트니트릴/디클로로메탄/트리플루오로아세트산으로부터 재결정하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 202 mg (17 %)를 얻었다. 융점: 190 내지 191 °C (분해).

$C_{20}H_{27}N_7O \cdot 2.0 C_2HF_3O_2 \cdot H_2O \cdot 0.3 C_2H_5N \cdot 0.2 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 45.39; H, 4.96; N, 15.59.

실측치: C, 45.37; H, 5.12; N, 15.42.

< 실시예 31 >

1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 트리플루오로아세트산과의 화합물

아세트니트릴 3.2 ml 중 7-메탄술폰닐-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.88 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)피라졸 281 ml (1.77 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 204  $\mu$ l (2.65 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 85 °C에서 가열한 후, 무거운 침전물이 형성되었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 2 ml로 희석하고, 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하여, 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염 356 mg (93 %)를 얻었다. 융점: 250 내지 251 °C (분해).

$C_{16}H_{15}N_7O \cdot C_2HF_3O_2$ 에 대한 계산치: C, 49.66; H, 3.70; N, 22.52.

실측치: C, 49.70; H, 3.60; N, 22.18.

1-알킬-7-[(치환된)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 1-알킬-7-[(치환된)페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온으로의 일반적인 산화 방법

THF 또는 DMSO 중 1-알킬-7-[(치환된)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 실용 용액에 칼륨 tert-부톡시드 4 당량을 첨가하였다. 산소 공기를 주입하고, 용액을 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 중탄산 나트륨 수용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 농축하여 잔류물을 남기고, 이를 적합한 용매 중에서 분쇄한 후, 침전된 생성물을 모았다. 표준 방법으로 추가 정제를 수행하여 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

< 실시예 32 >

1-시클로펜틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

THF 6 ml 중 1-시클로펜틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 150 mg (0.37 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 165 mg (1.47 mmol)로부터 제조하였다. 어두운 오렌지색 반고체를 디에틸 에테르/헥산 (2:1) 15 ml 중에 분쇄하고, 황색 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 100 mg (67 %)를 얻었다. 융점: 220 내지 225 °C (분해).

$C_{22}H_{27}N_7O$ 에 대한 계산치: C, 65.16; H, 6.71; N, 24.18.

실측치: C, 65.22; H, 6.55; N, 23.78.

< 실시예 33 >

1-시클로펜틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

DMSO 1.5 ml 중 1-시클로펜틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 60 mg (0.15 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 66 mg (0.58 mmol)로부터 제조하였다. 조 반고체 잔류물을 디에틸 에테르/헥산 (2:1) 15 ml 중에 분쇄하고, 오렌지색 무정형 고체를 모아서 건조하여, 표제 화합물 20 mg (30 %)를 얻었다. 융점 > 185 °C (분해).

MS (Cl)(m+1)/z 407.

< 실시예 34 >

1-시클로펜틸-7-{3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)에톡시]-페닐아미노}피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

DMSO 3.0 ml 중 1-시클로펜틸-7-{3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)에톡시]-페닐아미노}-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 70 mg (0.16 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 72 mg (0.58 mmol)로부터 제조하였다. 조 반고체 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르 및 헥산의 혼합물에 용해하였다. 용액을 1 ml로 서서히 증발시킨 후, 디에틸 에테르/헥산 (1:3) 2 ml로 희석하였다. 침전된 고체를 모아서 건조하여, 표제 화합물 17 mg (24 %)를 얻었다. 융점 > 95 °C (분해).

MS (Cl)(m+1)/z 437 및 232.

< 실시예 35 >

1-시클로펜틸-7-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

THF 4.0 ml 중 1-시클로펜틸-7-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 75 mg (0.18 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 82 mg (0.73 mmol)로부터 제조하였다. 반고체 잔류물을 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 오렌지색 무정형 고체를 모아서 건조하여, 표제 화합물 35 mg (45 %)를 얻었다. 융점 > 135 °C (분해).

$C_{22}H_{26}N_6O_2 \cdot 0.15 C_2H_{10}O \cdot 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 62.96; H, 6.78; N, 19.49.

실측치: C, 62.98; H, 6.54; N, 19.47.

< 실시예 36 >

1-시클로펜틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

THF 5.0 ml 중 1-시클로펜틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 100 mg (0.20 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 115 mg (1.02 mmol)로부터 제조하였다. 반고체 잔류물을 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 오렌지색 무정형 고체를 모아서 건조하여, 표제 화합물 31 mg (40 %)를 얻었다. 융점 > 135 °C (분해).

$C_{20}H_{19}N_7O \cdot 0.1 C_2H_{10}O \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 62.85; H, 5.43; N, 25.15.

실측치: C, 63.09; H, 5.30; N, 25.04.

< 실시예 37 >

1-시클로펜틸-7-(4-메톡시페닐아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 설명된 일반적인 방법에 따라 1-시클로펜틸-7-(4-메톡시페닐아미노)-3,4-디히드로피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온을 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

MS (Cl)(m+1)/z 338.

< 실시예 38 >

1-시클로펜틸-7-[4-(피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 설명된 일반적인 방법에 따라 1-시클로펜틸-7-[4-(피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온을 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

MS (Cl)(m+1)/z 391.

< 실시예 39 >

1-시클로펜틸-7-[4-(2-(모르폴린-1-일)에틸)피페리딘-1-일)페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

THF 2.0 ml 중 1-시클로펜틸-7-[4-(2-(모르폴린-1-일)에틸)피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 37 mg (0.07 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 33 mg (0.29 mmol)로부터 제조하였다. 반고체 잔류물을 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 오렌지색 무정형 고체를 모아서 건조하여, 표제 화합물 11.8 mg (32 %)를 얻었다. 융점 > 140 °C (분해).

MS (Cl) (m+a)/z 504.

< 실시예 40 >

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 10 ml 중 1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.52 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 235 mg (2.10 mmol)로부터 제조하였다. 반고체를 디에틸 에테르/헥산 (1:1) 14 ml 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 135 mg (68 %)를 얻었다. 융점: 228 내지 229 °C (분해).

$C_{20}H_{25}N_7O \cdot 0.03 C_6H_{14} \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 61.98; H, 6.81; N, 25.07.

실측치: C, 61.95; H, 6.73; N, 25.04.

< 실시예 41 >

7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐아미노]-1-이소프로필-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 7 ml 중 7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐아미노]-1-이소프로필-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.31 mmol), 트리플루오로아세트산 및 칼륨 tert-부톡시드 211 mg (1.88 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하고, 일반적인 방법에 설명된 바와 같이 작업을 수행한 후, 반응을 72 시간 동안 반복하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 24 mg (18 %)를 얻었다. 융점 > 100 °C (분해).

$C_{22}H_{29}N_7O \cdot H_2O \cdot 0.1 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 61.16; H, 7.25; N, 22.59.

실측치: C, 61.11; H, 6.98; N, 22.49.

< 실시예 42 >

1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 10 ml 중 1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 150 mg (0.32 mmol), 트리플루오로아세트산 및 칼륨 tert-부톡시드 218 mg (1.94 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하고, 칼륨 tert-부톡시드 50 mg (0.44 mmol)을 첨가하고, 반응을 72 시간 동안 연속하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 86 mg (73 %)를 얻었다. 융점: 243 내지 247 °C (분해).

$C_{18}H_{17}N_7O \cdot 0.75 H_2O \cdot 0.15 C_4H_{10}O$ 에 대한 계산치: C, 60.05; H, 5.42; N, 26.36.

실측치: C, 60.19; H, 5.36; N, 26.09.

< 실시예 43 >

1-이소프로필-7-[4-[4-(3-(모르폴린-4-일)프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 10 ml 중 1-이소프로필-7-[4-[4-(3-(모르폴린-4-일)프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 100 mg (0.20 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 88.5 mg (0.79 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 칼륨 tert-부톡시드 88.5 mg (0.79 mmol)을 첨가하고, 반응을 48 시간 동안 연속하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르 중에 5회 현탁하고, 증발 건조하여, 표제 화합물 87 mg (85 %)를 얻었다. 융점 > 95 °C (분해).

$C_{18}H_{17}N_7O \cdot 0.8 H_2O \cdot 0.1 C_4H_{10}O$ 에 대한 계산치: C, 64.09; H, 7.77; N, 19.10.

실측치: C, 64.02; H, 7.50; N, 19.08.

< 실시예 44 >

1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온, 엑소

테트라히드로푸란 10 ml 중 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온, 엑소 200 mg (0.46 mmol), 및 칼륨 tert-부톡시드 207 mg (1.84 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르/헥산 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 140 mg (70 %)를 얻었다. 융점 > 210 °C (분해).

$C_{24}H_{29}N_7O \cdot 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 65.43; H, 6.86; N, 22.26.

실측치: C, 65.29; H, 6.74; N, 21.90.

< 실시예 45 >

1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 12 ml 중 1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 250 mg (0.50 mmol), 트리플루오로아세트산 및 칼륨 tert-부톡시드 336 mg (2.99 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 110 mg (61 %)를 얻었다. 융점: 259 내지 260 °C (분해).

$C_{18}H_{21}N_7O \cdot 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 60.29; H, 6.13; N, 27.34.

실측치: C, 60.54; H, 5.99; N, 27.05.

< 실시예 46 >

7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-1-메틸-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 20 ml 중 7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 170 mg (0.26 mmol), 트리플루오로아세트산 및 칼륨 tert-부톡시드 233 mg (2.07 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 6일 동안 교반한 후, 모아진 수상을 클로로포름으로 역추출하는 것을 포함하여 일반적인 방법에 설명된 바와 같이 작업을 수행하였다. 모아진 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 반고체를 디에틸 에테르/헥산 중에 분쇄하고, 분말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 64 mg (60 %)를 얻었다. 융점: 198 내지 202 °C (분해).

$C_{20}H_{25}N_7O \cdot 1.7 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 58.58; H, 6.98; N, 23.91.

실측치: C, 58.73; H, 6.71; N, 23.92.

< 실시예 47 >

1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

테트라히드로푸란 15 ml 중 1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 200 mg (0.46 mmol), 트리플루오로아세트산 및 칼륨 tert-부톡시드 309 mg (2.76 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 작업 후, 반고체를 디에틸 에테르 중에 분쇄하고, 분

말을 모아서 건조하여, 표제 화합물 102 mg (65 %)를 얻었다. 융점 > 290 °C (분해).

$C_{16}H_{13}N_7O \cdot 0.4 H_2O \cdot 0.2 C_4H_{10}O$ 에 대한 계산치: C, 59.11; H, 4.67; N, 28.72.

실측치: C, 59.42; H, 4.39; N, 28.46.

실시에 48 내지 65는 반응식 2에 나타난 일반적인 반응식의 특정 실시형태이다.

<실시에 48>

5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일아민

물 165 mL 중 (WO 제98/33798호에 기재된 바와 같이 제조된) 4-아미노-2-메틸술파닐-피리미딘-5-카르발데히드 4.36 g (23.7 mmol) 및 3,5-디메톡시아닐린 3.65 g (23.7 mmol)의 현탁액에 빙초산 4.5 mL를 첨가하였다. 반응물을 25 °C에서 밤새 교반하고 여과하였다. 필터 패드를 물로 세척하고, 여과액을 진공하 건조하여, 표제 화합물 7.02 g (96 %)를 얻고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

MS (APCI)(m+1)/z 305.1.

<실시에 48a>

5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민

물 (190 mL) 중 4-에틸아미노-2-메틸술파닐-피리미딘-5-카르발데히드 (5.0 g, 25.09 mmol, [J. Med. Chem., 1998:41(17):3276-3292]에 기재된 방법으로 제조) 및 3,5-디메톡시아닐린 (3.84 g, 25.09 mmol)의 교반된 현탁액에 빙초산 5 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 24 시간 동안 교반하고, 현탁액을 여과하였다. 불용성 생성물을 필터 상에서 건조하여, 표제 화합물 7.79 g (92 %)를 얻었다. 융점: 100 내지 105 °C.

질량 스펙트럼 (APCI, 80/20  $CH_3CN/H_2O$ , 탐침=450 °C)(m+1)/z 333.1.

$C_{16}H_{20}N_4O_2S_1$ 에 대한 계산치: C, 57.81; H, 6.06; N, 16.85.

실측치: C, 57.63; H, 6.06; N, 16.86.

<실시에 49>

5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일아민

5 °C로 냉각된 테트라히드로푸란 중 1M 수소화 리튬 알루미늄 (LAH) 용액 18.2 mL (18.2 mmol)에 건조 THF 94 mL 중 5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일아민 5.55 g (18.3 mmol)의 용액을 20 분 동안 첨가하였다. 반응물을 5 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 물 0.72 mL, 25 % NaOH 3.0 mL, 및 추가의 물 1.66 mL를 차례대로 서서히 첨가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (Celite)를 통해 여과하고, 필터 패드를 THF로 잘 세척하였다. 여과액을 진공하 농축 건조하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하였다. 에틸 아세테이트 용액을 포화 염화 나트륨 용액으로 3회 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하여 표제 화합물 5.10 g (91 %)를 얻었다.

$C_{14}H_{18}N_4O_2S_1$ 에 대한 계산치: C, 54.88; H, 5.92; N, 18.29; S, 10.47.

실측치: C, 54.92; H, 5.93; N, 18.32; S, 10.68.

<실시에 49a>

{5-[4-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민

5 °C에서 건조 THF (100 mL) 중 {5-[4-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민 (5.91 g, 17.78 mmol)의 용액에 THF 중 LAH의 1M 용액 17.78 mL를 20 분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 5 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 물 0.8 mL, 25 % NaOH 3.2 mL, 및 물 1.8 mL를 차례로 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 1/2 포화된 염수와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 증발하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 1% 내지 3% 메탄올 용매 구배로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피하여 정제하여, 표제 화합물 5.4 g (91 %)를 얻었다. 질량 스펙트럼 (APCI, 80/20  $CH_3CN/H_2O$ , 탐침= 450 °C)(m+1)/z 335.2.

$C_{16}H_{22}N_4O_2S_1$ 에 대한 계산치: C, 57.46; H, 6.63; N, 16.75.

실측치: C, 57.75; H, 6.62; N, 16.52.

<실시에 50>

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메틸술파닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

5 °C로 냉각된 디메틸포름아미드 55 mL 중 5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일아민 5.0 g (16.3 mmol)의 용액에 60 % 미네랄 오일 현탁액으로서 수소화 나트륨 1.63 g (40.8 mmol)을 첨가하였다. 빙육을 제거하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응물에 1,1'-카르보닐이미다졸 7.94 g (48.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가 2.5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 염화 암모늄의 포화 용액 사이에 분배하였다. 디클로로메탄층을 포화 염화 나트륨, 물 및 염화 나트륨의 포화 용액 각각으로 2회 세척하였다. 디클로로메탄 용액을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 클로로포름/메탄올 (10:0.25 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 3.24 g (60 %)를 얻었다.

MS (APCI)(m+1)/z 333.2.

## &lt; 실시예 50a &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메틸술파닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

5 °C에서 디클로로메탄 (120 mL) 중

{5-[4-(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술파닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민 (6.42 g, 19.2 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (4.96 g, 38.39 mmol)의 용액에 톨루엔 중 포스겐의 20 % 용액 10 mL를 20 분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1/2 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 세척한 후, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압하 증발하고, 잔류물을 디클로로메탄 중 1% 내지 3% 메탄올의 용매 구배로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 5.96 g (86 %)를 얻었다. 융점: 134 내지 136 °C. 질량 스펙트럼 (APCI, 80/20 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 탐침= 450 °C)(m+1)/z 361.2.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치: C, 56.65; H, 5.59; N, 15.54.

실측치: C, 56.49; H, 5.54; N, 15.33.

## &lt; 실시예 51 &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메틸술파닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

클로로포름 450 mL 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메틸술파닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 2.0 g (6.02 mmol)의 용액에 트랜스-2-(페닐술폰닐)-3-페닐옥사지리딘 1.73 g (6.62 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하 농축하였다. 잔류물을 클로로포름으로 용리한 후 클로로포름/메탄올 (10:0.25 v/v) 용액, 마지막으로 클로로포름/메탄올 (9:1 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 1.87 g (85 %)를 얻었다. 융점: 220 내지 222 °C.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 0.30 H<sub>2</sub>O · 0.10 CHCl<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 49.59; H, 4.60; N, 15.32; S, 8.77; H<sub>2</sub>O, 1.48.실측치: C, 49.62; H, 4.34; N, 15.20; S, 8.87; H<sub>2</sub>O, 1.42.

## &lt; 실시예 51a &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

주위 온도에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메틸술파닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (5.61 g, 15.57 mmol)의 용액에 3-페닐-2-(페닐술폰닐)옥사지리딘 (4.88 g, 18.69 mmol, PD 0191006, [Org. Synth., 1987:66:203-210])을 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 염수 및 물로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 감압하 증발하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중 3% 메탄올의 용매 혼합물로 용리하면서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 4.6 g (78 %)를 얻었다. 융점: 167 내지 169 °C.

질량 스펙트럼 (APCI, 80/20 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 탐침= 450 °C)(m+1)/z 377.1.C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치: C, 54.24; H, 5.36; N, 14.88.

실측치: C, 53.95; H, 5.27; N, 14.51.

## &lt; 실시예 52 &gt;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

건조 디옥산 10 mL 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 0.2261 g (0.65 mmol) 및 디에틸아미노부틸아민 0.103 g (0.71 mmol)의 현탁액을 60 °C로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 디에틸아미노부틸아민 0.306 g (2.13 mmol) 및 캄포르술폰산 0.1658 g (0.71 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C에서 추가 18 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 진공하 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산 나트륨의 포화 용액 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트층을 중탄산 나트륨의 포화 용액에 이어서 물로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/메탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.173 g (62 %)를 얻었다. 융점: 203 내지 207 °C.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 61.66; H, 7.53; N, 19.61.

실측치: C, 61.31; H, 7.32; N, 19.23.

## &lt; 실시예 53 &gt;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 (6mL) 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.33 mmol), 4-디에틸아미노부틸아민 (0.38 g, 2.66 mmol), 및 트리플루오로아세트산 (0.31 g, 2.66 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 중 90 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔류물을 1N HCl에 용해하였다. 용액을 50 % NaOH로 염기성으로 만들고, 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 모아진 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 증발하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/메탄올/에틸 (89:10:1 v/v/v)의 용매 혼합물로 용리하면서 라디알 크로마토그래피하여 정제하여, 표제 화합물 0.34 g (56 %)를 얻었다. 융점: 83 내지 85 °C.

질량 스펙트럼 (APCI, 80/20 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 탐침= 450 °C)(m+1)/z 458.2.

C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>에 대한 계산치: C, 63.13; H, 7.95; N, 8.41.

실측치: C, 62.85; H, 7.84; N, 18.06.

< 실시예 53a >

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

아세트니트릴 (6ml) 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (0.5 g, 1.33 mmol), 4-(2-디에틸아미노에톡시)아닐린 (0.55 g, 2.66 mmol, [Helv. Chim. Acta, 1960;43:1971-1979]) 및 트리플루오로아세트산 (0.46 g, 3.98 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브 중 100 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하 제거하고, 잔류물을 물에 용해하였다. 용액을 1N NaOH로 염기성으로 만들고, EtOAc로 2회 추출하였다. 모아진 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 증발하였다. 잔류물을 에테르 (20 ml)에 현탁하고, 트리에틸아민 (0.27 g, 2.66 mmol), 및 BOC<sub>2</sub>O (0.32 g, 1.46 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 헥산으로 희석하고, 0 °C로 냉각하였다. 불용성 생성물을 여과하여 모으고, 헥산으로 세척하여, 표제 화합물 0.56 g (81 %)를 얻었다. 용점: 139 내지 141 °C.

질량 스펙트럼 (APCI, 80/20 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 탐침= 450 °C)(m+1)/z 521.3

C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.19 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H에 대한 계산치: C, 62.86; H, 6.73; N, 15.50.

실측치: C, 62.85; H, 6.65; N, 15.56.

3-아릴-7-(치환된 알킬아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 3-아릴-1-알킬-7-(치환된 알킬아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온의 병행 합성을 위한 일반적인 실험

아르고노이트 테크놀로지스 퀘스트 (Argonaut Technologies' Quest) 210 10 ml 반응기에 건조 디옥산 5ml 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 0.100 g (0.287 mmol) 또는 건조 디옥산 4ml 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 0.100 g (0.266 mmol) 및 건조 디옥산 2ml 중 캄포르술폰산 0.0753 g (0.3157 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 디옥산 1ml 중 아민 (R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>) 2.7 내지 3.3 당량의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 °C에서 18 시간 동안 진탕한 후, 실온으로 냉각하였다. 디옥산을 질소 스트림하 증발하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산 나트륨 포화 용액 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트층을 중탄산 나트륨의 희석 용액으로 2회 세척한 후 물로 1회 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 질소 스트림을 사용하여 농축 건조하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다.

< 실시예 54 >

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-{2-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸아미노}-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 N-(4-피콜리)에틸렌디아민 0.1423 g (0.941 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)에 이어서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:3:2 v/v/v)로 용리하면서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0162 g (13 %)를 얻었다. HPLC= 92 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 436.2.

< 실시예 54a >

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아미노]-3,4-디히드로-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아민 0.1234 g (0.785 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)에 이어서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:3:2 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0443 g (35 %)를 얻었다. HPLC= 92 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 442.2.

< 실시예 54b >

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-부틸아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰피닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-부틸아민 0.1354 g (0.791 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)에 이어서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:3:2 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0401 g (31 %)를 얻었다. HPLC= 99 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 456.2.

## &lt; 실시예 54c &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-펜틸아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-펜틸아민 0.1475 g (0.805 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)에 이어서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:3:2 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0322 g (24 %)를 얻었다. HPLC= 97 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 470.2.

## &lt; 실시예 55 &gt;

7-(3-디에틸아미노-프로필아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 디에틸아미노프로필아민 0.1121 g (0.861 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 아세트니트릴/에탄올/트리에틸아민 (8:1:0.5 v/v/v)로 용리하면서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0476 g (40 %)를 얻었다. HPLC= 89 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 415.2.

## &lt; 실시예 56 &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-{2-[(피리딘-4-일메틸)-아미노]-에틸아미노}-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 N-(4-피콜릴)에틸렌디아민 0.1317 g (0.871 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0307 g (25 %)를 얻었다. HPLC= 87 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 464.2.

## &lt; 실시예 57 &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아민 0.1142 g (0.726 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0712 g (57 %)를 얻었다. HPLC= 96 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 470.2.

## &lt; 실시예 58 &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-부틸아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-부틸아민 0.1253 g (0.732 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0527 g (41 %)를 얻었다. HPLC= 94 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 484.3.

## &lt; 실시예 59 &gt;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-[5-(4-메틸-피페라진-1-일)-펜틸아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 5-(4-메틸-피페라진-1-일)-펜틸아민 0.1365 g (0.745 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.041 g (31 %)를 얻었다. HPLC= 98 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 498.3.

## &lt; 실시예 60 &gt;

7-(3-디에틸아미노-프로필아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

상기 일반적인 방법을 사용하여, 3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온과 디에틸아미노프로필아민 0.1038 g (0.797 mmol)을 반응시켰다. 잔류물을 아세트니트릴/에탄올/트리에틸아민 (8:1:0.5 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.0719 g (61 %)를 얻었다. HPLC= 81 % 순수.

MS (APCI)(m+1)/z 443.2.

&lt;제조예 11&gt;

2-클로로-3,5-디메톡시-벤조산

메탄올 40 ml 중 ([T.R. Kasuri 및 E.M. Abraham, Indian Journal of Chemistry, 1973;11:1099-1104]의 방법에 따라 제조된) 2-클로로-3,5-디메톡시-벤조산 메틸 에스테르 12 g (52.0 mmol)의 용액에 1N 수산화칼륨 용액 60 ml (60 mmol)을 첨가하였다. 방배 실온에서 교반한 후, 메탄올을 진공하 제거하고, 잔류물을 물 800 ml에 현탁하였다. 수층을 디에틸 에테르로 3회 추출하고, 진한 염산으로써 pH 3으로 산성화하였다. 얻어진 백색 고체를 여과하고, 물로 잘 세척하고, 공기 건조하여 표제 화합물 9.82 g (87 %)를 얻었다.

MS (APCI)(m+1)/z 217.

&lt;제조예 12&gt;

(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-카르복산, tert-부틸 에스테르

톨루엔 250 ml 중 2-클로로-3,5-디메톡시-벤조산 9.57 g (44.18 mmol) 및 트리에틸아민 4.78 g (47.3 mmol)의 용액에 디페닐포스포릴 아지드 13.57 g (49.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류하였다. 반응물에 tert-부탄올 3.63 g (49.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 방배 환류한 후 진공하 농축하였다. 잔류물을 차가운 시트르산 1N 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배하였다. 에틸 아세테이트층을 차가운 시트르산 1N 용액, 물, 및 포화 중탄산 나트륨 용액 각각으로 2회 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란에 용해하고, 실리카 겔을 첨가하고, 농축 건조하였다. 잔류물을 헥산/디에틸 에테르 (9:1 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 8.14 g (64 %)를 얻었다. 융점: 94.5 내지 95.5 °C.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Cl에 대한 계산치: C, 54.26; H, 6.31; N, 4.87; Cl, 12.32.

실측치: C, 54.20; H, 6.17; N, 4.90; Cl, 12.08.

&lt;제조예 13&gt;

2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아민

(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르 6.01 g (0.021 mmol)에 트리플루오로아세트산 15 ml를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 진공하 농축하였다. 잔류물을 중탄산 나트륨의 포화 용액으로써 염기성으로 만든 후, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 모아진 디클로로메탄층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하여, 표제 화합물 3.98 g을 얻고, 이를 하기 실시예에 사용하였다.

MS (APCI)(m+1)/z 188.

&lt;실시예 61&gt;

{5-[(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민

톨루엔 110 ml 중 2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아민 3.78 g (20.2 mmol)에 4-에틸아미노-2-메틸술팜닐-피리미딘-5-카르발데히드 3.97 g (20.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기에는 딘-스타크 (Dean-Stark) 트랩이 장착되어 있었고, 반응물을 가온 환류하였다. 3시간 후, 진한 황산 2소적을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 방배 환류한 후, 진공하 농축하여, 표제 화합물 7.36 g (93 %)를 얻고, 이를 하기 실시예에 사용하였다. 융점: 196.5 내지 198.5 °C.

MS (APCI)(m+1)/z 367.0.

&lt;실시예 62&gt;

{5-[(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민

5 °C로 냉각시킨 건조 THF 200 ml 중 {5-[(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민 6.96 g (18.97 mmol)의 현탁액에 THF 중 LAH의 1M 용액 18.97 ml (18.97 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 차가운 반응물에 물 0.8 ml, 25 NaOH 3.0 ml, 및 물 1.7 ml를 차례로 첨가하여 퀀칭하였다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 패드를 THF로 잘 세척하고, 여과액을 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해하고, 실리카 겔을 첨가하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (2:1 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물 5.15 g (74 %)를 얻었다. 융점: 116.5 내지 118.5 °C.

C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>ClS에 대한 계산치: C, 52.10; H, 5.74; N, 15.19; Cl, 9.61; S, 8.69.

실측치: C, 52.45; H, 5.67; N, 14.99; Cl, 9.38; S, 8.66.

&lt;실시예 63&gt;

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메틸술팜닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

5 °C로 냉각시킨 건조 DMF 7 ml 중 {5-[(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술팜닐-피리미딘-4-일}-에틸-아민 1.00 g (2.71 mmol)의 용액에 60 % 미네랄 오일 현탁액으로써 수소화 나트륨 0.271 g (6.78 mmol)을 첨가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응물에 1,1'-카르보닐디이미다졸 1.32 g (8.13 mmol)을 첨가하였다. 추가 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄과 염화 암모늄의 포화 용액 사이에 분배하였다. 수층을 디클로

로메탄으로 2회 추출하였다. 디클로로메탄층을 모으고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해하고, 실리카 겔을 첨가하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (9:0.5 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.7507 g (70 %)를 얻었다. 용점: 189 내지 191 °C.

$C_{17}H_{19}N_4O_3ClS$ 에 대한 계산치: C, 51.71; H, 4.85; N, 14.19.

실측치: C, 51.95; H, 4.81; N, 13.88.

<실시에 64>

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

클로로포름 7ml 중 3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 0.7457 g (1.89 mmol)의 용액에 트랜스-2-(페닐술폰닐)-3-페닐옥사지리딘 0.5428 g (2.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올 (9:1 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.697 (90 %)를 얻었다.

$C_{17}H_{19}N_4O_4ClS \cdot 0.06 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C, 49.26; H, 4.63; N, 13.47.

실측치: C, 49.58; H, 4.69; N, 13.08.

<실시에 65>

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

건조 디옥산 4 ml 중 3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 0.1074 g (0.2614 mmol), 디에틸아미노부틸아민 0.113 g (0.784 mmol), 및 캄포르술폰산 0.067 g (0.287 mmol)의 용액을 60 °C로 가온하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 진공하 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄에 용해하였다. 디클로로메탄 용액을 중탄산 나트륨의 포화 용액으로 3회 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:1:0.5 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 0.106 (82 %)를 얻었다.

MS (APCI)(m+1)/z 491.1.

실시에 66 내지 67은 반응식 3에 설명한 바와 같다.

<실시에 66>

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메틸술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일아민

5 °C로 냉각한 건조 디메틸포름아미드 125 ml 중 5-[(3,5-디메톡시-페닐아미노)-메틸]-2-메틸술폰닐-피리미딘-4-일아민 25.0 g (81.6 mmol)의 용액에 건조 디메틸포름아미드 25 ml 중 시아노겐 브로마이드 10.1 g (95.5 mmol)의 용액을 나누어 첨가하였다. 시아노겐 브로마이드 용액을 첨가한 후, 빙욕을 제거하고, 반응물을 30 분 동안 실온으로 가온하였다. 반응물을 80 °C에서 4시간 동안 가온한 후, 1N NaOH 500 ml에 첨가하였다. 수성 현탁액을 디클로로메탄으로 추출하였다 (7×150 ml). 디클로로메탄층을 모으고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해하고, 염화 나트륨의 포화 용액으로 3회 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란에 용해하고, 실리카 겔을 첨가하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 먼저 에틸 아세테이트로 용리한 후 에틸 아세테이트/에탄올 (9:1 v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 약간 불순한 생성물을 얻었다. 이 생성물을 먼저 클로로포름으로 용리한 후 클로로포름/에탄올 (9:0.5 v/v)로 용리하면서 다시 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 7.34 g (24 %)를 얻었다. 용점: 198 내지 204 °C.

$C_{15}H_{17}N_5O_2S \cdot 0.30 CHCl_3$ 에 대한 계산치: C, 50.04; H, 4.75; N, 19.07; S, 8.73.

실측치: C, 50.11; H, 4.59; N, 19.18; S, 8.91.

<실시에 67>

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일아민

클로로포름 50 ml 중 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-메탄술폰닐-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일아민 2.00 g (6.04 mmol)의 용액에 클로로포름 20 ml 중 트랜스-2-(페닐술폰닐)-3-페닐옥사지리딘 1.73 g (6.64 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공하 농축하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 용해하고, 실리카 겔을 첨가하고, 진공하 농축하였다. 잔류물을 먼저 에틸 아세테이트에 이어서 에틸 아세테이트/에탄올/트리에틸아민 (9:2:1 v/v/v)로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하여, 표제 화합물 1.4306 g (68 %)를 얻었다.

$C_{15}H_{17}N_5O_3S \cdot 0.25 EtOAc \cdot 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 51.37; H, 5.26; N, 18.73.

실측치: C, 51.15; H, 5.23; N, 18.44.

<제조예 14>

에틸 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트

디클로로메탄 100 ml 중 에틸 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복실레이트 10.0 g (43.0 mmol) 및 트리에틸아민 7.2 ml (51.6 mmol)의 0 °C 용액에 이소프로필아민 4.4 ml (51.6 mmol)을 첨가하였다. 반

용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 수성 HCl로 2회, 물로 2회, 중탄산 나트륨의 포화 용액으로 1회, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여, 정지했을 때 고상화되는 오일로서의 표제 화합물 11.1 g (정량적)을 얻었다. 융점: 159 내지 160 °C.

질량 스펙트럼 (CI)(m+1)/z 256.

<제조예 15>

#### 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실산

에탄올 20 ml 중 에틸 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실레이트 5.0 g (19.6 mmol)의 용액에 물 30 ml 중 수산화 나트륨 0.8 g (20.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 물 100 ml로 희석하고, 디에틸 에테르로 2회 세척하였다. 수상을 1N HCl 20.6 ml로 중화하였다. 침전물을 여과하고 물로 2회 세척하고, 70 °C에서 진공하 건조하여, 표제 화합물 4.0 g (90 %)를 얻었다. 융점: 202 내지 203 °C (분해).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치: C, 47.56; H, 5.77; N, 18.49.

실측치: C, 47.38; H, 5.70; N, 18.29.

<제조예 16>

#### N-알릴-4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복사미드

4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실산 3.5 ml (15.4 mmol)에 티오닐 클로라이드 9.0 ml (123.2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 무수 톨루엔에 2회 현탁하고, 농축하여, 무색 고체로서 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실산 클로라이드를 얻었다.

테트라히드로푸란 10 ml 중 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실산 클로라이드의 0 °C 현탁액에 알릴아민 3.5 ml (46.2 mmol) 및 테트라히드로푸란 20 ml를 첨가하였다. 반응 현탁액을 실온으로 짧게 가온한 후, 밤새 0 °C에서 저장하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N HCl, 중탄산 나트륨의 포화 용액, 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물 2.1 (51 %)를 얻었다. 융점: 159 내지 161 °C.

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 계산치: C, 54.11; H, 6.81; N, 21.03.

실측치: C, 54.42; H, 6.69; N, 21.13.

<제조예 17>

#### N-(4-메톡시벤질)-4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복사미드

테트라히드로푸란 30 ml 중 (상기 실시예, 제조예 16에서와 같이 제조된) 4-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복실산 클로라이드의 0 °C 현탁액에 4-메톡시벤질아민 6.0 ml (46.3 mmol) 및 테트라히드로푸란 30 ml를 첨가하였다. 반응 현탁액을 실온으로 짧게 가온한 후, 0 °C에서 밤새 저장하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N HCl 및 염수로 세척하였다. 모아진 수상을 디클로로메탄으로 세척하였다. 모아진 유기상을 중탄산 나트륨의 포화 용액 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하여, 표제 화합물 3.27 g (61 %)를 얻었다. 융점: 176 내지 177 °C.

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치: C, 58.94; H, 6.40; N, 16.17.

실측치: C, 58.87; H, 6.34; N, 16.26.

<실시예 68>

#### 3-알릴-7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

(60 % 분산액인) 수소화 나트륨 563 mg (14.1 mmol)의 0 °C 현탁액에 N-알릴-(이소프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복사미드 1.5 g (5.63 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1,1'-카르보닐디이미다졸 2.7 g (16.9 mmol)을 소부분으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 중탄산 나트륨의 포화 용액, 물, 및 염수로 세척하였다. 모아진 수상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 모아진 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 4:6으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 단일 성분 분획을 모으고, 디클로로메탄/헥산으로부터 결정화하여, 표제 화합물 457 mg (26 %)를 얻었다. 융점: 158 내지 160 °C.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>에 대한 계산치: C, 57.68; H, 5.16; N, 26.91.

실측치: C, 57.57; H, 4.90; N, 26.98.

혼합된 성분 분획도 모아서 상기와 같이 결정화하여 분석학적으로 순수한 표제 화합물 782 mg (44 %)를 얻었다.

<실시예 69>

#### 7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-3-(4-메톡시벤질)-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

(60 % 분산액인) 수소화 나트륨 865 mg (21.6 mmol)의 0 °C 현탁액에 N-(4-메톡시벤질)-4-(이소프로필아

미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르복사이드 3.0 g (8.66 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 1,1'-카르보닐디이미다졸 4.2 g (26.0 mmol)을 소부분으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 5시간 동안 교반하고, 농축 건조하고, 6N HCl 300 mL에 용해하였다. 용액을 디에틸 에테르로 세척하고, 용액 온도를 40 °C 미만으로 유지하면서 수산화 나트륨의 50 % 수용액으로 써 염기성으로 만들었다. 현탁액을 15 °C로 냉각하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 65 °C에서 건조하 건조하여, 표제 화합물 3.1 g (91 %)를 얻었다. 융점: 148 내지 150 °C (분해).

$C_{20}H_{20}N_6O_3$ 에 대한 계산치: C, 61.22; H, 5.14; N, 21.42.

실측치: C, 60.92; H, 5.25; N, 21.17.

<실시에 70>

3-알릴-1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

3-알릴-7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온 300 mg (0.96 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 551 mg (2.88 mmol)의 혼합물을 180 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 클로로포름에 용해하고, 메탄올/클로로포름 4:96으로 용리하면서 실리카 겔 크로마토그래피하였다. 생성된 물질을 메탄올/물로부터 결정화하여, 표제 화합물 251 mg (60 %)를 얻었다. 융점: 176 내지 177 °C.

$C_{23}H_{29}N_7O_2 \cdot H_2O$ 에 대한 계산치: C, 60.91; H, 6.89; N, 21.62.

실측치: C, 60.79; H, 6.80; N, 21.54.

<실시에 71>

1-이소프로필-3-(4-메톡시벤질)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-3-(4-메톡시벤질)-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온 700 mg (1.78 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)-4-메틸피페라진 1.02 g (5.35 mmol)의 혼합물을 180 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 클로로포름에 용해하고, 메탄올/클로로포름 5:95로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 얻어진 물질을 메탄올/물로부터 결정화하여, 표제 화합물 530 mg (58 %)를 얻었다. 융점: 215 내지 216 °C.

$C_{28}H_{33}N_7O_3$ 에 대한 계산치: C, 65.22; H, 6.45; N, 19.02.

실측치: C, 65.28; H, 6.41; N, 19.00.

<실시에 72>

3-알릴-7-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐아미노]-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

3-알릴-7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온 200 mg (0.64 mmol) 및 4-(2-디에틸아미노에톡시)아닐린 400 mg (1.92 mmol)의 혼합물을 180 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 클로로포름에 용해하고, 메탄올/클로로포름 4:96으로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하였다. 얻어진 오일상 물질을 정지하여 부분적으로 결정화하고, 혼합물을 디에틸 에테르/헥산으로 분쇄하고 여과하여, 표제 화합물 106 mg (36 %)를 얻었다. 융점: 90 내지 96 °C.

$C_{24}H_{32}N_6O_3$ 에 대한 계산치: C, 63.70; H, 7.13; N, 18.57.

실측치: C, 63.39; H, 7.15; N, 18.36.

<실시에 73>

7-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐아미노]-1-이소프로필-3-(4-메톡시벤질)-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온

7-(이미다졸-1-일)-1-이소프로필-3-(4-메톡시벤질)-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온 700 mg (1.78 mmol) 및 4-(2-디에틸아미노에톡시)아닐린 1.1 g (5.35 mmol)의 혼합물을 180 °C에서 4시간 동안 가열한 후, 냉각하였다. 반응 혼합물에 숙신산 무수물 357 mg (3.6 mmol), 클로로포름 1mL, 및 디에틸포름아이드 3 mL를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2시간 동안 가열하고, 냉각하고, 클로로포름으로 희석하였다. 혼합물을 중탄산 나트륨의 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 메탄올/클로로포름 5:95로 용리하면서 실리카 상에서 크로마토그래피하여, 메탄올/물로부터 결정화된 황색 고체를 얻어, 표제 화합물 590 mg (61 %)를 얻었다. 융점: 139 내지 141 °C.

$C_{29}H_{36}N_6O_4$ 에 대한 계산치: C, 65.39; H, 6.81; N, 15.78.

실측치: C, 65.35; H, 6.83; N, 15.70.

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 시클린-의존성 키나제 및 티로신 키나제의 효능있는 억제제이므로, 아테롬성경화증, 및 암과 같은 다른 세포 증식성 질환의 치료 및 예방에 유용하다. 이 화합물은 독성이 낮다. 이 화합물은 다양한 시클린-의존성 키나제에 대해 우수한 억제 활성을 나타내었고, 모든 효력검정은 일반적으로 이러한 활성을 측정하는데 사용되었다. 예를 들면, 통상적인 효력검정은 시클린 D 의존성 키나제 4 효소 (cdk4/D)에 대한 억제 활성을 측정하는 것이다. 본 발명의 화학식 1의 화합물은 일반적으로 약 0.04  $\mu\text{M}$  이상 40  $\mu\text{M}$  미만 범위의  $IC_{50}$ 값을 나타낸다. cdk 4의 효력 검정은 하기와 같이 수행하였다.

## 시클린-의존성 키나제 4 (cdk4) 효력 검정

96 웰 필터 플레이트 (밀리포어 (Millipore) MADVN6550) 중에서  $IC_{50}$  측정치 (표 1 및 2)에 대한 효소 효력 검정 및 반응 평가를 수행하였다. 총 부피는 pH 7.4에서, 20 mM TRIS

(트리[히드록시메틸]아미노메탄), 50 mM NaCl, 1mM 디티오프레이트, 10 mM  $MgCl_2$ , [ $^{32}P$ ]ATP의 0.25  $\mu Ci$ 를 함유하는 25  $\mu M$  ATP, cdk4 20 ng, 망막아종 1  $\mu g$ , 및 본 발명의 화합물의 적당한 희석액의 최종 농도를 함유하는 0.1 ml이었다. ATP 이외의 모든 성분들을 웰에 첨가하고, 상기 플레이트를 플레이트 혼합기 상에 2 분 동안 두었다. [ $^{32}P$ ]ATP를 첨가함으로써 반응이 개시되었고, 플레이트를 15 분 동안 25  $^{\circ}C$ 에서 인큐베이션하였다. 20 % 트리클로로아세트산 (TCA) 0.1 ml를 첨가하여 상기 반응을 종결하였다. 그 다음, 이 플레이트를 1 시간 이상 4  $^{\circ}C$ 로 유지하여 기질이 침전되도록 하였다. 그 다음, 웰을 10 % TCA 0.2 ml로 5회 세척하고, 베타 플레이트 계수기 (미국 메릴랜드주의 게티스버그에 소재하는 왈랙 (Wallac)사 제품)으로  $^{32}P$  합체를 측정하였다.

## 시클린-의존성 키나제 효력 검정 (cdk2/시클린E, cdk2/시클린A, cdc2/시클린B)

pH 7.4에서, 20 mM TRIS (트리[히드록시메틸]아미노메탄), 50 mM NaCl, 1mM 디티오프레이트, 10 mM  $MgCl_2$ , [ $^{32}P$ ]ATP의 0.25  $\mu Ci$ 를 함유하는 12 mM ATP, 효소 (cdk2/시클린E, cdk2/A, 또는 cdc2/시클린B) 20 ng, 망막아종 1  $\mu g$ , 및 본 발명의 특정 화합물의 적당한 희석액의 0.1 ml 총 부피 중에서,  $IC_{50}$  측정치에 대한 효소 효력 검정 및 반응 평가를 96 웰 필터 플레이트 (밀리포어 MADVN6550) 중에서 수행하였다. ATP 이외의 모든 성분들을 웰에 첨가하고, 상기 플레이트를 플레이트 혼합기 상에 2 분 동안 두었다. [ $^{32}P$ ]ATP를 첨가함으로써 반응이 개시되었고, 플레이트를 15 분 동안 25  $^{\circ}C$ 에서 인큐베이션하였다. 20 % TCA 0.1 ml를 첨가하여 상기 반응을 종결하였다. 이 플레이트를 1 시간 이상 4  $^{\circ}C$ 로 유지하여 기질이 침전되도록 하였다. 그 다음, 웰을 10 % TCA 0.2 ml로 5회 세척하고, 베타 플레이트 계수기 (미국 메릴랜드주의 게티스버그에 소재하는 왈랙사 제품)으로  $^{32}P$  합체를 측정하였다.

cdk2/E에 대해 측정할 때, 본 발명의 화합물은 통상적으로 약 0.9  $\mu M$  이상 40  $\mu M$  미만 범위의  $IC_{50}$ 값을 나타내었다. cdk2/A에 대항하여, 이 화합물은 약 0.5  $\mu M$  이상 내지 40  $\mu M$  미만 범위의  $IC_{50}$ 값을 나타내었고, cdk2/B에 대항하여, 약 5  $\mu M$  이상 40  $\mu M$  미만 범위의  $IC_{50}$ 값을 나타내었다. 효력 검정은 상기 기재한 바와 같이 수행하였고, 본 발명의 화합물에 대한 특정 자료는 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
9	Ph-4-OMe	시클로헥틸	5.75			
10	Ph-4-피페리딘	시클로헥틸	1.55			
11	Ph-4-(4-Me)피페라진	시클로헥틸	0.039	2.12	0.76	11.6
12	Ph-4-피라졸	시클로헥틸	1.80	4.60	1.33	12.20
13	Ph-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	시클로헥틸	0.3			
14	Ph-4-피롤	시클로헥틸	17.8	38%	5.1	>20
15	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	시클로헥틸	0.70	2.2	0.6	16.76
16	Ph-4-(3-OH)-피페리딘	시클로헥틸	0.63	1.5	0.64	14.93
17	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-피페리딘	시클로헥틸	0.31	3.55	1.31	20.20
18	Ph-4-(3,5-Me <sub>2</sub> )-피페라진	시클로헥틸	0.35	2.0		
19	Ph-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)-피페리딘	시클로헥틸	0.5			
20	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH]- 피페리딘	시클로헥틸	0.42	5.35	2.72	>40
21	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]-피페리딘	시클로헥틸	0.165	3.00	1.37	36.14
22	Ph-4-(4-Me)피페라진	이소프로필	0.34	68%	9.31	25%
23	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	이소프로필		16.85	4.39	>40
24	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-피페리딘	이소프로필		34.00	12.35	>40
25	Ph-4-피라졸	이소프로필		10.00	2.31	36.50
26	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> 모르폴린]-피페리딘	이소프로필	47%	27.00	6.46	>40
27	Ph-4-(4-Me)피페라진	노르보르닐	0.77	1.10	0.53	9.77
28	Ph-4-(4-Me)피페라진	메틸	15%	22%	>40	>40
29	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	메틸	>40	28%	>40	>40
30	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-피페리딘	메틸	18.25		>40	>40
31	Ph-4-피라졸	메틸	18%	21%	>40	>40

[표 1a]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
70	Ph-4-(4-Me)피페라진	알릴	3.45	0%	>40	>40
72	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	알릴	7.35	0%	>40	>40
71	Ph-4-(4-Me)피페라진	-OMe-벤질	2.1		>40	>40
73	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	4-OMe-벤질	4.5		>40	>40

표 2는 특정 피리미도[4,5-d]피리미딘 (3,4-위치에 이중결합)에 대한 데이터를 나타낸 것이다.

[표 2]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
32	Ph-4-(4-Me)피페라진	시클로헥틸	0.05	1.38	0.83	7.51
33	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	시클로헥틸	0.038	4.2	0.98	9.76
34	Ph-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	시클로헥틸	0.079	3.15	3.22	7.51
35	Ph-4-(3-OH)피페리딘	시클로헥틸	0.082	1.05	0.99	8.54
36	Ph-4-피라졸	시클로헥틸	0.435	2.44	1.33	16.13
37	Ph-4-OMe	시클로헥틸	0.22	0.9	0.40	4.76
38	Ph-4-피페리딘	시클로헥틸	0.15	2.78	0.77	35.25
39	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]-피페리딘	시클로헥틸	0.3	1.85	1.44	24.61
40	Ph-4-(4-Me)-피페라진	이소프로필		16.50	4.51	42%

[표 2a]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
41	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )- 피페리딘	이소프로필	>40	14.76	>40	>40
42	Ph-4-피라졸	이소프로필	3.9	>40	5.81	>40
43	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> 모르폴린]-피페리딘	이소프로필	0.54	38.0	7.49	>40
44	Ph-4-(4-Me)- 피페라진	노르보르닐	0.018	1.2	1.03	7.36
45	Ph-4-(4-Me)- 피페라진	메틸	16.2	16%	>40	>40
46	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )- 피페리딘	메틸	>40	>40	>40	>40
47	Ph-4-피라졸	메틸	>40	41%	>40	>40

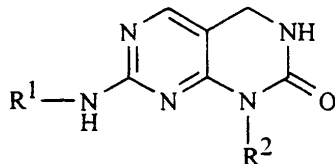
또한, 본 발명의 몇몇 화합물은 cdk6/D<sub>2</sub> 및 cdk6/D<sub>3</sub> 효소에 대해 양호한 억제 활성을 나타내었다. 이러한 효력 검정은 짧게 적당한 cdk6 키나제 효소를 사용함으로써 상기 cdk4에 대해 기재된 바와 유사한 방법으로 수행되었다.

또한, 화학식 1의 화합물은 섬유아세포 성장 인자 (FGF)와 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF)를 포함한 특정 성장 인자 수용체 티로신 키나제 효소에 대해 양호한 억제 활성을 나타내었다. FGF 티로신 키나제에 대한 IC<sub>50</sub> 억제에서의 본 발명의 화합물의 범위는 통상적으로 약 0.3 μM 이상 50 μM 미만이었다. PDGF 티로신 키나제에 대하여, 본 발명의 화합물은 약 0.02 μM 이상 50 μM 미만의 IC<sub>50</sub>을 나타내었다. 이러한 활성을 측정하기 위해 사용된 효력검정은 하기와 같이 수행하였다:

#### PDGF 및 EGF 수용체 티로신 키나제 효력검정

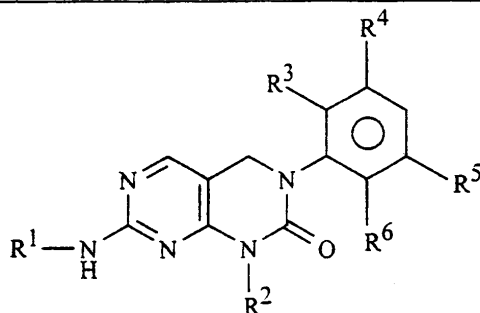
마우스 PDGF-β와 인간 FGF-1 (flg) 수용체 티로신 키나제에 대한 cDNA의 총 길이를 에스코베도 (J. Escobedo)로부터 얻고, 문헌 [J. Biol. Chem., 1991;262:1482-1487]에 기재된 바와 같이 제조하였다. 세포내 티로신 키나제 도메인을 코딩하는 DNA의 단편을 증폭하도록 PCR 프라이머를 설계하였다. 상기 단편을 바쿨로바이러스 (Baculovirus) 벡터에 삽입하고, AcMNPV DNA와 함께 동시형질이입하고, 재결합 바이러스를 분리하였다. SF9 곤충 세포를 바이러스로 감염시키자 단백질이 과발현되었고, 이 세포 용해산물을 효력 검정에 사용하였다. 효력 검정은 96-웰 플레이트 (100 μl/인큐베이션/웰) 중에서 수행하였고, γ<sup>32</sup>P-ATP로부터의 <sup>32</sup>P의 글루타메이트-티로신 공중합체 기질의 합체가 측정되도록 조건을 최적화하였다. 간단하게, 25 mM 헤페즈 (pH 7.0), 150 mM NaCl, 0.1 % 트리톤 X-100, 0.2 mM PMSF, 0.2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 10 mM MnCl<sub>2</sub>, 및 750 μg/ml 폴리 (4:1) 글루타메이트-티로신에 이어서 억제제 2.5 μl와 효소 용해산물 (7.5 μg/μl FGF-TK 또는 6.0 μg/μl PDGF-TK) 5 μl를 함유하는 인큐베이션 완충액 82.5 μl를 각 웰에 첨가하여 반응을 개시하였다. 25 °C에서 10 분 동안 인큐베이션한 후, γ<sup>32</sup>P-ATP (0.4 μCi와 50 μM ATP) 10 ml를 각 웰에 첨가하고, 샘플을 25 °C에서 추가 10 분 동안 인큐베이션하였다. 20 mM 나트륨 피로포스페이트를 함유하는 30 % 트리클로로아세트산 (TCA) 100 μl를 첨가하여 반응을 종결하고, 유리 섬유 매트 (왈락사 제품) 상에 물질을 침전시켰다. 100 mM 나트륨 피로포스페이트를 함유하는 15 % TCA로 필터를 3회 세척하고, 필터 상에 남아있는 방사능을 왈락 1250 베타플레이트 판독기로 계수하였다. 필터 상에 남아 있는 방사능으로서 비특이 활성을 정의하고, 샘플을 완충액으로만 (효소 없이) 인큐베이션하였다. 특이 효소 활성 (효소와 완충액)은 총 활성에서 비특이 활성을 뺀 값으로 정의하였다. 특이 활성을 50 % (IC<sub>50</sub>)로 억제하는 화합물의 농도는 억제 커브를 기준으로하여 측정하였고, 일반적인 결과를 하기 표에 나타내었다.

[표 3]



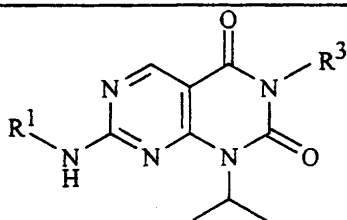
실시예	R <sup>1</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%		
		R <sup>2</sup>	PDGF	FGF
9	Ph-4-OMe	시클로헥틸		0.36
10	Ph-4-피페리딘	시클로헥틸		0.64
11	Ph-4-(4-Me) 피페라진	시클로헥틸	0.175	0.023
13	Ph-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	시클로헥틸		0.5-0.05
15	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	시클로헥틸		0.5-0.05
16	Ph-4-(3-OH)-피페리딘	시클로헥틸	0.83	
17	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-피페리딘	시클로헥틸	0.32	
18	Ph-4-(3,5-diMe)-피페라진	시클로헥틸	0.21	
19	Ph-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)-피페리딘	시클로헥틸		0.5-0.05
21	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -모르폴린]- 피페리딘	시클로헥틸	1.1	
22	Ph-4-(4-Me)-피페라진	이소프로필		
25	Ph-4-피라졸	이소프로필		
27	Ph-4-(4-Me)-피페라진	노르보르닐		
30	Ph-4-(4-Me)-피페라진	메틸		

[표 3a]



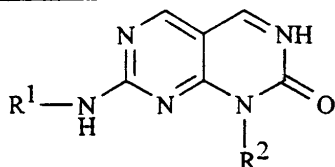
실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	IC <sub>50</sub> (μM)	
							PDGF	FGF
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	5	0.06
53a	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	<0.5	0.02

[표 3b]



실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%	
			PDGF	FGF
71	Ph-4-(4-Me)피페라진	알릴	>50	>50
73	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	알릴	>50	>50
72	Ph-4-(4-Me)피페라진	4-OMe-벤질	>50	>50
74	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	4-OMe-벤질	>50	>50

[표 4]



실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	40 μM에서 IC <sub>50</sub> (μM) 또는 억제%	
			PDGF	FGF
32	Ph-4-(4-Me)피페라진	시클로헥틸	1.63	0.37
35	Ph-4-(3-OH)-피페리딘	시클로헥틸	2.8	3.49
36	Ph-4-피라졸	시클로헥틸	>50	>50
39	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]피페리딘	시클로헥틸	3.76	
40	Ph-4-(4-Me)피페라진	이소프로필		1.13
41	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> ) 피페리딘	이소프로필	>50	11.73
43	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]피페리딘	이소프로필		4.93
44	Ph-4-(4-Me)피페라진	노르보르닐		0.47
46	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> ) 피페리딘	메틸		22.6

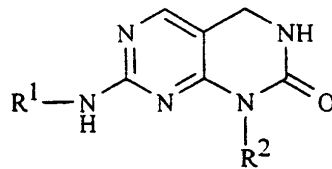
모두 SH2 영역을 함유하는, 단백질 키나제의 Src [로우스 (Rous) 육종 레트로바이러스의 변환 유전자] 족은 다수의 세포 신호 표시 경로에 사용된다. 예를 들면, Src는 성장 인자 수용체 신호; 인테그린-매개 신호; T- 및 B-세포 활성화 및 파골세포 활성화에 사용된다. Src SH2 영역은 몇몇 주요 수용체, 및 PDGF, EGF, HER2/Neu (EGF의 종양 형성 유전자 형태), FGF, 초점 접착 키나제, p 130 단백질, 및 p68 단백질을 함유하는 티로신 키나제와 같은 비수용체 티로신 키나제에 결합된다는 것은 공지되어 있다. 또한, pp60c-Src는 DNA 합성, 유사 분열, 및 다른 세포 활성화의 조절에 사용되는 것으로 나타났다.

따라서, SH2 영역을 함유하는 단백질이 동종의 포스포릴화 단백질에 결합되는 것을 억제하도록, SH2 영역을 함유하는 단백질이 동종의 포스포릴화 단백질에 결합되는 것을 억제하는 화합물이, 세포 신호 표시 과정 동안 포스포릴화 단백질에 결합하는 SH2 영역을 함유하는 단백질을 수반하는 신호 변환에 의존하는, 암, 골다공증, 염증, 알레르기, 재발혈착증, 및 심장혈관 질환과 같은 증식성 질환의 치료에 사용될 수 있는 것이 유용할 것이다.

본 발명의 몇몇 화합물은 표준 효력 검정으로 세포 Src 단백질 키나제 (c-Src)를 억제하는 그의 성능을 측정하여 평가하였다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 약 0.4 내지 약 50  $\mu\text{M}$  범위의  $\text{IC}_{50}$  값을 나타내었다. 효력 검정은 하기와 같이 수행하였다:

c-Src의 N-말단 아미노산 (아미노산 2-17)에 직접 대항하는 항펩티드 단클론성 항체를 사용하여 바콜로바 이러스 감염된 곤충 세포 용해산물로부터 c-Src 키나제를 정제하였다. 150 mM NaCl, 50 mM 트리스 (Tris) pH 7.5, 1 mM DTT, 1 % NP-40, 2 mM EGTA, 1 mM 나트륨 바나데이트, 1 mM PMSF, 1  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 류펩틴, 펩스타틴, 및 아프로티닌으로 구성된 곤충 세포 용해산물 완충액의 현탁액에 0.65  $\mu\text{m}$  라텍스 비드에 공유결합된 항체를 첨가하였다. c-Src를 함유하는 곤충 세포 용해산물을 4  $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 내지 4 시간 동안 회전하면서 이러한 비드와 함께 인큐베이션하였다. 용해산물의 인큐베이션 후, 비드를 용해 완충액 중에서 3 회 세척하고, 10 % 글리세롤을 함유하는 용해 완충액 중에 재현탁하고, 얼렸다. 이러한 라텍스 비드를 녹이고, 효력 검정 완충액 (트리스 40 mM, pH 7.5, 5 mM  $\mu\text{g Cl}_2$ ) 중에서 3 회 세척하고, 동일한 완충액 중에 현탁하였다. 0.65  $\mu\text{m}$  폴리비닐리딘 막 바닥으로 된 밀리포어 96-웰 중에 반응 성분인 c-Src 비드 10  $\mu\text{l}$ , 2.5 mg/ml 폴리 GluTyr 기질 10  $\mu\text{l}$ , 0.2  $\mu\text{Ci}$  표지된  $^{32}\text{P}$ -ATP를 함유하는 ATP 5  $\mu\text{M}$ , 억제제를 함유하는 또는 용매 대조구로서의 DMSO 5  $\mu\text{l}$ , 및 완충액을 첨가하고 최종 부피를 125  $\mu\text{l}$ 로 만들었다. ATP를 첨가하여 실온에서 반응을 개시하고, 10 분 후 30 % TCA 125  $\mu\text{l}$ , 0.1 M 나트륨 피로포스페이트를 5 분 동안 얼음에 첨가하였다. 그 다음, 플레이트를 여과하고, 15 % TCA, 0.1 M 피로포스페이트 각각 250 ml 2회 분액으로 웰을 세척하였다. 그 다음, 여과기를 펀칭하고, 액체 신타레이션 계수기로 계수하고, 에르브스타틴과 같은 공지된 억제제에 대한 억제 활성에 대해 자료를 조사하였다. 이 방법은 문헌 [J. Med. Chem., 1994;37:598-609]에도 기재되어 있다. 표 5 및 6에는 본 발명의 대표 화합물에 대한 c-Src 억제 농도 ( $\text{IC}_{50}$ )가 기재되어 있다.

[표 5]



실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	c-Src IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
10	Ph-4-피페리딘	시클로헥틸	>50
11	Ph-4-4-(Me)-피페라진	시클로헥틸	0.71
14	Ph-4-피롤	시클로헥틸	>50
15	Ph-4-(4-OH)-피페리딘	시클로헥틸	2.4
16	Ph-4-(3-OH)-피페리딘	시클로헥틸	4.12
17	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-피페리딘	시클로헥틸	0.37
18	Ph-4-(3,5-diMe)-피페라진	시클로헥틸	0.40
19	Ph-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)-피페리딘	시클로헥틸	4.42
21	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]-피페리딘	시클로헥틸	1.60
22	Ph-4-(4-Me)-피페라진	이소프로필	1.51

[표 6]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	c-Src IC <sub>50</sub> (μM)
32	Ph-4-(4-Me)피페라진	시클로헥틸	3.95
35	Ph-4-(3-OH)피페리딘	시클로헥틸	4.65
39	Ph-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 모르폴린]피페리딘	시클로헥틸	3.23
40	Ph-4-(4-Me)피페라진	이소프로필	4.30
41	Ph-4-(4-NMe <sub>2</sub> ) 피페리딘	이소프로필	3.06
44	Ph-4-(4-Me)피페라진	노르보르닐	2.30

화학식 1의 화합물은 혈관형성과 연관된 세포 증식성 질환의 치료에 유용하고, 인간 태줄정맥 내피세포의 시험관내 효력검정으로 평가되었다. 하기 효력검정은 인간 태줄정맥 내피세포에 대한 본 발명의 화합물의 항-세포증식 효과를 측정하는데 사용되었고, 그 결과를 표 7에 나타내었다.

인간 태줄정맥 내피세포의 (HUVEC) 증식 효력검정

96 웰 조직 배양 플레이트는 H웰을 블랭크로 남기고 A 내지 G열의 모든 웰 중에 세포 100 μl를 씨딩하였다. HUVEC [클로네틱스 (Clonetics), 미국 캘리포니아주의 샌 디에고 소재]를 2% 우태아혈청을 함유하는 내피세포 성장 배지 (EGM 배지, 클로네틱스사 제품)에서 증식시켰다. HUVEC에 대한 세포 씨드 밀도는 1 ml 당 20,000이었다. C6 세포 (ATCC Cat. No. CCL-107)을 배지 600 ml 당 15% 마혈청, 2.5 % 우태아 혈청, 및 200 mM 글루타민 6.0 ml가 보충된 F10 배지 [영양분 혼합물인 헤메스 (Hemes)] 중에 6000/ml로 씨딩하였다. A90 세포 [서니 (Suny), 뉴욕주의 버팔로 소재]도 또한 6000/ml로 씨딩하였으나, 이들은 10% 우태아 혈청이 포함된 RPMI 1640 [로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트 (Roswell Park Memorial Institute)] 중에서 증식시켰다. 달리 언급하지 않는 한, 조직 배양 배지 및 성분은 김코 (GIBCO)사 제품이다. 세포를 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, 및 100 % 상대 습도에서 16 내지 24 시간 동안 인큐베이션하였다.

본 발명의 화합물은 EGM 배지 중 5 mM에서 50 μM로 희석되는 농도로 DMSO에 이들을 용해시켜 제조하였다. 화합물 100 μl를 미리 제조된 세포 플레이트의 칼럼 1 중의 이중 웰에 적용하였다. 칼럼 1 중 H열에 EGM 배지 100 μl를 공급하였다. 칼럼 1 중의 화합물은 연계적인 2배 희석물을 사용하여 플레이트에서 희석하였다.

플레이트를 추가 4일 동안 상기와 같이 인큐베이션한 후, 술포로다민 (Sulphorhodamine) B로 염색하였다. 염색은 하기와 같이 수행하였다: 매질을 플레이트로부터 제거하고, 10 % 트리플루오로아세트산을 사용하여 4 °C에서 30 분 동안 세포들을 고정하였다. 고정한 후, 플레이트를 증류수로 5회 세척한 후, 술포로다민 B 100 μl를 각 웰에 첨가하였다. 술포로다민 B를 1% 아세트산에 0.075 %의 농도로 용해하였다. 염색 후, 과잉의 염색물을 웰로부터 제거하고, 플레이트를 1% 아세트산으로 4회 세척하였다. 플레이트를 공기 건조한 후, 결합 염료를 비완충된 10 mM TRIS 염기 100 μl에 용해하였다. 630 nM의 참고 필터 파장을 사용하여 96 웰 플레이트 판독기로 540 nM에서 흡광도를 측정하였다. 세포 증식 50 % 억제 (IC<sub>50</sub>)에 필요한 화합물의 농도는 흡광도를 측정하여 결정하였다. 술포로다민 B 및 TRIS는 시그마 케미칼 캄파니 제품이다. 아세트산 및 트리클로로아세트산은 말린크로츠 (Mallinckrodt) AR 제품이다.

[표 7]

실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	HUVEC IC <sub>50</sub> (μM)
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe	H	6.65
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	0.192
53a	Ph-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	
54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-피리딜)	H	H	OMe	OMe	H	>25
54a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Me-피페라진	H	H	OMe	OMe	H	5.99
54b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-Me-피페라진	H	H	OMe	OMe	H	4.96
54c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -4-Me-피페라진	H	H	OMe	OMe	H	5.78
55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe	H	>25
56	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> -(4-피리딜)	Et	H	OMe	OMe	H	1.93
57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Me-피페라진	Et	H	OMe	OMe	H	0.152
58	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-Me-피페라진	Et	H	OMe	OMe	H	0.134
59	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -4-Me-피페라진	Et	H	OMe	OMe	H	0.112
60	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	0.943
65	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	Cl	OMe	OMe	H	0.036

또한, 화학식 1의 화합물을 몇몇 표준 생체내 세포 배양 효력검정으로 평가하였고, 이는 티로신 키나제 효소에 대한 양호한 억제 활성을 나타내었다.

본 발명의 화합물은 종래의 방법으로 제제되어 종래의 투여 형태로, 경구, 비경구 (피하, 정맥내, 및 근육내), 경피, 예를 들면 서방성 피부 패취 또는 크림 뿐만 아니라 삼투 펌프와 같은 서방성 전달 장치, 좌약, 및 구강 씌 (seal)을 포함하는 다양한 경로로 포유류에게 전달되도록 제공될 수 있다. 하기 실시예는 상기 화합물이 용이하게 제제화되는 방법을 추가로 설명한다.

<실시예 75>

50 mg 정제 제제

1정제당		10,000 정제당
0.050 g	2-시클로펜틸-7-[3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)-에톡시]페닐아미노]-3,4-디히드로-1H-피리미도-[4,5-d]피리미딘-2-온	500 g
0.080 g	락토스	800 g
0.010 g	옥수수 전분 (믹스용)	100 g
0.008 g	옥수수 전분 (페이스트용)	80 g
0.148 g	소계	1480 g
0.002 g	마그네슘 스테아레이트 (1%)	20 g
0.150 g	합계	1500 g

피리미도피리미딘, 락토스, 및 옥수수 전분 (믹스용)을 균일하게 혼합하였다. 옥수수 전분 (페이스트용)을 물 600 ml에 현탁시키고, 교반하면서 가열하자 페이스트가 형성되었다. 이 페이스트를 사용하여 혼합 분말을 입상화하였다. 습한 입자를 8 번 핸드 스크린 (hand screen)에 통과시키고, 80 °C에서 건조하였다. 그 다음, 건조 입자를 16 번 스크린에 통과시켰다. 이 혼합물을 1% 마그네슘 스테아레이트로

유효화하고, 종래의 정제화 기계 중에서 정제로 압축하였다. 본 발명의 화합물 뿐만 아니라, 이 정제는 유방암, 전립선암, 폐암, 난소암, 결장암, 췌장암, 흑색종, 식도암, 뇌암, 카포시 (Kaposi) 육종, 및 임파종의 치료에 유용하다. 치료되는 특정 연관 질환에는 소세포 폐암, 저급 인간 방광암, 및 인간 결장직장암이 포함된다.

< 실시예 76 >

경구 현탁액의 제조

성분	양
1-시클로펜틸-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온	500 mg
소르비톨 용액 (70 % N.F)	40 ml
벤조산 나트륨	150 mg
사카린	10 mg
체리향	50 mg
충분량의 증류수	100 ml

소르비톨 용액을 증류수 40 ml에 첨가하고, 여기에 피리도 피리미딘을 현탁하였다. 사카린, 벤조산 나트륨, 및 향미제를 첨가하고 용해시켰다. 증류수로 부피를 100 ml로 조정하였다. 각 1ml의 시럽은 본 발명의 화합물 5 mg을 함유하였다.

< 실시예 77 >

비경구 용액의 제조

프로필렌 글리콜 700 ml와 주사용수 200 ml의 용액에 교반하면서 1-시클로펜틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 20.0 g을 현탁시켰다. 현탁이 완결된 후, 염산으로 pH를 5.5로 조정하고, 주사용수로 부피를 1000 ml로 만들었다. 제형을 멸균시키고, 5.0 ml짜리 앰풀이 각각 2.0 ml (본 발명의 화합물 40 mg을 나타냄)을 함유하도록 채우고, 질소하에 밀봉하였다.

< 실시예 78 >

좌약

1-시클로펜틸-7-[4-(피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 400 mg과 티오브로마 오일 600 mg의 혼합물을 60 °C에서 균일하게 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 테이퍼 주형 (tapered mold) 중에서 경화시켜 좌약 1 g을 얻었다.

< 실시예 79 >

서방성 제형

1-시클로펜틸-7-[4-(3-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-온 500 mg을 히드로클로라이드 염으로 전환시키고, 아테롬성경화증의 치료를 위한 방출을 제어하는 오로스 (Oros) 삼투압 펌프에 넣었다.

< 실시예 80 >

피부 패취 제형

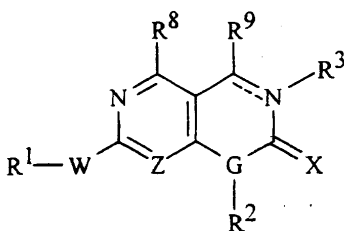
1-시클로펜틸-7-[3-메틸-4-[2-(디에틸아미노)-에톡시]페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 50 mg을 폴리디메틸실록산 접착제 중의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 50 mg과 혼합하였다. 이 혼합물을 폴리부텐, 폴리이소부틸렌, 및 프로필렌 글리콜 모노라우레이트의 접착 조성물로 만들어진 탄성 필름 상에 층으로 쌓았다. 상기 층들을 2 층의 폴리우레탄 필름 사이에 배치하였다. 접착제 표면에 박리 라이너를 접착시키고, 피부 표면에 붙이기 전에 떼어낸다. 프로필렌 글리콜 모노라우레이트는 침투-강화제로서 기능한다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염.

< 화학식 I >



상기 식 중에서,

점선은 임의의 이중 결합을 나타내고,

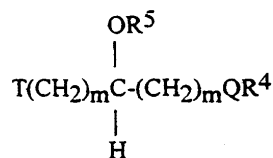
Z는 N 또는 CH이고;

G는 N 또는 CH이고;

W는 NH, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

X는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로시클릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐가 임의로는 NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5</sup>R<sup>6</sup>Y, 알킬, 페닐, 치환된 페닐, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>,

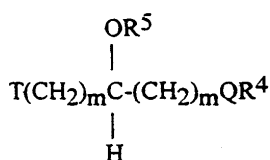


SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NHC(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S, NR<sup>4</sup>, N(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4,6</sup>Y, 또는 CR<sup>4,5</sup>이고, Q는 O, S, NR<sup>5</sup>, N(O)R<sup>5</sup>, 또는 NR<sup>5,6</sup>Y임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우, R<sup>3</sup>는 없고;

점선이 없는 경우에는, R<sup>3</sup>는 상기 정의된 R<sup>2</sup> 뿐만 아니라 OH, NR<sup>4,5</sup>, COOR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>,



PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>1</sub> 또는 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는 OH, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4,5</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>4,5</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, CO-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NH(CO)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>4,5</sup>로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

R<sup>6</sup>는 알킬이고;

R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5</sup>R<sup>6</sup>Y, 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, CHO, CN, 또는 NO<sub>2</sub>이고;

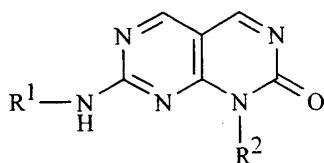
점선이 없는 경우, R<sup>9</sup>은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고;

Y는 할로 상대-이온이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, Z 및 G가 모두 N이고, W가 NH이고, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 모두 수소인 화합물.

## 청구항 3



제2항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

## 청구항 4

제3항에 있어서, R<sup>1</sup>이 페닐 또는 치환된 페닐, 피리딜 또는 치환된 피리딜인 화합물.

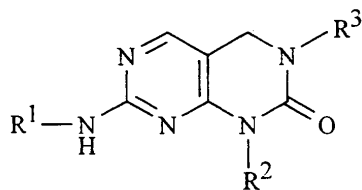
#### 청구항 5

제4항에 있어서, R<sup>2</sup>가 알킬, 치환된 알킬, 또는 비치환 또는 치환된 시클로알킬인 화합물.

#### 청구항 6

- 1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-메틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-메틸-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-이소프로필-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-이소프로필-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);  
 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);  
 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);  
 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);  
 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타오일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-메틸-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-이소프로필-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-시클로펜탈-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);  
 1-시클로펜탈-7-(4-메탄술폰닐-페닐아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-시클로펜탈-7-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-시클로펜탈-7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-시클로펜탈-7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 및  
 1-시클로펜탈-7-(피리딘-4-일아미노)피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온  
 으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 7



제2항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, R<sup>1</sup>이 임의로는 히드록시, 알콕시, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR로 각각 치환되는 알킬, 피리딜,

또는 페닐인 화합물.

#### 청구항 9

- 1-메틸-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-메틸-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-메틸-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-메틸-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(피라졸-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);
- 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);
- 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-(4-히드록시피페리딘-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);
- 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(디메틸아미노)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타놀일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-메틸-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-이소프로필-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-시클로펜탈-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-비시클로[2.2.1]헵트-2-일-7-[4-[4-(3-모르폴린-4-일프로필)피페리딘-1-일]페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온 (엑소);
- 1-시클로펜탈-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-시클로펜탈-7-(4-메탄술포닐-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-시클로펜탈-7-(4-플루오로-3-메틸-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-1-시클로펜탈-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-시클로펜탈-7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 1-시클로펜탈-7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;
- 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-(피리딘-4-일아미노)-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-시클로펜틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

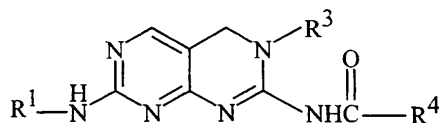
7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 및

3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 10



제2항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

#### 청구항 11

1-[7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피

리미딘-2-일]-3-에틸-우레아;

1-{3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-에틸-우레아;

1-tert-부틸-3-[7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-에틸-우레아;

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-에틸-우레아;

1-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-에틸-우레아;

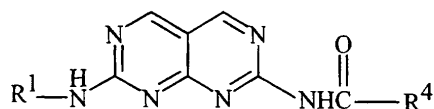
3-메틸-N-{7-[4-(5-메틸-헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일}-부티라미드;

1-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아; 및

1-tert-부틸-3-[3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아

로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 12



제2항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

#### 청구항 13

1-[7-(4-플루오로-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-우레아;

1-이소프로필-3-(7-페닐아미노-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일)-우레아;

1-[7-[4-(3-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아;

1-이소프로필-3-[7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아;

1-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-이소프로필-우레아;

N-[7-[4-(3-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부틸아미드;

N-[7-(4-피페라진-1-일-페닐아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-이소부티라미드;

N-[7-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부티라미드;

3-메틸-N-[7-(피리딘-4-일아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-부티라미드;

1-이소프로필-3-[7-(피리딘-4-일아미노)-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-우레아; 및

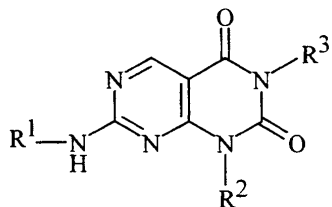
N-[7-[4-(3-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-피리미도[4,5-d]피리미딘-2-일]-3-메틸-부티라미드

로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, W가 S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>인 화합물.

#### 청구항 15



제1항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

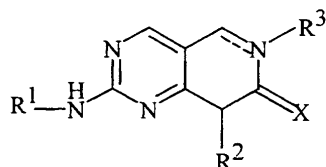
#### 청구항 16

1-이소프로필-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;  
 7-[4-(2-디에틸아미노에톡시)페닐아미노]-1-이소프로필-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;  
 7-(4-디에틸아미노-부틸아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온;  
 7-[4-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온; 및  
 7-(피리딘-4-일아미노)-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-1H-피리미도[4,5-d]피리미딘-2,4-디온  
 으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, Z가 N이고, G가 CH이고, W가 NH이고, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>이 모두 수소인 화합물.

#### 청구항 18



제17항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

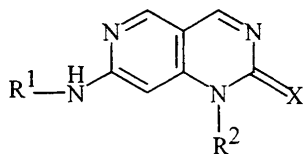
#### 청구항 19

2-[4-(3-아미노-피롤리딘-1-일)-페닐아미노]-8-이소프로필-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;  
 8-시클로펜틸-2-[4-(헥사히드로-피롤로[3,4-c]피롤-2-일)-페닐아미노]-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;  
 2-[4-(4-아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-8-시클로펜틸-8H-피리도[4,3-d]피리미딘-7-온;  
 N-{2-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-8-시클로펜틸-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드; 및  
 N-{2-[4-[4-(2-아미노-4-메틸-펜타노일)-피페라진-1-일]-페닐아미노]-8-시클로펜틸-피리도[4,3-d]피리미딘-7-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드  
 으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, Z가 CH이고, G가 N이고, W가 NH이고, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>이 모두 수소인 화합물.

#### 청구항 21



제20항에 있어서, 화학식

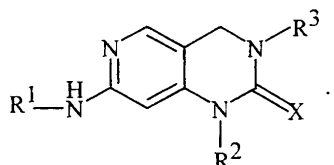
의 구조를 갖는 화합물.

#### 청구항 22

1-(2-벤질옥시에틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(티오펜-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(티오펜-2-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(테트라히드로푸란-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

1-(헥사-2,4-디엔-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(프로프-2-인-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-[3-(디메틸아미노)프로프-1-일]-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(3-히드록시프로프-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(피리딘-4-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(3,5-디메틸헵트-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-시클로펜틸-7-(4-피페라진-1-일)페닐아미노]피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온; 및  
 7-[4-(3-아미노피롤리딘-1-일)페닐아미노]-1-시클로펜틸피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온  
 으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 23



제20항에 있어서, 화학식

의 구조를 갖는 화합물.

### 청구항 24

1-(2-벤질옥시메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(티오펜-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(티오펜-2-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(테트라히드로푸란-2-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(헥사-2,4-디엔-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(프로프-2-인-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-[3-(디메틸아미노)프로프-1-일]-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(3-히드록시프로프-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(피리딘-4-일메틸)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 1-(3,5-디메틸헵트-1-일)-7-[4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노]-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 3-(3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-7-(피리딘-4-일아미노)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;  
 7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2-메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온; 및

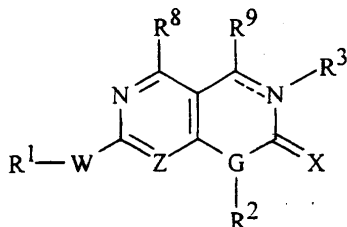
7-[4-(4-아미노아세틸-피페라진-1-일)-페닐아미노]-3-(2,6-디메틸-3,5-디메톡시-페닐)-1-에틸-3,4-디히드로-피리도[4,3-d]피리미딘-2(1H)-온

으로부터 선택되는 화합물.

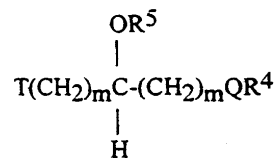
### 청구항 25

치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 포유류에게 투여하는 것을 포함하는, 암, 건선, 및 포유류에서 아테롬성경화증, 수술후 혈관 협착증, 재발협착증, 당뇨병성 망막증 및 혈관형성으로 구성된 군으로부터 선택된 질환과 연관된 혈관 평활근 증식으로 구성된 군으로부터 선택되는 증식성 질환의 제어 방법.

< 화학식 I >



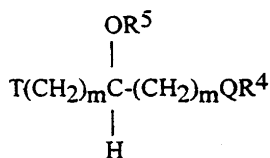
$R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^{10}$ 은 H,  $(CH_2)_nAr$ ,  $COR^4$ ,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴,  $(CH_2)_n$ 헤테로시클릴,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐, 및  $C_2-C_{10}$  알키닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐기가 임의로는  $NR^4R^5$ ,  $N(O)R^4R^5$ ,  $NR^4R^5Y$ , 알킬, 페닐, 치환된 페닐,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로,  $COR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,



$SO_3R^4$ ,  $PO_3R^4$ , 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시,  $T(CH_2)_mQR^4$ ,  $C(O)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $NHC(O)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $T(CH_2)_mC(O)NR^4R^5$ , 또는  $T(CH_2)_mCO_2R^4$  (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S,  $NR^4$ ,  $N(O)R^4$ ,  $NR^4R^5Y$ , 또는  $CR^4R^5$ 이고, Q는 O, S,  $NR^5$ ,  $N(O)R^5$ , 또는  $NR^5R^6Y$ 임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우,  $R^3$ 는 없고;

점선이 없는 경우에는,  $R^3$ 는 상기 정의된  $R^2$  뿐만 아니라 OH,  $NR^4R^5$ ,  $COOR^4$ ,  $OR^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_3R^4$ ,



$PO_3R^4$ ,  $T(CH_2)_mQR^4$ ,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

$R^4$  및  $R^5$ 는 각각 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 치환된 알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $N(C_1-C_6알킬)_1$  또는 2,  $(CH_2)_nAr$ ,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

$R^4$  및  $R^5$ 가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는 OH,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(CH_2)_mOR^4$ ,  $(CH_2)_mNR^4R^5$ ,  $T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $CO-T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $NH(CO)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $T-(CH_2)_mCO_2R^4$ , 또는  $T(CH_2)_mCONR^4R^5$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

$R^6$ 는 알킬이고;

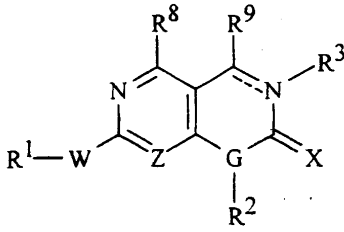
$R^8$  및  $R^9$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$  알킬,  $NR^4R^5$ ,  $N(O)R^4R^5$ ,  $NR^4R^5Y$ , 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로,  $COR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_3R^4$ ,  $PO_3R^4$ , CHO, CN, 또는  $NO_2$ 이고;

점선이 없는 경우,  $R^9$ 은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고; Y는 할로 상대-이온이다.

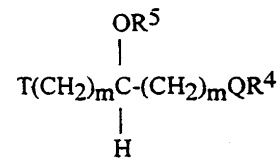
### 청구항 26

시클린-의존성 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 시클린-의존성 키나제의 억제 방법.

< 화학식 I >



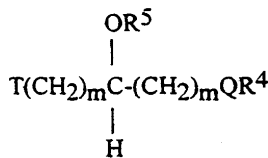
$R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^{10}$ 은 H,  $(CH_2)_nAr$ ,  $COR^4$ ,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴,  $(CH_2)_n$ 헤테로시클릴,  $C_1-C_{10}$  알킬,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_2-C_{10}$  알케닐, 및  $C_2-C_{10}$  알키닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐기가 임의로는  $NR^4R^5$ ,  $N(O)R^4R^5$ ,  $NR^4R^5R^6Y$ , 알킬, 페닐, 치환된 페닐,  $(CH_2)_n$ 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로,  $COR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^{4,5}$ ,  $SO_2NR^{4,5}$ ,



$SO_3R^4$ ,  $PO_3R^4$ , 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시,  $T(CH_2)_mQR^4$ ,  $C(O)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $NHC(O)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $T(CH_2)_mC(O)NR^4NR^5$ , 또는  $T(CH_2)_mCO_2R^4$  (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S,  $NR^4$ ,  $N(O)R^4$ ,  $NR^4R^6Y$ , 또는  $CR^4R^5$ 이고, Q는 O, S,  $NR^5$ ,  $N(O)R^5$ , 또는  $NR^5R^6Y$ 임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우,  $R^3$ 는 없고;

점선이 없는 경우에는,  $R^3$ 는 상기 정의된  $R^2$  뿐만 아니라 OH,  $NR^4R^5$ ,  $COOR^4$ ,  $OR^4$ ,  $CONR^{4,5}$ ,  $SO_2NR^{4,5}$ ,  $SO_3R^4$ ,



$PO_3R^4$ ,  $T(CH_2)_mQR^4$ , (여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

$R^4$  및  $R^5$ 는 각각 수소,  $C_1-C_6$  알킬, 치환된 알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $N(C_1-C_6\text{알킬})_1$  또는 2,  $(CH_2)_nAr$ ,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $R^4$  및  $R^5$ 는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

$R^4$  및  $R^5$ 가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는 OH,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $(CH_2)_mOR^4$ ,  $(CH_2)_mNR^4R^5$ ,  $T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $CO-T-(CH_2)_mQR^4$ ,  $NH(CO)T(CH_2)_mQR^4$ ,  $T-(CH_2)_mCO_2R^4$ , 또는  $T(CH_2)_mCONR^{4,5}$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

$R^6$ 는 알킬이고;

$R^8$  및  $R^9$ 은 독립적으로 H,  $C_1-C_3$  알킬,  $NR^4R^5$ ,  $N(O)R^4R^5$ ,  $NR^4R^5R^6Y$ , 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로,  $COR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^{4,5}$ ,  $SO_2NR^{4,5}$ ,  $SO_3R^4$ ,  $PO_3R^4$ , CHO, CN, 또는  $NO_2$ 이고;

점선이 없는 경우,  $R^9$ 은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고; Y는 할로 상대-이온이다.

### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 시클린-의존성 키나제가 cdc2인 방법.

### 청구항 28

제26항에 있어서, 상기 시클린-의존성 키나제가 cdk2인 방법.

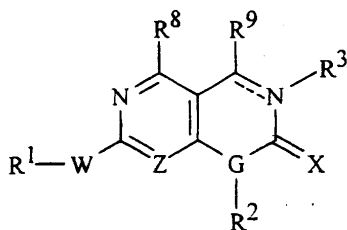
## 청구항 29

제26항에 있어서, 상기 시클린-의존성 키나제가 cdk4 또는 cdk6인 방법.

## 청구항 30

성장 인자-매개 키나제를 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 성장 인자-매개 티로신 키나제의 억제 방법.

<화학식 1>



상기 식 중에서,

점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;

Z는 N 또는 CH이고;

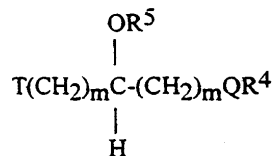
G는 N 또는 CH이고;

W는 NH, S, SO, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

X는 O, S, 또는 NR<sup>10</sup>이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>10</sup>은 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, COR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로시클릴, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>

시클로알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알키닐기가 임의로는 NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5,6</sup>Y, 알킬, 페닐, 치환된 페닐, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로, COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>,

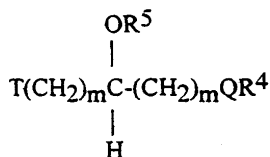


SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NHC(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S, NR<sup>4</sup>, N(O)R<sup>4</sup>, NR<sup>4,6</sup>Y, 또는 CR<sup>4,5</sup>이고, Q는 O, S, NR<sup>5</sup>, N(O)R<sup>5</sup>, 또는 NR<sup>5,6</sup>Y임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우, R<sup>3</sup>는 없고;

점선이 없는 경우에는, R<sup>3</sup>는 상기 정의된 R<sup>2</sup> 뿐만 아니라 OH, NR<sup>4,5</sup>, COOR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, CONR<sup>4,5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4,5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>,



PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환된 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬)<sub>1 또는 2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는 OH, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4,5</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>4,5</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, CO-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NH(CO)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, 또는 T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>4,5</sup>로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

R<sup>6</sup>는 알킬이고;

R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, NR<sup>4,5</sup>, N(O)R<sup>4,5</sup>, NR<sup>4,5,6</sup>Y, 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬,

할로,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CN}$ , 또는  $\text{NO}_2$ 이고;

점선이 없는 경우,  $\text{R}^9$ 은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고;  
Y는 할로 상대-이온이다.

#### 청구항 31

제30항에 있어서, 상기 성장 인자-매개 티로신 키나제가 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF)인 방법.

#### 청구항 32

제30항에 있어서, 상기 성장 인자-매개 티로신 키나제가 섬유아세포 성장 인자 (FGF)인 방법.

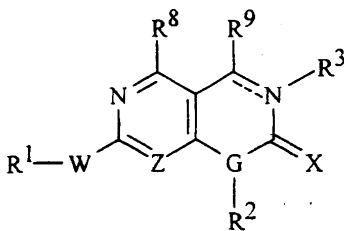
#### 청구항 33

제30항에 있어서, 상기 성장 인자-매개 티로신 키나제가 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)인 방법.

#### 청구항 34

비-수용체 티로신 키나제를 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염과 접촉하는 것을 포함하는 비-수용체 티로신 키나제의 억제 방법.

<화학식 1>



상기 식 중에서,

점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;

Z는 N 또는 CH이고;

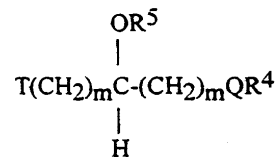
G는 N 또는 CH이고;

W는 NH, S, SO, 또는  $\text{SO}_2$ 이고;

X는 O, S, 또는  $\text{NR}^{10}$ 이고;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , 및  $\text{R}^{10}$ 은 H,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $\text{COR}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ 헤테로아릴,  $(\text{CH}_2)_n$ 헤테로시클릴,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  알킬,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$

시클로알킬,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  알케닐, 및  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$  알킬닐 [여기서, n은 0, 1, 2, 또는 3이고,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 및 알킬닐기가 임의로는  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , 알킬, 페닐, 치환된 페닐,  $(\text{CH}_2)_n$ 헤테로아릴, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 티올, 티오알킬, 할로,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

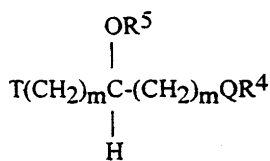


$\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ , 알데히드, 니트릴, 니트로, 헤테로아릴옥시,  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,

$\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{NR}^5$ , 또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$  (여기서, 각 m은 독립적으로 1 내지 6이고, T는 O, S,  $\text{NR}^4$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^6\text{Y}$ , 또는  $\text{CR}^4\text{R}^5$ 이고, Q는 O, S,  $\text{NR}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^5$ , 또는  $\text{NR}^5\text{R}^6\text{Y}$ 임)으로부터 선택되는 5 이하의 기로 치환됨]으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

점선이 있는 경우,  $\text{R}^3$ 는 없고;

점선이 없는 경우에는,  $\text{R}^3$ 는 상기 정의된  $\text{R}^2$  뿐만 아니라 OH,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,



$\text{PO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,

(여기서, T 및 Q는 상기 정의된 바와 같음)이고;

$\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 각각 수소,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬, 치환된 알킬,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  알킬닐,  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{알킬})_1$  또는 2,

$(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬, 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 는 이에 결합된 질소와 함께 임의로는 질소, 치환된 질소, 산소, 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 탄소원자수 3 내지 7의 고리를 형성하고;

$\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 이에 결합된 질소와 함께 고리를 형성하는 경우, 상기 고리는 임의로는  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{T}-(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{CO-T}-(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{T}-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$ , 또는  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^4\text{R}^5$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 치환되고;

$\text{R}^6$ 는 알킬이고;

$\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 은 독립적으로 H,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{Y}$ , 히드록시, 알콕시, 티올, 티오알킬, 할로,  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ , CHO, CN, 또는  $\text{NO}_2$ 이고;

점선이 없는 경우,  $\text{R}^9$ 은 추가로 카르보닐, 티오카르보닐, 이민 및 치환된 이민, 옥심 및 옥심 에테르이고; Y는 할로 상대-이온이다.

### 청구항 35

제33항에 있어서, 상기 비-수용체 티로신 키나제가 로우스 육종 레트로바이러스 (Src)류의 변환 유전자로부터 선택되는 방법.

### 청구항 36

세린 키나제를 억제하는 양의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 포유류에서 세린 키나제의 억제 방법.

### 청구항 37

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 혈관 평활근 증식으로 야기된 질환을 앓는 대상의 치료 방법.

### 청구항 38

치료학적 유효량의 제1항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 암을 앓는 대상의 치료 방법.

### 청구항 39

항-혈관형성 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 포유류에서의 혈관형성 억제 방법.

### 청구항 40

제39항에 있어서, 혈관형성에 의해 야기된 질환 상태가 인간 암, 황반변성, 당뇨병성 망막증, 외과적 유착, 및 건선으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 41

wee-1 키나제를 억제하는 양의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 포유류에서 wee-1 키나제의 억제 방법.

### 청구항 42

7-[3-(카르복시)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[3-(N-디메틸아미노프로필-카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[3-(N-디메틸아미노프로필-카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[3-(카르복시)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-[4-(2-에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-[4-(2-에틸아미노-에톡시)-페닐아미노]-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(카르복사미드)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-7-(4-모르폴린-4-일-페닐아미노)-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-(3-히드록시메틸-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-카르복시프로필)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

7-[4-(3-카르복시프로필)-페닐아미노]-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온;

3-(2,6-디클로로-페닐)-7-[4-(포르밀-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온; 및

3-(2,6-디클로로-3-히드록시-페닐)-7-[4-(포르밀-페닐아미노)-1-메틸-3,4-디히드로-피리미도[4,5-d]피리미딘-2(1H)-온

으로부터 선택되는 화합물.

#### 청구항 43

제약상 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합된 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.