

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년07월10일 10-0597505 2006년06월29일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2004-7001944	(65) 공개번호	10-2004-0023730
(22) 출원일자	2004년02월07일	(43) 공개일자	2004년03월18일
번역문 제출일자	2004년02월07일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/008780	(87) 국제공개번호	WO 2003/013541
국제출원일자	2002년08월06일	국제공개일자	2003년02월20일

(30) 우선권주장 0119249.1 2001년08월07일 영국(GB)

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

(72) 발명자 볼트, 구이도
 스위스 체하-5073 킵프 블루마트회헤 16

 카프라로, 한스-쥘르크
 스위스 체하-4310 라인펠덴 함스부르거스트라쎄 60

 카라바티, 죠르지오
 스위스 체하-4103 보트밍겐 푸흐샷베크 28

 트랙슬러, 페터
 스위스 체하-4124 쇠넨부크 뵤텐링 3

(74) 대리인 장수길
 김영

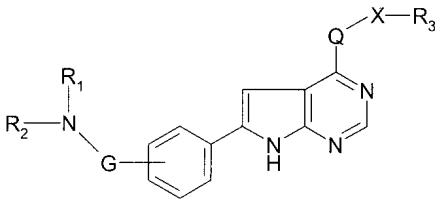
심사관 : 강태현

(54) 4-아미노-6-페닐-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, 그의 제조 방법, 상기 유도체를 포함하는 제약 조성물, 및 상기 유도체 단독 또는 1종 이상의 다른 제약학적 활성 화합물과 배합된 유도체의, 특히 종양과 같은 증식성 질병 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



식 중, 기호 및 치환체는 명세서에서 정의한 바와 같다.

색인어

7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체, 증식성 질병, 종양, 단백질 티로신 키나제의 억제

명세서

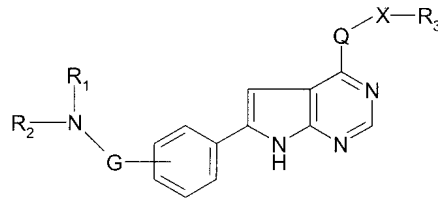
기술분야

본 발명은 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 및 그의 제조 방법, 상기 유도체를 포함하는 제약 조성물, 및 상기 유도체 단독 또는 1종 이상의 다른 제약학적 활성 화합물과 배합된 유도체의, 특히 종양과 같은 증식성 질병 치료를 위한 제약 조성물의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 하기 화학식 I의 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 또는 그의 염에 관한 것이다.

화학식 I



식 중,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소, 황 또는 이미노임)의 라디칼이되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이며;

G는 C₁-C₇-알킬렌, -C(=O)-, 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)- (여기서, 카르보닐기는 NR₁R₂ 잔기에 결합됨)이고;

Q는 -NH- 또는 -O-이되, 단 G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)-인 경우 Q는 -O-이며;

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합된다.

바람직하게는, 상기 및 하기에 사용된 일반적 용어는 본원에서 달리 언급되지 않는 한 하기와 같은 의미를 갖는다.

화합물, 염 등에 대하여 복수형을 사용한 경우, 또한 이것은 단일 화합물, 염 등을 포함한다.

호변이성질체를 형성할 수 있는 화학식 I의 화합물이 언급된 경우, 또한 이것은 그러한 화학식 I의 화합물의 호변이성질체를 포함한다는 것을 의미한다. 특히, 예를 들어 2-히드록시-피리딜 라디칼 (예를 들어, 하기 실시예 115 내지 120에 언급된 라디칼 R₃을 참조)을 함유하는 화학식 I의 화합물의 경우 호변이성현상이 일어난다. 또한, 이러한 화합물에서 2-히드록시-피리딜 라디칼은 피리드-2(1H)-온-일로 존재할 수 있다.

임의로 존재하는 화학식 I의 화합물의 비대칭 탄소 원자는 (R), (S) 또는 (R,S) 배열, 바람직하게는 (R) 또는 (S) 배열로 존재한다. 이중 결합 또는 고리의 치환체는 시스(=Z-) 또는 트랜스(=E-) 형태로 존재할 수 있다. 따라서 화합물은 이성질체의 혼합물 또는 바람직하게는 순수 이성질체로서 존재할 수 있다.

바람직하게는 알킬은 탄소수 20 이하의 알킬, 가장 바람직하게는 저급 알킬이다.

접두어 "저급"은 탄소수 7 이하, 특히 4 이하의 라디칼을 의미하고, 해당 라디칼은 단일 또는 다수의 분지쇄를 갖는 분지형 또는 비분지형이다.

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

바람직하게는 알킬 R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 tert-부틸, 특히 메틸 또는 에틸이다.

바람직하게는 저급 알킬 Y는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

저급 알콕시는, 예를 들어 에톡시 또는 메톡시, 특히 메톡시이다.

바람직하게는 치환된 알킬은, 예를 들어 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로젠 또는 헤테로시클릭 라디칼과 같은 치환체가 1개 이상, 바람직하게는 1개 존재할 수 있는 상기에 정의한 바와 같은 저급 알킬이다.

바람직하게는 치환된 알킬 R₁ 및 R₂는 서로 독립적으로 히드록시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬 또는 모르폴리닐-저급 알킬이다.

바람직하게는 비치환되거나 치환된 시클로알킬 R₁ 또는 R₂는 탄소수가 3 내지 20이고, 특히 비치환되거나 치환된 C₃-C₆ 시클로알킬이고, 여기서 치환체는 예를 들어 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오, 할로젠 및 헤테로시클릭 라디칼로부터 선택된다.

일치환 또는 이치환된 아미노는 서로 독립적으로 예를 들어 비치환되거나 치환된 저급 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 라디칼로 치환된 아미노이다.

바람직하게는 이치환된 아미노 R₄는 N,N-디-저급 알킬아미노, 특히 N,N-디메틸아미노 또는 N,N-디에틸아미노이다.

특히 헤테로시클릭 라디칼은 탄소수가 20 이하이고, 바람직하게는 4개 내지 8개의 고리원 및 바람직하게는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 불포화 모노시클릭 라디칼, 또는 예를 들어, 1개 또는 2개의 카르보시클릭 라디칼, 예를 들면 벤젠 라디칼이 상기 모노시클릭 라디칼에 접합된 비시클릭 또는 트리시클릭 라디칼이다. 헤테로시클릭 라디칼이 접합 카르보시클릭 라디칼을 함유하는 경우, 이 헤테로시클릭 라디칼은 또한 접합 카르보시

클릭 라디칼의 고리 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 결합될 수 있다. 헤테로시클릭 라디칼 (존재하는 경우 접합 카르보시클릭 라디칼(들)을 포함함)은 임의로 1개 이상, 바람직하게는 1개 또는 2개의 라디칼, 예를 들어 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 또는 할로젠으로 치환된다.

가장 바람직하게는, 헤테로시클릭 라디칼은 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 피리딜, 히드록시 또는 저급 알콕시로 치환된 피리딜, 또는 벤조디옥솔릴, 특히 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

헤테로시클릭 라디칼 R_1 또는 R_2 는 헤테로시클릭 라디칼에 대해 상기에 정의한 바와 같되, 단 이것은 고리 탄소 원자를 통해 화학식 I의 분자의 나머지에 결합된다. 바람직하게는 헤테로시클릭 라디칼 R_1 또는 R_2 는 저급 알킬-피페라지닐이거나, 또는 특히 바람직하게는 테트라히드로피라닐이다. 2개의 라디칼 R_1 및 R_2 중 1개가 헤테로시클릭 라디칼인 경우, 바람직하게는 나머지 1개는 수소이다.

헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 헤테로시클릭 라디칼에 대하여 상기에 정의한 바와 같되, 단 X가 존재하지 않는 경우 이것은 고리 탄소 원자를 통해 Q에 결합된다. 바람직하게는 헤테로시클릭 라디칼 R_3 은 벤조디옥솔릴, 히드록시 또는 저급 알콕시로 치환된 피리딜이거나, 또는 특히 바람직하게는 할로젠 및 저급 알킬로 치환된 인돌릴이다. R_3 이 히드록시로 치환된 피리딜인 경우 바람직하게는 이 히드록시기는 고리 질소 원자에 인접한 고리 탄소 원자에 결합된다.

헤테로시클릭 라디칼 R_4 는 헤테로시클릭 라디칼에 대하여 상기에 정의한 바와 같고, 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리딜이다.

R_1 및 R_2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하는 경우, 이 헤테로시클릭 라디칼은 헤테로시클릭 라디칼에 대하여 상기에 정의한 바와 같고, 바람직하게는 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

비치환되거나 치환된 방향족 라디칼 R_3 은 탄소수가 20 이하이고, 비치환되거나 치환되고, 예를 들어 각각의 경우 비치환되거나 치환된 페닐이다.

바람직하게는 비치환된 방향족 라디칼 R_3 은 페닐이다. 바람직하게는 치환된 방향족 라디칼 R_3 은 서로 독립적으로 비치환되거나 치환된 저급 알킬, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, N-저급 알카노일아미노, N,N-디-저급 알카노일아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일, 저급 알카노일옥시, 시아노, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, N-저급 알킬-카르바모일, N,N-디-저급 알킬-카르바모일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 저급 알킬티오 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 치환체로 치환된 페닐이다. 가장 바람직하게는 치환된 방향족 라디칼 R_3 은 서로 독립적으로 저급 알킬, 아미노, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환된 페닐이다.

할로젠은 주로 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 특히 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

C_1 - C_7 -알킬렌은 분지형 또는 비분지형일 수 있고, 특히 C_1 - C_3 -알킬렌이다.

바람직하게는 C_1 - C_7 -알킬렌 G는 C_1 - C_3 -알킬렌이고, 가장 바람직하게는 메틸렌 ($-CH_2-$)이다.

G가 C_1 - C_7 -알킬렌이 아닌 경우, 바람직하게는 이것은 $-C(=O)-$ 이다.

바람직하게는 C_1 - C_7 -알킬렌 X는 C_1 - C_3 -알킬렌이고, 가장 바람직하게는 메틸렌 ($-CH_2-$) 또는 에탄-1,1-디일 ($-CH(CH_3)-$)이다.

바람직하게는 Q는 -NH-이다.

바람직하게는 Z는 산소 또는 황이고, 가장 바람직하게는 산소이다.

특히 염은 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용되는 염이다.

이러한 염은, 예를 들어, 바람직하게는 유기산 또는 무기산과의 산 부가염으로서 염기성 질소 원자와 화학식 I의 화합물로 부터 형성되며, 특히 제약학적으로 허용되는 염이다.

또한, 음으로 하전된 라디칼, 예를 들어 카르복시 또는 술포의 존재 하에, 염기와의 염, 예를 들어 금속 또는 암모늄염, 예를 들면 알칼리 금속염 또는 알칼리 토 금속염을 형성할 수 있거나, 또는 암모니아 또는 적합한 유기 아민, 예를 들어 3급 모노 아민과 암모늄염을 형성할 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 동일한 분자 내의 염기 및 산기의 존재 하에 내부염을 형성할 수 있다.

또한, 단리 또는 정제의 목적상, 제약학적으로 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 피클로레이트를 사용할 수 있다. 단지 제약학적으로 허용되는 염 또는 유리 화합물 (제약 조성물 형태로 형성된 경우)은 치료 용도로 제공되고, 따라서 이들이 바람직하다.

예를 들어 신규한 화합물의 정제 또는 확인에 있어서, 유리 형태 및 그의 염 (중간체로서 사용될 수 있는 염을 포함함) 형태의 신규한 화합물들은 밀접한 관계를 갖는다는 점에서, 상기 및 하기에 임의로 유리 화합물로 언급한 것은 또한 적절히 편의적으로 상응하는 염을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

화학식 I의 화합물은 유리하고, 약리적으로 유용한 특성을 갖는다. 특히, 이들은 약리적으로 중요한 특정 억제 활성을 나타낸다. 특히 이들은 단백질 티로신 키나제 억제제 및(또는) (또한) 세린/트레오닌 단백질 키나제 억제제로서 효과적이다. 이들은, 예를 들어 표피 증식 인자 수용체 (EGF-R) 및 ErbB-2 키나제의 티로신 키나제 활성을 강력히 억제한다. 이들 2종의 단백질 티로신 키나제 수용체는, 그의 군 원 ErbB-3 및 ErbB-4와 함께 인간 세포를 포함한 수많은 포유류 세포, 특히 상피 세포, 면역계 세포, 및 중추 및 말초 신경계 세포의 신호 전달에 있어 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 각종 세포 유형에서, 수용체 결합된 단백질 티로신 키나제의 EGF-유도된 활성화는 세포 분열, 따라서 세포 집단의 증식에 필수적이다. 가장 중요하게는, 많은 인간 종양의 상당 부분에서 EGF-R (HER-1) 및(또는) ErbB-2 (HER-2)의 과발현이 나타났다. 예를 들어, EGF-R은 비-소세포 폐암, 편평 암종 (두부 및 목부), 유방암, 위암, 난소암, 결장암 및 전립선암 뿐만 아니라 교종 (gliomas)에서 과발현되는 것으로 나타났다.

또한, EGF-R의 티로신 키나제 활성 억제 외에도, 화학식 I의 화합물은, 자극 인자에 의해 매개되는 신호 전달에 관련된 다른 단백질 티로신 키나제, 특히 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF) 수용체 군 (예를 들어, KDR, Flt-1, Flt-3) 뿐만 아니라 abl 키나제, 특히 v-abl, Src, 특히 c-Src, Lck 및 Fyn 군으로부터의 키나제, EGF 수용체 군의 다른 원, 예를 들어 ErbB-3 (HER-3) 및 ErbB-4 (HER-4), CSF-1, Kit, FGF 수용체 및 사이클린-의존성 키나제 CDK1 및 CDK2 (이들 모두는 인간 세포를 포함한 포유류 세포의 성장 조절 및 변형에서 역할을 함)를 다양한 정도로 억제한다.

EGF-R 티로신 키나제 활성 억제는 공지된 방법, 예를 들어 EGF-수용체의 재조합 세포내 영역 (EGF-R ICD; 예를 들어 문헌 [E. McGlynn et al., *Europ. J. Biochem.* 207, 265-275 (1992)] 참조)을 사용하여 입증될 수 있다. 억제제가 없는 대조군과 비교하면, 화학식 I의 화합물은 0.0005 내지 0.5 μM , 특히 0.001 내지 0.1 μM 의 농도에서 효소 활성을 50% (IC_{50}) 억제한다.

또한, EGF-R 티로신 키나제 활성 억제 뿐만 아니라 (또는 이를 대신하여), 화학식 I의 화합물은 이 수용체 군의 다른 원, 예를 들어 ErbB-2를 억제한다. 억제 활성 (IC_{50})은 대략 0.001 내지 0.5 μM 의 범위이다. ErbB-2 티로신 키나제 (HER-2)의 억제는, 예를 들어 EGF-R 단백질 티로신 키나제에 사용되는 방법 (문헌 [C. House et al., *Europ. J. Biochem.* 140, 363-367 (1984)] 참조)과 유사하게 측정할 수 있다. ErbB-2 키나제는 그 자체로 공지된 방법으로, 예를 들어 문헌 [T. Akiyama et al., *Science* 232, 1644 (1986)]에 따라, 단리할 수 있고, 그의 활성을 측정할 수 있다.

또한, 놀랍게도 화학식 I의 화합물은 특히 VEGF 수용체 군의 티로신 키나제 활성을 매우 효과적으로 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원에 대한 매우 효과적인 이중 억제제이다. KDR 및 Flt-1 억제 및 HUVECS

의 성장 인자 유도된 증식 억제에 대해서는 문헌 [J. Wood et al., *Cancer Res.* 60, 2178-2189 (2000)]을 참조한다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 KDR 티로신 키나제 활성을 약 1 nM 내지 약 1 μM, 특히 약 5 nM 내지 약 0.5 μM의 IC₅₀로 억제한다.

EGF-R의 EGF-유도된 인산화에 대한 화학식 I의 화합물의 작용은 인간 A431 상피 암종 세포주에서 문헌 [U. Trinks et al., *J. Med. Chem.* 37: 7, 1015-1027 (1994)]에 기재된 ELISA에 의해 측정할 수 있다. 상기 테스트 (EGF-R ELISA)에서 화학식 I의 화합물은 대략 0.001 내지 1 μM의 IC₅₀을 나타내었다.

화학식 I의 화합물은 EGF-R 과발현 NCI-H596 비-소세포 폐 암종 세포 (예를 들어 문헌 [W. Lei, et al., *Anticancer Res.* 19 (1A), 221-228 (1999)] 참조)의 성장을 대략 0.01 내지 1 μM의 IC₅₀으로 효과적으로 억제한다. 또한, 이와 동일한 범위의 활성으로 화학식 I의 화합물은 ErbB-2-과발현 BT474 인간 유방암 세포의 성장을 억제한다. 상기 테스트 과정은 문헌 [T. Meyer et al., *Int. J. Cancer* 43, 851 (1989)]로부터 채택된다. 화학식 I의 화합물의 억제 활성은 간단히 하기와 같이 측정된다. NCI-H596 세포 (10 000/미세적정판 웰)를 96-웰 미세적정판으로 옮긴다. 테스트 화합물 (디메틸 술폰(DMSO) 중에 용해됨)을 DMSO의 최종 농도가 1 % (v/v) 이하가 되는 방식으로 일련의 농도 (일련의 희석액)로 가한다. 첨가 후에, 상기 판을 3일 동안 인큐베이션하고 그 동안 테스트 화합물을 포함하지 않은 대조 배양물을 3회 이상 세포 분열시킬 수 있다. 메틸렌 블루 염색법으로 NCI-H596 세포의 성장을 측정하고, 인큐베이션 후 이 세포를 글루타르알데히드로 고정시키고, 물로 세척하고 0.05 % 메틸렌 블루로 염색한다. 세척 단계 후, 염색물을 3 % HCl로 용리하고 미세적정판의 웰 당 광학 밀도 (OD)를 665 nm에서의 티터텍 멀티스칸 (Titertek Multiskan) (미국 알라바마주 헨츠빌 소재의 티터텍)을 사용하여 측정한다. IC₅₀ 값은 하기 식을 사용하여 컴퓨터 보조 시스템으로 측정한다.

$$IC_{50} = [(OD_{\text{테스트}} - OD_{\text{출발}})/(OD_{\text{대조군}} - OD_{\text{출발}})] \times 100$$

이들 실험에서 IC₅₀ 값은, 억제제를 포함하지 않는 대조군을 사용하여 얻은 것에 비해 세포 카운트를 50 % 더 낮게하는 해당 테스트 화합물의 농도로서 주어진다. 화학식 I의 화합물은 대략 0.01 내지 1 μM의 범위의 IC₅₀로 억제 활성을 나타낸다.

또한, 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 하기 테스트에 의해 나타난 바와 같이 생체내에서 종양 세포의 성장을 억제한다. 이 테스트는 암컷 BALB/c 누드 마우스 (텐마크 봄홀트가드)로 이식된 인간 편평 폐 암종 세포주 NCI-H596 (ATCC HTB 178, 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (American Type Culture Collection))의 성장 억제에 기초한 것이다 (문헌 [Santon, J. B., et al., *Cancer Research* 46, 4701-4705 (1986)] 및 [Ozawa, S., et al., *Int. J. Cancer* 40, 706-710 (1987)] 참조). 이 암종은 EGF-R의 과발현 정도에 상응하여 성장하였다. 캐리어 마우스 (4 내지 8 마리의 마우스)에 세포 (100 μl 인산염 완충 식염수 (PBS) 또는 매질 중의 최소 2 x 10⁶개의 세포)를 피하 (s.c.) 주사한 후에 종양이 형성되었다. 마우스 꼬리와 머리 사이의 중간 외측 복부에 피하 주사하였다. 생성된 종양이 연속적으로 최소 3회 연속 이식을 수행한 후에 처치를 시작하였다. 그 동안 종양 성장 속도가 안정화되었다. 종양은 12회 이하로 통과하였다. 치료 실험에서, 대략 25 mg의 종양 분절을 포렌 (Forene, 등록상표, 스위스의 애보트) 마취 하에 13 게이지 트로카니들을 사용하여 동물의 외측 복부에 피하 이식하였다. 주당 2회 종양 성장 및 체중을 모니터링하였다. 종양 부피가 100 내지 250 mm³이 되었을 때 모든 처치를 개시하였다. 공지된 식, 길이 × 직경² × π/6을 사용하여 종양 부피를 계산하였다 (문헌 [Evans, B. D., et al., *Brit. J. Cancer* 45, 466-8 (1982)] 참조). 항종양 활성을 T/C % (처치된 동물의 종양 부피의 평균 증가량 / 대조 동물의 종양 부피의 평균 증가량 × 100 %)로 나타내었다. 활성 성분 3 내지 100 mg/kg을 투여함에 따라, 종양 성장의 두드러진 억제 (예를 들어 T/C % 값이 50 미만)가 나타났다.

화학식 I의 화합물은, 자극 인자에 의해 매개되는 신호 전달에 관련된 다른 단백질 티로신 키나제, 예를 들어 abl 키나제, 예를 들면 특히 v-abl 키나제 (예를 들어 IC₅₀가 0.01 내지 5 μM), src 키나제의 군으로부터의 키나제, 예를 들면 특히 c-src 키나제 (예를 들어 IC₅₀가 0.1 내지 10 μM) 및 세린/트레오닌 키나제, 예를 들어 단백질 키나제 C (이들 모두는 인간 세포를 포함한 포유류 세포의 성장 조절 및 변형에 관련됨)를 억제할 수 있다.

상기 v-abl 티로신 키나제에 대한 억제는 문헌 [N. Lydon et al., *Oncogene Research* 5, 161-173 (1990)] 및 [J. F. Geissler et al., *Cancer Research* 52, 4492-4498 (1992)]의 방법에 따라 측정된다. 이들 방법에서는 [Val⁵]-안지오텐신 II 및 [γ-³²P]-ATP를 기질로서 사용한다.

따라서, EGF-R 또는 상기 다른 단백질 티로신 키나제의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 양성 또는 악성 종양 치료에 유용하다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 탈조절된 EGF-R 및(또는) ErbB-2 활성을 갖는 종양의 성장 뿐만 아니라 VEGF에 의해 촉발된 고형 종양의 혈관 형성을 동시에 억제할 수 있다. 이 조합된 활성으로 인해 향상된 항종양 효과를 갖는다 (또한 WO 02/41882 참조). 또한, 이중 억제제의 사용은 복합 치료에 비해 약물간 상호 작용의 위험을 감소시키고 또한 총 약물 적재량을 감소시킨다. 화학식 I의 화합물은 종양 성장을 둔화시키거나 또는 종양을 퇴행시킬 수 있고, 종양 전이물의 형성 및 미세전이물의 성장을 막을 수 있다. 이들은 특히 표피 과도증식성 (건선)의 경우, 상피 특성의 신생물, 예를 들어 유방암종, 및 백혈병 치료에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 여러 또는 특히 개별 단백질 티로신 키나제 및(또는) (또한) 세린/트레오닌 단백질 키나제가 관련된 면역계 장애의 치료에 사용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 여러 또는 특히 단일 단백질 티로신 키나제(들) 및(또는) (또한) 세린/트레오닌 단백질 키나제(들)이 관련된 중추 또는 말초 신경계 장애의 치료에 사용될 수 있다.

또한 본 발명은, 일반적으로 화학식 I의 화합물의 상기 단백질 키나제 억제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제를 위한 용도에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화합물은 단독으로, 및 다른 약리적 활성 화합물과 배합되어, 예를 들어 폴리아민 합성 효소 억제제, 단백질 키나제 C 억제제, 다른 티로신 키나제 억제제, 사이토카인, 음성 성장 조절자, 예를 들어 TGF-β 또는 IFN-β, 아로마타제 억제제, 항에스트로겐제 및(또는) 세포증식 억제제 (cytostatic drug)와 함께 사용될 수 있다.

하기에 언급되는 바람직한 화학식 I의 화합물 군에서는, 상기 일반적 정의로부터의 치환체의 정의를, 예를 들어, 보다 일반적 정의를 보다 구체적 정의, 또는 특히 바람직하게 특장화된 정의로 대체하기 위해 적절히 사용할 수 있다.

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소, 황 또는 이미노임)의 라디칼이되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이며;

G는 C₁-C₇-알킬렌이고;

Q는 -NH- 또는 -O-이며;

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 바람직하다.

또한,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소, 황 또는 이미노임)의 라디칼이되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 헤테로시클릭 라디칼 또는 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이며;

G는 C₁-C₇-알킬렌이고;

Q는 -NH-이며;

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₇-알킬렌이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 바람직하다.

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 저급 알킬 또는 C₃-C₆ 시클로알킬, 고리 탄소 원자를 통해 결합된 탄소수 20 이하의 헤테로시클릭 라디칼, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 탄소수 20 이하의 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소임)의 라디칼이 되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 탄소수 20 이하의 헤테로시클릭 라디칼을 형성하고;

R₃은 탄소수 20 이하의 헤테로시클릭 라디칼, 또는 탄소수 20 이하의 비치환되거나 치환된 방향족 라디칼이며;

G는 C₁-C₃-알킬렌이고;

Q는 -NH-이며;

X는 존재하지 않거나 또는 C₁-C₃-알킬렌이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 헤테로시클릭 라디칼 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 특히 바람직하다.

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, N,N-디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 모르폴리닐-저급 알킬, 테트라히드로피라닐, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 디-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리디일이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소임)의 라디칼이 되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 및 모르폴리닐로 구성된 군에서 선택된 라디칼을 형성하고;

R₃은 페닐, 벤조디옥솔릴, 히드록시 또는 저급 알콕시로 치환된 피리딜, 할로젠 및 저급 알킬로 치환된 인돌릴, 또는 서로 독립적으로 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환된 페닐이며;

G는 CH₂- 또는 -C(=O)-이고;

Q는 -NH- 또는 -O-이되, 단 G가 -C(=O)-인 경우 Q는 -O-이며;

X는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 치환된 피리딜 또는 인돌릴 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 특히 바람직하다.

또한,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 또는 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 디-저급 알킬아미노, 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 모르폴리닐 또는 피리디일이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소임)의 라디칼이 되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리딜, 저급 알킬-피페라지닐, 디-저급 알킬-피페라지닐 및 모르폴리닐로 구성된 군에서 선택된 라디칼을 형성하고;

R₃은 페닐, 벤조디옥솔릴, 히드록시 또는 저급 알콕시로 치환된 피리딜, 또는 서로 독립적으로 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 할로젠 및 벤질옥시로 구성된 군에서 선택된 1개 이상의 라디칼로 치환된 페닐이며;

G는 CH₂-이고;

Q는 -NH-이며;

X는 존재하지 않거나, 또는 -CH₂- 또는 -CH(CH₃)-이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 치환된 피리딜 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염이 특히 바람직하다.

또한, C₁-C₇-알킬렌 G가 3 또는 4번 위치, 가장 특히 4번 위치의 페닐 고리에 결합된 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, 하기 실시예에 언급되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 염, 특히 제약학적으로 허용되는 염이 매우 특히 바람직하다.

또한, 상기 티로신 키나제 억제 분석법에 따라 300 nM 미만, 가장 바람직하게는 100 nM 미만의 IC₅₀ 값으로 HER-1, HER-2 및 KDR을 억제하는 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

또한, 상기 티로신 키나제 억제 분석법에 기초하여, 0.5 nM 내지 0.5 μM의 범위, 특히 1 nM 내지 300 nM의 범위의 IC₅₀ 값으로 1종 이상의 EGF 수용체 군 원과 1종 이상의 VEGF 수용체 군 원의 티로신 키나제 활성을 함께 억제 (EGF- 및 VEGF-수용체 군 원을 이중 억제)하는 화학식 I의 화합물이 매우 특히 바람직하다.

또한, G가 C₁-C₇-알킬렌인 화학식 I의 화합물은 이러한 화합물의 아민기가 이들 화합물의 제약학적으로 허용되는 염을 형성시키고, 이로 인해 일반적으로 용해도가 증가하고 물리화학적 특성이 개선되기 때문에 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물 또는 그의 염은, 화학식 I의 화합물 제조에 대해서는 앞서 기술되지 않았으나 공지된 방법 (또한 유럽특허 제682 027호, WO 97/02266, WO 97/27199 및 WO 98/07726 참조)에 따라 제조되고, 특히,

a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시켜,

G가 C₁-C₇-알킬렌이고, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 또는 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼이되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는 R₁ 및 R₂가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성하는 화학식 I의 화합물을 제조하거나;

b)

(i) 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R₄-H (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 1개 이상의 고리 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릭 라디칼이며, 상기 헤테로시클릭 라디칼은 고리 질소 원자를 통해 R₄-H의 수소 원자에 결합됨)의 화합물과 반응시키거나, 또는

(ii) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시켜,

G가 C₁-C₇-알킬렌이고, R₁이 화학식 R₄-Y-(C=Z)- (여기서, R₄는 비치환, 일치환 또는 이치환된 아미노 또는 헤테로시클릭 라디칼이고, Y는 존재하지 않거나 또는 저급 알킬이며, Z는 산소 또는 황임)의 라디칼인 화학식 I의 화합물을 제조하거나;

c) 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 화학식 XII의 화합물과 반응시켜, G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)- (여기서, 카르보닐기는 NR₁R₂ 잔기에 결합됨)인 화학식 I의 화합물을 제조하거나; 또는

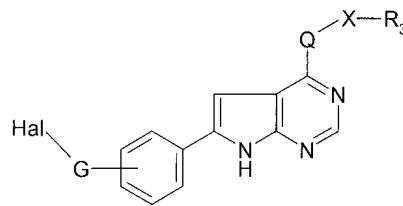
d) G가 -C(=O)- 또는 C₁-C₆-알킬렌-C(=O)- (여기서, 카르보닐기는 NR₁R₂ 잔기에 결합됨)인 화학식 I의 화합물을 환원제와 반응시켜, G가 C₁-C₇-알킬렌인 화학식 I의 화합물을 제조하며,

방법 b) i) 또는 ii)에 의해 생성된 화학식 I의 화합물은 임의로 Z가 황인 각각의 화합물로 전환되고,

방법 a) 내지 d)의 출발 화합물에 존재하며 반응하지 않도록 의도되는 관능기는 필요한 경우 보호된 형태로 존재하고, 존재하는 보호기는 절단되며, 또한 상기 출발 화합물은 염 형성기가 존재하고 염 형태로 반응할 수 있는 경우 염의 형태로 존재할 수 있으며,

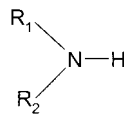
필요한 경우, 이렇게 수득된 화학식 I의 화합물은 또다른 화학식 I의 화합물로 전환되고(거나), 화학식 I의 유리 화합물은 염으로 전환되고(거나), 수득된 화학식 I의 화합물의 염은 유리 화합물 또는 또다른 염으로 전환되고(거나), 화학식 I의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리된다.

화학식 II



식 중, Hal은 할로겐이고, G는 C₁-C₇-알킬렌이며, R₃, Q 및 X는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

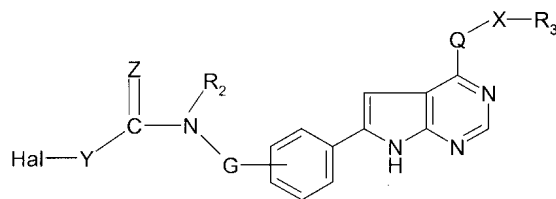
화학식 III



식 중, R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 비치환되거나 치환된 알킬 또는 시클로알킬, 또는 고리 탄소 원자를 통해 결합된 헤테로시클릭 라디칼이되, 단 R₁ 및 R₂ 모두가 수소는 아니거나; 또는

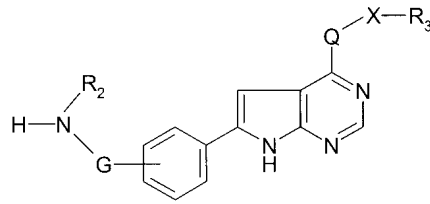
R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 형성한다.

화학식 IV



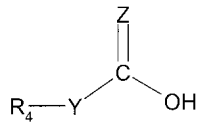
식 중, Hal은 할로겐이고, G는 C₁-C₇-알킬렌이며, Z는 산소이고, 나머지 치환체 및 기호는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 V



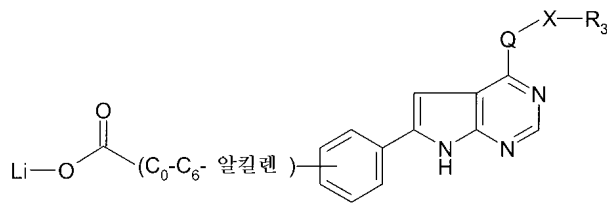
식 중, G는 C₁-C₇-알킬렌이고, 나머지 치환체 및 기호는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 VI



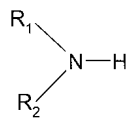
식 중, R₄ 및 Y는 화학식 I에 대해 상기에 정의한 바와 같고, Z는 산소이다.

화학식 XI



식 중, 치환체 및 기호는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

화학식 XII



식 중, R₁ 및 R₂는 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

<별법의 설명>

방법 a)의 경우:

바람직하게는, 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물간의 반응은 적합한 불활성 용매, 특히 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에, 실온 (RT) 내지 100 °C에서 수행된다. 별법으로, 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물간의 반응은 적합한 용매, 예를 들어 에탄올과 같은 저급 알콜 중에서, 예를 들어 NaI와 같은 적합한 촉매의 존재 하에, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서 수행된다. 화학식 II의 화합물에서, Hal은 바람직하게는 클로로이다.

방법 b)의 경우:

(i) 바람직하게는, 화학식 IV의 화합물과 R₄-H의 화합물간의 반응은 적합한 용매, 특히 알콜, 예를 들어 n-부탄올과 같은 저급 알콜 중에서, 승온에서, 바람직하게는 사용된 용매의 비점 근처에서 수행된다. 화학식 IV의 화합물에서, Hal은 바람직하게는 클로로이다.

(ii) 바람직하게는, 화학식 V의 화합물과 화학식 VI의 화합물간의 반응은 O-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트 (TPTU) 및 N,N-디이소프로필에틸아민의 존재 하에, 또는 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄-헥사플루오로보레이트 (BOP) 및 N-메틸모르폴린의 존재 하에, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 불활성 용매 중에서, 바람직하게는 RT에서 수행된다.

방법 b) (i) 또는 (ii)에 의해 생성된 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 적절한 황 화합물을 사용하여, 예를 들어 약 30 °C 내지 환류 온도에서의 할로겐화 탄소 수화물, 예를 들어 디클로로메탄, 또는 비양성자성 용매, 예를 들어 톨루엔 또는 크실렌 중의 로이슨 (Lawesson) 시약 (2,4-비스-(4-메톡시페닐)2,4-디티옥소-1,2,3,4-디티아-포스페탄)과의 반응을 사용하여 Z가 황인 각각의 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

방법 c)의 경우:

바람직하게는, 화학식 XI의 화합물과 화학식 XII의 화합물간의 반응은 N,N-디메틸포름아미드와 같은 적합한 불활성 용매 중에서, 불활성, 예를 들어 아르곤 또는 질소 환경에서, 디에틸-시안포스포네이트의 존재 하에, 바람직하게는 약 0 °C에서 수행된다.

방법 d)의 경우:

바람직하게는 방법 d)에서 사용되는 환원제는 수소화알루미늄리튬 또는 수소화 디이소부틸알루미늄이다. 바람직하게는 이 방법은 각각 실시예 79 또는 141에 기재된 조건 하에 수행된다.

<추가 방법의 단계>

목적하는 바에 따라 수행되는 추가 방법의 단계에서, 반응하지 않아야 할 출발 화합물의 관능기는 비보호된 형태로 존재할 수 있거나, 또는 예를 들어 1개 이상의 보호기에 의해 보호될 수 있다. 그 후, 보호기는 공지된 방법 중 하나에 따라 전체적으로 또는 부분적으로 제거된다.

보호기, 및 이들을 도입하고 제거하는 방식은, 예를 들어 문헌 ["Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973], ["Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974] 및 ["Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, New York 1981]에 기재되어 있다. 보호기의 특징은 용이하계, 즉 바람직하지 않은 2차 반응, 예를 들어 가용매분해반응, 환원, 광분해가 일어나지 않고, 또는 별법으로 생리적 조건 하에 제거될 수 있다는 것이다.

그러나, 또한 화학식 I의 최종 생성물은 또한 다른 화학식 I의 최종 생성물 제조에 대한 출발 물질 중의 보호기로서 사용될 수 있는 치환체를 함유할 수 있다. 따라서, 본 명세서의 범위 내에서, 달리 언급되지 않는 한, 특히 목적하는 화학식 I의 최종 생성물에 포함되지 않는 단지 용이하게 제거가능한 기는 "보호기"로 지칭된다.

<일반적 방법의 조건>

본원에 기재된 모든 방법 단계는 공지된 반응 조건, 바람직하게는 구체적으로 언급되는 반응 조건 하에, 바람직하게는 사용된 시약에 대해 불활성이고 그들을 용해시킬 수 있는 용매 또는 희석제의 부재 또는 통상적으로는 이들의 존재 하에, 반응 유형 및(또는) 반응물에 따라, 촉매, 촉합제 또는 중화제, 예를 들어 이온 교환제, 전형적으로는 양이온 교환제 (예를 들어 H⁺ 형태)의 부재 또는 존재 하에, 저온, 상용 온도 또는 승온, 예를 들어 약 -100 °C 내지 약 190 °C, 바람직하게는 약 -80 °C 내지 약 150 °C, 예를 들어 -80 °C 내지 -60 °C, RT, -20 °C 내지 40 °C, 0 °C 내지 100 °C 또는 사용된 용매의 비점에서, 대기압에서 또는 대기압 하의 압력이 요구되는 경우 밀폐 용기 중에서, 및(또는) 불활성, 예를 들어 아르곤 또는 질소 환경에서 수행된다.

또한, 본 발명은 중간체로서의 임의의 단계에서 수득가능한 화합물로부터 출발하고 제외된 단계를 수행하거나, 임의의 단계에서 공정을 중단하거나, 또는 반응 조건 하에 출발 물질을 형성시키거나, 또는 반응성 유도체 또는 염 형태의 상기 출발 물질을 사용하거나, 또는 상기 방법의 조건 하의 본 발명에 따른 방법에 의해 수득가능한 화합물을 제조하고, 추가로 상기 화합물을 동일계 반응시키는 방법의 실시양태에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서는, 이들 출발 물질로부터 출발하여 하기 바람직한 것으로 기재된 화합물을 제조한다.

바람직한 실시양태에서는, 실시예에 기재된 공정 및 방법의 단계에 따라 화학식 I의 화합물을 제조한다.

또한, 화학식 I의 화합물 (그의 염을 포함함)은 수화물 형태로 수득가능하거나, 또는 그의 결정은 예를 들어 결정화에 사용되는 용매를 포함할 수 있다 (용매화물로서 존재함).

<출발 물질>

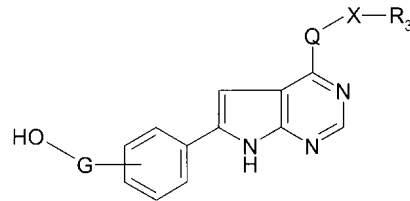
새로운 출발 물질 및(또는) 중간체 뿐만 아니라 그의 제조 방법도 본 발명에 포함된다. 바람직한 실시양태에서는, 이러한 출발 물질을 사용하고 바람직한 화합물이 수득될 수 있도록 반응 조건을 선택한다.

상기 방법 a) 내지 b)에 사용되는 출발 물질은 공지되어 있고, 공지된 방법에 따라 제조할 수 있거나 (또한 유럽특허 제682 027호, WO 97/02266, WO 97/27199 및 WO 98/07726을 참조) 또는 상업적으로 입수가 가능하며, 특히 이들은 실시예에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

출발 물질의 제조에 있어, 반응하지 않는 존재하는 관능기는 필요한 경우 보호되어야 한다. 바람직한 보호기, 그의 도입 및 그의 제거는 상기에 또는 실시예에 기재되어 있다. 또한, 염 형성기가 존재하고 염으로 반응할 수 있는 경우, 각각의 출발 물질 및 일시적인 그의 염을 반응에 사용할 수 있고, 또한 염과의 반응이 가능하다. 상기 및 하기에 용어 "출발 물질"이 사용된 경우, 적절하고 가능한 경우 그의 염이 항상 포함된다.

화학식 II의 화합물은, 피리딘의 부재 또는 존재 하에, 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔 또는 아세토니트릴과 디옥산의 1:1 혼합물 중에서, 바람직하게는 -10 °C 내지 0 °C 또는 RT에서, 하기 화학식 VII의 화합물을 예를 들어 티오닐 할로겐화물, 바람직하게는 티오닐 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다.

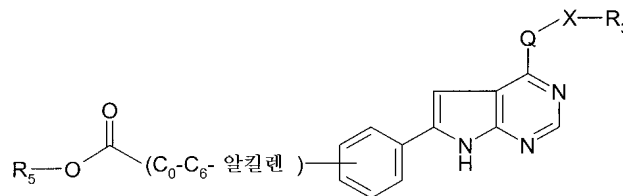
화학식 VII



식 중, G는 C₁-C₇-알킬렌이고, R₃, Q 및 X는 화학식 I의 화합물에 대하여 상기에 정의한 바와 같다.

화학식 VII의 화합물은, 예를 들어, 불활성 용매, 특히 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란과 같은 시클릭 에테르 중에서, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서, 하기 화학식 VIII의 화합물을 수소화알루미늄리튬과 반응시켜 제조할 수 있다. 별법으로, 화학식 VII의 화합물은, 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디클로로메탄과 디옥산의 1:1 혼합물 중에서, 바람직하게는 RT에서, 하기 화학식 VIII의 화합물을 수소화 디이소부틸-알루미늄과 반응시켜 제조할 수 있다.

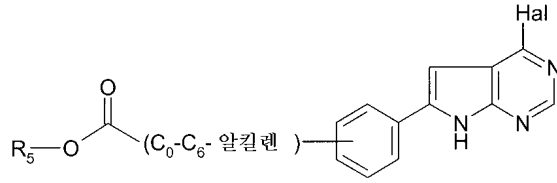
화학식 VIII



식 중, R₅는 저급 알킬, 특히 메틸 또는 에틸이고, R₃, Q 및 X는 화학식 I의 화합물에 대하여 상기에 정의한 바와 같다.

Q가 -NH-인 화학식 VIII의 화합물은, 예를 들어, (i) 적합한 용매, 예를 들어 알콜, 특히 n-부탄올과 같은 저급 알콜 중에서, 바람직하게는 사용된 용매의 비점에서, 또는 (ii) 촉매 조건 하에, 예를 들어 부흐발트 (Buchwald) 반응 조건, 예를 들면 하기 실시예 133의 단계 133.1에 기재된 바와 같은 조건 하에, 하기 화학식 IX의 화합물을 화학식 H₂N-X-R₃ (여기서, R₃ 및 X는 화학식 I의 화합물에 대하여 상기에 정의한 바와 같음)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 IX



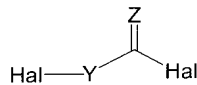
식 중, Hal은 할로젠, 바람직하게는 클로로이고, R₅는 화학식 VIII의 화합물에 대하여 상기에 정의한 바와 같다.

Q가 -O-인 화학식 VIII의 화합물은, 예를 들어, 적합한 불활성 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 중에서, 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에, 승온, 바람직하게는 약 100 °C에서, 바람직하게는 피롤로-피리미딘 잔기 중에 N-보호된 화학식 IX의 화합물을 화학식 HO-X-R₃ (여기서, R₃ 및 X는 화학식 I의 화합물에 대하여 상기에 정의한 바와 같음)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

별법으로, 먼저 예를 들어 화학식 VII의 화합물 제조에 대한 상기 조건 하에 화학식 IX의 화합물의 카르복실산 에스테르를 상응하는 알콜로 환원시킨 후, 예를 들어 Q가 -NH-인 화학식 VIII의 화합물 제조에 대한 상기 조건 하에 화학식 H₂N-X-R₃의 화합물과 반응시키거나, 또는 예를 들어 Q가 -O-인 화학식 VIII의 화합물 제조에 대한 상기 조건 하에 화학식 HO-X-R₃의 화합물과 반응시킬 수 있다.

화학식 IV의 화합물은, 예를 들어, 트리에틸아민의 존재 하에, 예를 들어 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중에서, 바람직하게는 RT에서, 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 X의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 X



식 중, Hal은 할로젠, 바람직하게는 클로로이고, Y는 화학식 I에 대하여 상기에 정의한 바와 같으며, Z는 산소이다.

화학식 XI의 화합물은, 예를 들어, 바람직하게는 디옥산과 물의 혼합물 중에서, 승온에서, 바람직하게는 하기 실시예 141의 단계 141.4에 기재된 조건 하에 화학식 VIII의 화합물을 LiOH와 반응시켜 제조할 수 있다.

나머지 출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 방법에 의해 제조할 수 있거나, 또는 상업적으로 입수가능하거나; 또는 특히, 이들은 하기 실시예에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

<제약 조성물, 방법 및 용도>

또한, 본 발명은 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하며, 특히 전반부에서 언급한 질병 치료에 사용할 수 있는 제약 조성물에 관한 것이다. 온혈 동물, 특히 인간에 대한 장내 투여, 예를 들어 비강, 구강, 직장 투여, 또는 특히 경구 투여, 및 비경구 투여, 예를 들어 정맥내, 근육내 또는 피하 투여를 위한 조성물이 특히 바람직하다. 조성물은 활성 성분을 단독으로, 또는 바람직하게는 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 함유한다. 활성 성분의 투여량은 치료될 질병 및 중, 연령, 체중 및 개인 상태, 개인 약동학적 데이터 및 투여 방식에 따라 달라진다.

또한, 본 발명은 생체내에서 화학식 I의 화합물로 전환되는 상기 화학식 I의 화합물의 프로드럭 (pro-drug)에 관한 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물을 임의로 언급하는 것은, 또한 적절히 편의적으로 화학식 I의 화합물의 상응하는 프로드럭을 언급하는 것으로 이해되어야 한다.

또한, 본 발명은 인간 또는 동물체의 예방 또는 특히 치료적 처치 방법에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 그 자체 또는 제약 조성물 형태, (특히 종양 치료를 위한 조성물 형태의) 그의 제조 방법, 및 증식성 질병, 특히 상기에 언급된 주로 종양성 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법 및 그의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

필요한 경우, 또한 상기 제약 조성물은 또다른 활성 성분, 예를 들어 세포증식 억제제를 함유할 수 있고(거나) 공지된 치료 방법, 예를 들어 호르몬 투여 또는 방사선 치료와 조합되어 사용될 수 있다.

단백질 티로신 키나제의 억제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제에 반응하는 질병, 특히 신생물성 질병을 앓고 있는 온혈 동물, 특히 인간, 또는 상업적으로 유용한 포유류에게 투여하기에 적합한, 단백질 티로신 키나제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제를 위한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물이 바람직하다.

마찬가지로, 특히 신생물성 및 기타 증식성 질병을 앓고 있고 그의 예방 또는 특히 치료적 처치가 요구되는 온혈 동물, 특히 인간, 또는 상업적으로 유용한 포유류의 그러한 처치를 위한, 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 상기 질환에 대한 예방 또는 특히 치료학적으로 활성인 양으로 포함하는 제약 조성물이 바람직하다.

제약 조성물은 대략 1 % 내지 대략 95 %의 활성 성분을 포함하고, 바람직한 실시양태에 포함되는 단일 투여량의 투여 제형은 대략 20 % 내지 대략 90 %의 활성 성분을 포함하고, 바람직한 실시양태에 포함되는 단일 투여형이 아닌 제형은 대략 5 % 내지 대략 20 %의 활성 성분을 포함한다. 단위 투여 제형은, 예를 들어, 코팅된 및 코팅되지 않은 정제, 앰플, 바이알, 좌약 또는 캡슐이다. 예를 들어, 약 0.05 g 내지 약 1.0 g의 활성 성분을 함유하는 캡슐이 있다.

본 발명의 제약 조성물은 공지된 방법, 예를 들어 종래의 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조된다.

또한, 본 발명은 상기 병리 상태, 특히 단백질 티로신 키나제 억제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제에 반응하는 질병, 특히 상응하는 신생물성 질병 중 하나의 처치 및 치료 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염은, 그 자체로 또는 제약 조성물 형태로, 예방적으로 또는 치료학적으로, 바람직하게는 상기 질환에 대한 유효량으로, 상기 처치가 요구되는 온혈 동물, 예를 들어 인간에게 투여할 수 있고, 상기 화합물은 특히 제약 조성물 형태로 사용된다. 체중이 약 70 kg인 개인의 경우, 본 발명의 화합물의 1일 투여량은 대략 0.1 g 내지 대략 5 g, 바람직하게는 대략 0.5 g 내지 대략 2 g이다.

또한, 본 발명은 특히, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 특히 바람직한 것으로 언급되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 그 자체 또는 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물의 형태의, 상기에 언급된 질환, 바람직하게는 단백질 티로신 키나제 억제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제에 반응하는 질병, 특히 신생물성 질병 중 하나 이상의 치료적 및 또한 예방학적 처치를 위한 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 특히, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 특히 바람직한 것으로 언급되는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의, 상기에 언급된 질환, 특히 신생물성 질병, 특히 단백질 티로신 키나제 억제, 특히 EGF- 및 VEGF-수용체 군 원의 이중 억제에 반응하는 질병 중 하나 이상의 치료적 및 또한 예방적 처치를 위한 제약 조성물의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

또한, 화학식 I의 화합물은 다른 항증식제와 배합하여 유리하게 사용될 수 있다. 이러한 항증식제는 아로마타제 억제제, 항에스트로젠제, 국소이성화효소 I 억제제, 국소이성화효소 II 억제제, 미세관 활성제, 알킬화제, 히스톤 디아세틸라제 억제제, 파네실 (farnesyl) 전이효소 억제제, COX-2 억제제, MMP 억제제, mTOR 억제제, 항신생물성 항대사제, 플라틴 화합물, 단백질 키나제 활성 감소 화합물 및 다른 항혈관생성 화합물, 고나도렐린 (gonadorelin) 작용제, 항안드로젠제, 벵가미드, 비스포스포네이트, 항증식성 항체 및 테모졸로마이드 (TEMODAL (등록상표))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "아로마타제 억제제"는 에스트로젠 생성, 즉, 안드로스텐디온 및 테스토스테론의 각각 에스트론 및 에스트라디올로의 전환을 억제하는 화합물을 의미한다. 이 용어는 스테로이드, 특히 엑스메스탄 및 포르메스탄, 및 특히 비스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 보로졸, 패드로졸, 아나스트로졸, 및 매우 특히 레트로졸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 엑스메스탄은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 아로마신 (AROMASIN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 포르메스탄은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 렌타론 (LENTARON, 상표명))으로 투여할 수 있다. 패드로졸은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 아페마 (AFEMA, 상표명))으로 투여할 수 있다. 아나스트로졸은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 아리미덱스 (ARIMIDEX, 상표명))으로 투여할 수 있다. 레트로졸은, 예를 들어

시판되는 제형 (예를 들면 상표명 페마라 (FEMARA, 상표명) 또는 페마르 (FEMAR, 상표명))으로 투여할 수 있다. 아미노글루테티미드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 오리메텐 (ORIMETEN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 아로마타제 억제제인 항신생물성 제제를 포함하는 본 발명의 배합물은 특히 호르몬 수용체 양성 유방 중앙 치료에 유용하다.

본원에 사용된 용어 "항에스트로겐제"는 에스트로겐 수용체 레벨에서 에스트로겐의 효과에 대해 길항작용을 하는 화합물을 의미한다. 이 용어는 타목시펜, 풀베스트랜트, 탈록시펜 및 탈록시펜 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 타목시펜은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 놀바텍스 (NOLVADEX, 상표명))으로 투여할 수 있다. 탈록시펜 히드로클로라이드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 에비스타 (EVISTA, 상표명))으로 투여할 수 있다. 풀베스트랜트는, 미국특허 제4,659,516호에 기재된 바와 같이 제제화할 수 있거나, 또는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 페슬로덱스 (FASLODEX, 상표명))으로 투여할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "국소이성화효소 I 억제제"는 토포테칸, 이리노테칸, 9-니트로캠프토테신 및 거대분자 캠프토테신 공액체 PNU-166148 (WO 99/17804 A1 화합물)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이리노테칸은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 캠프토사르 (CAMPTOSAR, 상표명))으로 투여할 수 있다. 토포테칸은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 히캄틴 (HYCAMTIN, 상표명))로 투여할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "국소이성화효소 II 억제제"는 안트라사이클린 독소루비신 (리포솜 제제, 예를 들어 카엘릭스 (CAELYX, 상표명)를 포함), 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 에토포시드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 에토포포스 (ETOPOPHOS, 상표명))으로 투여할 수 있다. 테니포시드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 브이엠 26-브리스톨 (VM 26-BRISTOL, 상표명)로 투여할 수 있다. 독소루비신은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 아드리블라스틴 (ADRIBLASTIN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 에피루비신은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명, 파르모루비신 (FARMORUBICIN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 이다루비신은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 자베도스 (ZAVEDOS, 상표명))으로 투여할 수 있다. 미톡산트론은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 노반트론 (NOVANTRON, 상표명))로 투여할 수 있다.

용어 "미세관 활성화제"는 미세관 안정화제 및 미세관 탈안정화제를 의미하고, 이것은 탁산 과실탁셀 및 도데탁셀, 빈카 알칼로이드, 예를 들어 빈블라스틴, 특히 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴, 특히 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈, 디스코더몰리드 및 에포틸론, 예를 들어 에포틸론 B 및 D를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 도세탁셀은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 탁소테레 (TAXOTERE, 상표명))으로 투여할 수 있다. 빈블라스틴 술페이트는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 빈블라스틴 알.피. (VINBLASTIN R.P., 상표명))으로 투여할 수 있다. 빈크리스틴 술페이트는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 파르미스틴 (FARMISTIN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 디스코더몰리드는, 예를 들어 미국특허 제5,010,099호에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "알킬화제"는 시클로포스파미드, 이포스파미드 및 멜팔란을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클로포스파미드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 시클로스틴 (CYCLOSTIN, 상표명))으로 투여할 수 있다. 이포스파미드는, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 홀록산 (HOLOXAN, 상표명))으로 투여할 수 있다.

용어 "히스톤 디아세틸라제 억제제"는 히스톤 디아세틸라제를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물을 의미한다.

용어 "파네실 전이효소 억제제"는 파네실 전이효소를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물을 의미한다.

용어 "COX-2-억제제"는 시클로옥시제나제 제2형 효소 (COX-2)를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물, 예를 들어 셀레콕시브 (셀레브렉스 (Celebrex, 등록상표)), 로페코콕시브 (비옥스 (Vioxx, 등록상표)) 및 루미라콕시브 (COX189)를 의미한다.

용어 "MMP 억제제"는 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)를 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물을 의미한다.

용어 "mTOR 억제제"는 포유류 표적의 라파마이신 (mTOR)을 억제하고 항증식 활성을 갖는 화합물, 예를 들어 시롤리무스 (라파문 (Rapamune, 등록상표)), 에베롤리무스 (세르티칸 (Certican, 상표명)), CCI-779 및 ABT578을 의미한다.

용어 "항신생물성 항대사제"는 5-플루오로우라실, 테가푸르, 카페시타빈, 클라드리빈, 시타라빈, 플루다라빈 포스페이트, 플루오로우리딘, 쟈시타빈, 6-머캅토프린, 히드록시우레아, 메토티렉세이트, 에다트렉세이트 및 이러한 화합물의 염, 및 ZD 1694 (랄티트렉스드 (RALTITREXED, 상표명)), LY231514 (알림타 (ALIMTA, 상표명)), LY264618 (로모트렉솔 (LOMOTREXOL, 상표명)) 및 OGT719를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "플라틴 화합물"은 카보플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 카보플라틴은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 카보플라트 (CARBOPLAT, 상표명))으로 투여할 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 엘록사틴 (ELOXATIN, 상표명))으로 투여할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "단백질 키나제 활성 감소 화합물 및 다른 항혈관생성 화합물"은, 예를 들어 혈관 내피세포 성장 인자 (VEGF), 표피 성장 인자 (EGF), c-Src, 단백질 키나제 C, 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), Bcr-Abl 티로신 키나제, c-Kit, Flt-3 및 인슐린형 성장 인자 I 수용체 (IGF-IR) 및 사이클린 의존성 키나제 (CDK)의 활성을 감소시키는 화합물, 및 단백질 키나제 활성을 감소시키는 것 외의 또다른 작용 기전을 갖는 항혈관생성 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

VEGF의 활성을 감소시키는 화합물은, 특히 VEGF 수용체, 특히 VEGF 수용체의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, 및 VEGF에 결합하는 화합물, 특히 WO 98/35958 (화학식 I의 화합물 기재), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 및 유럽특허 제0 769 947호에 일반적 및 구체적으로 기재되어 있는 화합물, 단백질 및 단일클론성 항체, 문헌 [M. Prewett et al, Cancer Research 59 (1999) 5209-5218], [F. Yuan et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, December 1996], [Z. Zhu et al, Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214] 및 [J. Mordenti et al, Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, pp 14-21, 1999], WO 00/37502 및 WO 94/10202에 기재되어 있는 화합물, 및 안지오스태틴 (Angiostatin, 상표명) (문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 79, 1994, 315-328] 참조) 및 엔도스태틴 (Endostatin, 상표명) (문헌 [M. S. O'Reilly et al, Cell 88, 1997, 277-285] 참조)이고;

EGF 활성을 감소시키는 화합물, 특히 EGF 수용체, 특히 EGF 수용체의 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물, EGF에 결합하는 화합물, 특히 WO 97/02266 (화학식 IV의 화합물 기재), 유럽특허 제0 564 409호, WO 99/03854, 유럽특허 제0 520 722호, 동 제0 566 226호, 동 제0 787 722호, 동 제0 837 063호, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 및, 특히 WO 96/33980에 일반적 및 구체적으로 기재되어 있는 화합물이며;

c-Src 활성을 감소시키는 화합물은, 하기에 정의되는 바와 같은 c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물 및 SH2 상호작용 억제제 (예를 들어 W097/07131 및 W097/08193에 기재됨)를 포함하나 이에 제한되지는 않고;

c-Src 단백질 티로신 키나제 활성을 억제하는 화합물은, 피롤로피리미딘, 특히 피롤로[2,3-d]피리미딘, 푸린, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘, 피라조피리미딘, 특히 피라조[3,4-d]피리미딘 및 피리도피리미딘, 특히 피리도[2,3-d]피리미딘의 구조 군에 속하는 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않고 (바람직하게는, 이 용어는 WO 96/10028, WO 97/28161, WO 97/32879 및 WO 97/49706에 기재된 화합물을 의미함);

단백질 키나제 C의 활성을 감소시키는 화합물은, 특히 유럽특허 제0 296 110호 (WO 00/48571에 기재된 제약 제제)에 기재된, 단백질 키나제 C 억제제인 스타우로스포린 유도체 화합물이고;

단백질 키나제 활성을 감소시키고 또한 본 발명의 화합물과 배합하여 사용될 수 있는 또다른 구체적 화합물은, 이마티니브 (Imatinib (글리벡 (Gleevec, 등록상표/Glivec, 등록상표))), PKC412, 이레사 (Iressa, 상표명) (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632 및 KRN-633)이고;

단백질 키나제 활성 감소 외의 또다른 작용 기전을 갖는 항혈관생성 화합물은, 예를 들어 탈리도미드 (탈로미드 (THALOMID)), 셀레콕시브 (셀레브렉스), SU5416 및 ZD6126을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

본원에 사용된 용어 "고나도렐린 작용제"는 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 고세렐린은 미국특허 제4,100, 274호에 기재되어 있고, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 (졸라덱스 (ZOLADEX, 상표명))으로 투여할 수 있다. 아바렐릭스는 예를 들어 미국특허 제5,843, 901호에 기재된 바와 같이 제제화 될 수 있다.

본원에 사용된 용어 "항안드로겐제"는 비칼루타미드 (카소텍스 (CASODEX, 상표명))를 포함하나 이에 제한되지는 않고, 이것은 예를 들어 미국특허 제4,636,505호에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다.

용어 "벵가미드"는 항증식성을 갖는 벵가미드 및 그의 유도체를 의미한다.

본원에 사용된 용어 "비스포스포네이트"는 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리제드론산 및 졸레드론산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "에트리돈산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 디드로넬 (DIDRONEL, 상표명))으로 투여할 수 있다. "클로드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 보네포스 (BONEFOS, 상표명))으로 투여할 수 있다. "티루드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 스킴리드 (SKELID, 상표명))으로 투여할 수 있다. "파미드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 아레디아 (AREDIA, 상표명))으로 투여할 수 있다. "알렌드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 포사맥스 (FOSAMAX, 상표명))으로 투여할 수 있다. "이반드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 본드라나트 (BONDRANAT, 상표명))으로 투여할 수 있다. "리제드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 악토넬 (ACTONEL, 상표명))으로 투여할 수 있다. "졸레드론산"은, 예를 들어 시판되는 제형 (예를 들면 상표명 조메타 (ZOMETA, 상표명))으로 투여할 수 있다.

본원에 사용된 용어 "항증식성 항체"는 트라스투주마브 (헤르셉틴 (Herceptin, 상표명)), 트라스투주마브-DM1, 에를로티니브 (타르세바 (Tarceva, 상표명)), 베바시주마브 (아베스틴 (Avastin, 상표명)), 리툽시마브 (리툽산 (Rituxan, 등록상표)), PR064553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

AML의 치료를 위해, 화학식 I의 화합물을 표준 백혈병 치료법을, 특히 AML 치료를 위해 사용되는 치료법과 조합하여 사용할 수 있다. 특히, 화학식 I의 화합물을, 예를 들어 파네실 전이효소 억제제 및(또는) AML 치료에 사용되는 다른 약물, 예를 들어 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412와 배합하여 투여할 수 있다.

코드 수, 일반명 또는 상표명으로 나타난 활성제의 구조는 표준 문헌 [The Merck Index]의 현판, 또는 데이터베이스, 예를 들어 국제 특허 (예를 들어 IMS 세계 공개)로부터 얻을 수 있다.

화학식 I의 화합물과 배합하여 사용할 수 있는 상기 화합물은 상기 인용 문헌에서와 같이 당업계에 공지된 바와 같이 제조 및 투여될 수 있다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않으면서 설명하기 위한 것이다.

온도는 °C 단위로 측정하였다. 달리 언급되지 않는 한, 반응은 RT에서 수행되었다.

각 물질에 의해 이동된 거리 대 앞의 용리액에 의해 이동된 거리의 비율을 나타내는 R_f 값을 각각 명시된 용매계를 사용하여 박층 크로마토그래피로 실리카 겔 박층 플레이트 (독일 다름쉬타트의 머크 (Merck)사) 상에서 측정하였다.

달리 언급되지 않는 한, 분석용 HPLC 조건은 하기와 같았다.

컬럼 : 역상 물질 C18-뉴클레오실 (Nucleosil) (평균 입자 크기 5 μm , 옥타데실실란과 공유적으로 유도된 실리카 겔, 독일 뒤렌의 마헤레이 앤드 나겔 (Macherey & Nagel))로 충전된 (250 x 4.6 mm). 215 nm에서의 UV 흡수로 검출. 체류 시간 (t_R)은 분 단위로 나타냄. 유속: 1 ml/분.

구배: 14 분 동안 b) 중 20 % \rightarrow 100 % a). a): 아세토니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA.

사용된 약어는 하기와 같이 정의된다.

DMF N,N-디메틸포름아미드

Et 에틸

EtOAc 에틸 아세테이트

MS-ES 질량 분광측정 (전자 분무)

Me 메틸

MeOH 메탄올

m.p. 융점

RT 실온

TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로푸란 (Na/벤조페논으로 증류됨)

TLC 박층 크로마토그래피

t_R 체류 시간

실시에 1: (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

15 ml 무수 에탄올 중의 조 화합물 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 200 mg (0.5 mmol)의 혼합물을 에탄올 중 33 % 디메틸아민 용액 (스위스 부크스의 플루카 (Fluka)) 0.8 ml (5 mmol)로 처리한 후, 환류 하에 1 시간 동안 가열하였다. 거의 투명한 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물 (95:5) 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 조 물질을 먼저 디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1 % 진한 암모니아를 사용한 후 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1 % 진한 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 274-276 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

단계 1.1: 4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 3.6 g (12 mmol)을 n-부탄올 80 ml 중에 현탁시키고 3.5 g (24 mmol)의 3-클로로-4-플루오로-아닐린으로 처리하였다. 혼합물을 교반하며 145 °C로 가열하였다. 30 분 후, 투명한 갈색 용액이 얻어졌고, 2 시간 후 농후한 현탁액이 되었다. 총 3 시간 후, 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고 생성물을 여과 수거하였다; m.p. > 300 °C; R_f (디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1 % 진한 암모니아) = 0.29; HPLC t_R = 11.66 분.

단계 1.2: {4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

수소화알루미늄리튬 570 mg (15 mmol)을 RT에서 건조 THF 150 ml 중에 현탁시켰다. 4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 (1.23 g, 3 mmol)를 가하고 생성된 혼합물을 1 시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고 물 (0.57 ml), 15 % 수산화나트륨 용액 (0.57 ml) 및 물 (1.71 ml)로 차례로 처리하였다. 고품질 알루미늄 착물을 여과 (하이플로 슈퍼 셀 (Hyflo Super Cel, 등록상표, 스위스 부크스의 플루카) 제거하고, 여액을 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 물 중에 현탁시키고, 여과 및 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. > 300 °C; HPLC t_R = 9.14 분.

단계 1.3:

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 184 mg (0.5 mmol)을 톨루엔 15 ml 중에 현탁시켰다. 피리딘 (44 μ l, 0.55 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (40 μ l, 0.55 mmol)를 가하고 혼합물을 RT에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 동일한 양의 피리딘과 티오닐 클로라이드 제2 부분을 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 더 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 소량의 중탄산나트륨을 함유하는 물 (pH ~8) 중에 현탁시켰다. 여과 후, 생성물을 물 및 에테르로 완전히 세척하고 건조시켜 조 표제 화합물을 수득하였다; m.p. > 300 °C; R_f (디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1 % 진한 암모니아) = 0.42; HPLC t_R = 11.33 분.

실시에 2 내지 8d:

실시에 1에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민으로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
2	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	285-287	424	0.32 ^a	8.54
3	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	266-268	465	0.42 ^b	7.7

4	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- [6-(4-피롤리딘-1-일메틸- 페닐)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일]-아민	268-270	422	0.45 ^b	8.4
5	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- {6-[4-(4-메틸-피페라진-1- 일메틸)-페닐]-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일}-아민	264-266	451	0.33 ^b	7.5
6	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- [6-(4-피페리딘-1-일메틸- 페닐)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일]-아민	267-269	436	0.40 ^b	8.66
7	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- [6-(4-모르폴린-4-일메틸- 페닐)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일]-아민	298-300	438	0.21 ^a	8.07
8	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- {6-[4-(3,5-디메틸-피페라진- 1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일}-아민	261-263	465	0.35 ^b	7.53
8a	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- (6-[4-(테트라히드로-피란- 4-일아미노)-에틸]-페닐)- 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘- 4-일)-아민	288-290	452	0.43 ^c	7.68
8b	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- (6-[4-(2-모르폴린-4-일- 에틸아미노)-에틸]-페닐)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민	224-226	481	0.3 ^d	7.22
8c	N-[4-[4-(3-클로로-4-플루오로- 페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-6-일]-벤질]-N',N'- 디에틸-에탄-1,2-디아민	229-231	467	0.18 ^d	7.41

8d	(3-클로로-4-플루오로-페닐)- {6-[4-(이소프로필아미노)-에틸]- 페닐]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일}-아민	282-284	410	0.72 ^d	8.14
----	--	---------	-----	-------------------	------

^a 디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1% 진한 암모니아

^b 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 진한 암모니아

^c 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 2% 진한 암모니아

^d 디클로로메탄/에탄올 7:3 + 1% 진한 암모니아

실시예 9: {6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민

450 ml DMF 중의 10.8 g (30 mmol)의 [6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민의 혼합물을 N-메틸피페라진 6.8 ml (63 mmol) 및 무수 탄산칼륨 20.7 g (150 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 1 시간 동안 65 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 무기염을 여과 (하이플로 수퍼 셀 (등록상표), 스위스 부크스의 플루카) 제거하였다. DMF를 감압 하에 증발시키고, 잔사를 먼저 디클로로메탄/에탄올 9:1을 사용한 후 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1 % 진한 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. THF (20 ml) 및 핵산 (80 ml)으로부터 순수 분획물을 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 248-250 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 427.

단계 9.1 : 4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 1.8 g (6 mmol)을 40 ml n-부탄올 중에 현탁시키고 (R)-페네틸아민 1.5 ml (12 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 교반하며 145 °C로 가열하였다. 3 시간 후, 투명한 갈색 용액이 얻어졌고, 이것을 (R)-페네틸아민 (0.75 ml, 6 mmol)의 제2 부분으로 처리하였다. 2 시간 동안 더 교반한 후, 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 표제 화합물을 여과시키고 찬 n-부탄올 및 에테르로 세척하였다; m.p.

288-290 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

단계 9.2: {4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

수소화알루미늄리튬 570 mg (15 mmol)을 RT에서 건조 THF 150 ml 중에 현탁시켰다. 4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 1.23 g (3 mmol)을 가하고, 혼합물을 1 시간 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시키고 물 (0.57 ml), 15 % 수산화나트륨 용액 (0.57 ml) 및 물 (1.71 ml)로 차례로 처리하였다. 고형 알루미늄 착물을 여과 (하이드로 수퍼 셀, 등록상표, 스위스 부크스의 플루카) 제거하고, 여액을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켰다. 잔사를 물 중에 현탁시키고, 여과 및 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. > 300 °C; R_f (디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1 % 진한 암모니아) = 0.43; HPLC t_R = 8.71 분.

단계 9.3 : [6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민

180 ml 톨루엔 중의 티오닐 클로라이드 (25.7 ml, 0.328 mol) 용액을 -10 °C로 냉각시켰다. 고형 {4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 (11.3 g, 0.0328 mol)을 1 시간 범위에 걸쳐 8 부분으로 가하였다. 그 후, 온도를 0 °C로 천천히 증가시키고 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 찬 반응 혼합물을 여과시키고 고형물을 톨루엔 및 에테르로 세척하였다. 조 생성물을 물 중에 현탁시키고, 혼합물이 염기성이 될 때까지 포화 중탄산나트륨 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 약 10 분 동안 잘 교반하고 여과시켰다. 고형물을 물로 완전히 세척하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. > 320 °C; R_f (디클로로메탄/에탄올 9:1) = 0.46; HPLC t_R = 10.63 분; MS-ES⁺:

(M+H)⁺ = 363.

실시예 10-16g :

실시예 9에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 [6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민으로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
10	[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	246-248	400	0.5 ^a	7.96
11	{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	245-247	441	0.38 ^a	7.14
12	((R)-1-페닐-에틸)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	254-256	398	0.5 ^a	7.91

13	[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(R)-1-페닐-에틸-아민	241-243	427	0.39 ^a	6.35
14	((R)-1-페닐-에틸)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	246-248	412	0.53 ^a	8.1
15	[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(R)-1-페닐-에틸-아민	263-265	414	0.6 ^a	7.5
16	{6-[4-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	208-210	441	0.3 ^a	7.16
16a	(6-{4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-((R)-1-페닐-에틸)-아민	222-224	457	0.46 ^b	6.66
16b	((R)-1-페닐-에틸)-[6-{4-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	253-255	428	0.42 ^c	7.18
16c	N,N-디에틸-N'-[4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질]-에탄-1,2-디아민	145-150	443	0.55 ^b	6.73
16d	{6-[4-(tert-부틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	> 300	400	0.53 ^c	7.68

16e	{6-[4-(이소프로필아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	266-268	386	0.5 ^c	7.66
16f	[6-(4-에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	236-238	372	0.33 ^c	7.41
16g	[6-(4-메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	234-236	358	0.1 ^c	7.27

^a 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 진한 암모니아

^b 디클로로메탄/에탄올 7:3 + 2% 진한 암모니아

^c 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 2% 진한 암모니아

실시예 17:

(4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

15 ml 무수 에탄올 중의 조 화합물 (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민의 혼합물 220 mg (0.5 mmol)을 에탄올 중 33 % 디메틸아민 용액 (스위스 부크스의 플루카) 0.8 ml (5 mmol)로 처

리한 후, 환류 하에 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄과 에탄올의 혼합물 (95:5) 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 그 후, 고형 물질을 5 분 동안 교반시키며 에테르 중에 현탁시키고 여과시켰다. 조 물질을 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1 % 진한 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 272-274 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 450.

단계 17.1 (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

단계 1.1 내지 1.3에 기재된 것과 유사한 과정으로 상기 물질을 제조하였다; m.p. > 300 °C; HPLC t_R = 12.19 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 441.

실시에 18 내지 24:

실시에 17에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민으로부터 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
18	(4-벤질옥시-페닐)-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	256-258	505	0.28 ^a	8.37
19	(4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	256-258	490	0.5 ^b	9.4
20	(4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	272-274	492	0.25 ^b	9.03
21	(4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	271-273	478	0.15 ^a	9.30
22	(4-벤질옥시-페닐)-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	256-258	519	0.6 ^b	8.37
23	(4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	265-267	476	0.44 ^b	9.23
24	(4-벤질옥시-페닐)-[6-[4-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	269-271	519	0.3 ^b	8.32

^a 디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1% 진한 암모니아

^b 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 진한 암모니아

실시에 25: [6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민

15 ml 에탄올 중의 조 화합물 [6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민 240 mg (0.5 mmol)의 혼합물을 에탄올 중 33 % 디메틸아민 용액 (스위스 부크스의 플루카) 0.8 ml (5 mmol)로 처리한 후, 환류 하에 1 시간 동안 가열하였다. 투명한 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄/에탄올 95:5, 그 후 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1 % 진한 암모니아를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다; m.p. 108 내지 110 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 372.

단계 25.1 : {3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

단계 9.1 내지 9.2에 기재된 것과 유사한 과정으로 상기 물질을 제조하였다; m.p. :217-219 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 345.

단계 25.2: [6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민

60 ml 디클로로메탄 중의 {3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 688 mg (2 mmol) 및 트리페닐포스핀 578 mg (2.2 mmol)의 혼합물을 0 °C에서 N-클로로숙신이미드 293 mg (2.2 mmol)으로 처리하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 모든 물질이 용액으로 되었다. 용매를 증발시키고, 표제 화합물을 디클로로메탄/에탄올 95:5를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다 (표제 화합물은 소량의 트리페닐포스핀옥시드로 오염되었음); R_f (디클로로메탄/에탄올 95:5) = 0.35; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 363.

실시에 26 내지 32:

실시에 25에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 [6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민으로부터 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시에 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
26	[6-(3-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	110-113	400	0.6 ^a	8.15
27	{6-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	128-130	441	0.34 ^b	7.3
28	((R)-1-페닐-에틸)-[6-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	90-92	398	0.50 ^b	7.97
29	{6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	112-115	427	0.27 ^b	7.25
30	((R)-1-페닐-에틸)-[6-(3-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	108-110	412	0.6 ^b	8.19
31	[6-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	242-243	414	0.28 ^a	7.8
32	{6-[3-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민	128-130	441	0.3 ^b	7.18

^a 디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1% 진한 암모니아

^b 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 진한 암모니아

실시에 33: (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

실시에 1과 유사하게 (3-클로로-4-플루오로페닐)-[6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민으로부터 출발하여 표제 화합물을 합성하였다; m.p. 218-220 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 396.

단계 33.1:

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

단계 1.1 내지 1.3에 기재된 것과 유사한 과정으로 표제 화합물을 제조하였다; R_f (디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1 % 진한 암모니아) = 0.45; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 387.

실시에 34 내지 39:

실시에 33에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민으로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
34	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	210-212	424	0.32 ^a	8.76
35	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	238-240	465	0.4 ^b	7.7
36	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	238-240	422	0.45 ^b	8.44
37	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	221-223	451	0.33 ^b	7.6
38	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	233-235	436	0.45 ^b	8.75
39	(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	290-292	438	0.21 ^a	8.15

^a 디클로로메탄/에탄올 95:5 + 1% 진한 암모니아

^b 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 진한 암모니아

실시에 40: N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드

1.5 ml n-부탄올 중의 2-클로로-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 80 mg (0.19 mmol)의 혼합물을 피페리딘 47 μl (0.48 mmol)로 처리한 후, 2 시간 동안 100 °C로 가열하였다.

투명한 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/메탄올 혼합물을 사용하여 100:2.5에서 최종 10:1로 메탄올 농도를 증가시키며 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 무색 분말로서 수득하였다; m.p. 194-196 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 469.

단계 40.1: 2-아미노-5-(4-시아노-페닐)-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르

70 ml 무수 에탄올 중의 카르밤이미도일-아세트산 에틸 에스테르 히드로클로라이드 42.53 g (0.255 mol)의 혼합물을 0 내지 5 °C에서 에탄올 중 21 % 소듐 에톡시드 용액 (0.255 mol) 95.3 ml로 처리하고 0 내지 5 °C에서 5 분 동안 교반하였다. 그 후, 4-브로모아세틸-벤조니트릴 (28.6 g, 0.128 mol)을 0 내지 5 °C에서 20 분 동안 부분 첨가하였다. 이 온도에서 5 분 동안 계속 교반한 후, 빙조를 제거하고 황색 현탁액을 RT에서 밤새 교반하였다. 고형물을 여과 제거하고, 에탄올 및 에테르로 세척하고 450 ml 아세토니트릴 중에 재현탁시켰다. 혼합물을 5 분 동안 환류 하에 가열하고, 고온을 유지하며 여과시킨 후, 빙조에서 냉각시켰다. 표제 화합물을 흡입 수거하고 건조시켰다. 모액을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트 혼합물)하여 추가량의 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다; m.p. 228-229 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

단계 40.2: 4-(4-히드록시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조니트릴

2-아미노-5-(4-시아노-페닐)-1H-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르 36.6 g (0.143 mol), DMF 140 ml, 포름아미드 305 ml 및 85 % 포름산 14.6 ml의 혼합물을 150 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성된 황색 현탁액을 10 °C로 냉각시키고 여과시켰다. 고형물을 메탄올 (120 ml) 및 에테르 (150 ml)로 세척하고 건조시켰다. 표제 화합물을 황색 결정으로서 수득하였다; m.p. > 410 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 254.

단계 40.3 : 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조니트릴

4-(4-히드록시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조니트릴 (2.36 g, 0.01 mol)을 40 ml 아세토니트릴 및 디옥산 중 4 N 염산 용액 4.99 ml (0.02 mol) 중에 현탁시켰다. 산염화인 3.66 ml (0.04 mol)을 가한 후, 혼합물을 3 일 동안 환류 하에 가열하였다. 고형물을 여과 제거하고 모액을 증발시켰다. 잔사 및 고형물을 60 °C에서 DMF 30 ml 중에 용해시키고, 진한 중탄산나트륨 용액 25 ml 및 물 25 ml를 가하고, 생성된 현탁액을 냉각시키고, 여과시키고, 고형물을 물로 세척하였다. 표제 화합물을 100 °C에서 6 시간 동안 감압 하에 건조시켰다; m.p. 296-297 °C; HPLC t_R = 11.59 분.

단계 40.4 :

4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조니트릴

25 ml 디옥산 중의 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조니트릴 1.27 g (5 mmol), 트리에틸아민 1.4 ml (10 mmol) 및 R(+)-1-페닐-에틸아민 0.955 ml (7.5 mmol)의 혼합물을 24 시간 동안 환류 하에 가열하였다. R(+)-1-페닐-에틸아민 제2 부분 (0.32 ml, 2.5 mmol)을 가하고 24 시간 동안 계속 가열하였다. R(+)-1-페닐-에틸아민 제3 부분 (0.32 ml, 2.5 mmol)을 가한 후, 추가의 24 시간 동안 반응 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 표제 화합물을 여과 분리하고 디옥산으로 세척하였다. 용액을 농축시킨 후 모액으로부터 제2 수득물을 얻었다; m.p. 333-336 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 340.

단계 40.5 : [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민

메탄올 (20 ml) 및 THF (4 ml) 중의 5 % 암모니아 혼합물 중의 4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조니트릴 0.206 g (0.6 mmol)을 대기압에서 6 시간 동안 라니-니켈 (0.1 g) 촉매화된 수소화반응시킨 후, 여과시키고 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 253-256 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 344.

단계 40.6: 2-클로로-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

5 ml 건조 THF 중의 [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민 0.21 g (0.6 mmol) 및 트리에틸아민 94 µl (0.67 mmol)의 혼합물을 RT에서 0.5 ml 건조 THF 중의 클로로-아세틸 클로라이드

(51 μ l, 0.64 mmol) 용액으로 적가 처리하였다. 30 분 동안 교반한 후, 소량의 불용성 물질을 여과 제거하고 여액을 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/메탄올 100:2 내지 100:4를 용리액으로서 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 담갈색 고형물로서 수득하였다; HPLC t_R = 9.36 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

실시에 41 내지 45:

실시에 40에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 2-클로로-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드로부터 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시에 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
41	N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피롤리딘-1-일-아세트아미드	196-198	455	0.25 ^a	7.92
42	2-모르폴린-4-일-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드	199-202	471	0.28 ^a	7.78
43	2-(4-에틸-피페라진-1-일)-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드	150-152	484	0.29 ^b	7.45
44	2-디메틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드	263-266	429	0.21 ^a	7.64
45	2-(4-에틸-피페라진-1-일)-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드	121-124	498	0.26 ^b	7.66

^a 디클로로메탄/에탄올 9:1

^b 디클로로메탄/에탄올/진한 암모니아 90:10:1

실시에 46 : N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드

2 ml n-부탄올 중의 2-클로로-N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 (100 mg, 0.225 mmol) 및 에탄올 중 5.6 N 디메틸아민 (스위스 부크스의 플루카) 0.12 ml (0.67 mmol)을 교반하고 6 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 고형물을 고온 에탄올 3 ml 중에 재현탁시켰다. 냉각시킨 후, 표제 화합물을 여과 수거하고, 에탄올로 세척하고 건조시켰다; m.p. 278-282 °C; R_f (에틸 아세테이트/메탄올 8:2) = 0.14; HPLC t_R = 8.04 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 453.

단계 46.1:

2-클로로-N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

2-클로로-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 (단계 40.4 내지 40.6)에 대하여 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 상기 화합물을 합성하였다; m.p. 320-325 °C; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.39; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

실시예 47 내지 50:

실시예 46에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 2-클로로-N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
47	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-에틸-피페라진-1-일)-아세트아미드	245-247	522	0.53 ^a	8.04
48	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드	272-275	495	0.48 ^b	8.19
49	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드	229-232	495	0.48 ^a	8.52
50	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-에틸-피페라진-1-일)-아세트아미드	246-249	508	0.61 ^a	7.93

^a 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 40:10:1

^b 에틸 아세테이트/메탄올 8:2

실시예 51: N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드

3 ml n-부탄올 중의 N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-클로로-아세트아미드 (0.2 g, 0.4 mmol) 및 에탄올 중 5.6 N 디메틸아민 (스위스 부크스의 플루카) 0.215 ml (1.2 mmol)을 교반하고 6 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 디메틸아민 용액 제2 부분 (0.3 ml, 1.68 mmol)을 가한 후, 혼합물을 6 시간 동안 더 가열하였다. 그 후, 혼합물을 냉각시키고, 여과시키고, 고형물을 따뜻한 디클로로메탄/메탄올 2:1 3 ml 중에 재현탁시켰다. 냉각시킨 후, 표제 화합물을 여과 수거하고 디클로로메탄/메탄올 100:2.5 내지 10:1로 구배 용리하며 플래쉬 크로마토그래피로 더 정제하였다; m.p. 233-235; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 507.

단계 51.1: N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-클로로-아세트아미드

2-클로로-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 (단계 40.4 내지 40.6)에 대해 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 상기 화합물을 합성하였다; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.40; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 498.

실시예 52 내지 53:

실시예 51에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-클로로-아세트아미드로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
52	N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-에틸-피페리딘-1-일)-아세트아미드	232-234	562	0.18 ^a	8.69
53	N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드	246-248	547	0.42 ^b	9.31

^a 디클로로메탄/에탄올/진한 암모니아 90:10:1

^b 디클로로메탄/에탄올 85:15

실시예 54: N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-피페리딘-1-일-프로피온아미드

질소 환경 하에 DMF (5 ml) 중의 3-피페리딘-1-일-프로피온산 0.0865 g (0.55 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.117 ml (0.68 mmol)의 혼합물을 RT에서 5 분에 걸쳐 2 ml DMF 중의 O-(1,2-디히드로-2-옥소-1-피리딜)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄-테트라플루오로보레이트 (TPTU, 스위스 부크스의 플루카) 용액으로 처리하였다. 5 분 동안 교반한 후, 생성된 용액을 천천히 (1.5 시간 동안) RT에서 3 ml DMF 중의 [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민 (단계 40.5) 0.172 g (0.5 mmol)에 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 유지한 후, DMF를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 먼저 디클로로메탄/에탄올 100:2.5 내지 10:1로 구배 용리한 후, 디클로로메탄/에탄올/진한 암모니아 90:10:0.5 내지 40:10:1 혼합물로 구배 용리하며 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 황색 고형물로서 수득하였다; m.p. 140 °C ; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 483. 이 반응의 제2 생성물로서 N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아크릴아미드를 수득하였다; m.p. 249-250 °C ; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 398.

실시예 55 내지 57:

실시예 54에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민 (단계 40.5)으로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
55	3-디에틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-프로피온아미드	175-177	471	0.19 ^a	8.11
56	4-디에틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-부티르아미드	195-203	457	0.04 ^a	7.76
57	피리딘-2-카복실산 4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질아미드	221-223	449	0.51 ^a	10.16

^a 디클로로메탄/에탄올/진한 암모니아 90:10:1

실시예 58 : N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-디에틸아미노-프로피온아미드

실시에 54에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아민으로부터 표제 화합물을 합성하였다. 이 경우에는 (벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄-헥사플루오로보레이트 (BOP, 스위스 부크스의 플루카) 및 N-메틸모르폴린으로 카르복실산을 활성화시켰다; m.p. 229-232 °C; HPLC t_R = 8.52 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 495.

단계 58.1: [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아민

단계 40.4 내지 40.5에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다; m.p. 350-351 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 368.

실시에 59 내지 61:

실시에 58에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 [6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-클로로-4-플루오로-페닐)-아민 (단계 58.1)으로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
59	피리딘-2-카르복실산 4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질아미드	340-342	473	-	10.62
60	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-4-디메틸아미노-부티르아미드	272-273	481	0.31 ^a	8.15
61	N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-피페리딘-1-일-프로피온아미드	230-235	507	0.76 ^a	8.66

^a 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 40:10:1

실시에 62:

2-디메틸아미노-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

3 ml 건조 디옥산 중의 2-클로로-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 210 mg (0.5 mmol)의 혼합물을 에탄올 중 5.6 N 디메틸아민 용액 (스위스 부크스의 플루카) 268 μl (1.5 mmol)로 처리한 후, 6 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 투명한 황색 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 메탄올 농도를 100:2.5에서 최종 100:5로 점차 증가시킨 후, 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아를 100:5:0.25에서 최종 100:10:0.5로 전환시켜 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물을 무색 발포체로서 수득하였다; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.41; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 429.

단계 62.1: 2-클로로-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

단계 40.1 내지 40.6에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다; m.p. 300-310 °C (분해); R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.54; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 420.

실시에 63: 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

실시에 62에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물을 탄 (tan) 수지로서 수득하였다; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.20; HPLC t_R = 7.77 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 484.

실시에 64 : N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드

2 ml 디옥산 중의 2-클로로-N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 (120 mg, 0.222 mmol) 및 에탄올 중 5.6 N 디메틸아민 (스위스 부크스의 플루카) 0.145 ml (0.81 mmol) 를 교반하고 4.5 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 THF (5 ml), 디클로로메탄 (3 ml), 메탄올 (2 ml) 및 포화 중탄산나트륨 (2 ml)으로 진탕시켰다. 2개의 투명한 층을 분리하고 유기 상을 실리카 겔 1 g으로 처리하였다. 실리카 겔 함유 용액을 증발시키고 고형물을 실리카 겔 33 g을 함유하는 플래쉬 크로마토그래피 컬럼 상부에 놓았다. 컬럼을 디클로로메탄/메탄올 혼합물로 메탄올 농도를 100:5에서 최종 100:5로 점차 증가시킨 후, 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아를 100:5:0.25에서 최종 100:10:0.5로 전환시켜 용리하였다. 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득하였다; m.p. 272-273 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 453.

단계 64.1:

2-클로로-N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드

단계 40.1 내지 40.6에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.47; HPLC t_R = 9.98 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 444.

실시에 65 내지 66:

실시에 64에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 2-클로로-N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드 (단계 64.1)로부터 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC ^a R _f	HPLC t _R [분]
65	N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드	214-214	508	0.21	8.08
66	N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드	252-254	493	0.53	8.65

^a 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1

실시에 67 내지 78:

실시에 1에 기재된 유사한 과정을 사용하여 하기 실시예 화합물을 합성하였다. 그러나, 중간체 제조를 위해 변형된 프로토콜을 적용하였다: (단계 1.2에 기재된 바와 같이) 에틸-에스테르를 THF 중의 수소화리튬알루미늄으로 환원시키는 대신에 4-히드록시메틸 유도체를 주변 온도에서 디클로로메탄 및 디옥산의 1:1 혼합물 중의 수소화 디이소부틸알루미늄으로 환원시켜 제조하였다 (실시에 67 내지 72 및 76 내지 78). 실시예 73 내지 75의 중간체를 제조하기 위해, 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르를 주변 온도에서 THF 중 수소화 디이소부틸-알루미늄으로 환원시켜 [4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-페닐]-메탄올을 수득하였다 (단계 108.3 참조). 단계 1.1에 기재된 바와 같이 염소를 2-메톡시-5-아미노-페놀로 치환하여 5-[6-(4-히드록시메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메톡시-페놀을 수득하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC ^a t _R [분]
67	2-메틸-5-(6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-페놀	256-258	429	0.14 ^b	6.8
68	5-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메틸-페놀	258-260	374	0.21 ^b	7.2
69	2-메톡시-5-(6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-페놀	251-252	445	0.16 ^b	6.1
70	5-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메톡시-페놀	250-251	390	0.17 ^b	6.8
71	5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메틸-페놀		374	0.31 ^b	7.2
72	2-메틸-5-(6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-페놀	>300	429		6.9
73	5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메톡시-페놀				
74	2-메톡시-5-(6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-페놀		445	0.19 ^d	6.3

75	2-메톡시-5-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-페놀				
76	[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	273-274	406	0.32 ^b	9.1
77	[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-[6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	232-233	461	0.31 ^b	8.6
78	[(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민		448	0.16 ^c	9.2

^a HPLC:

컬럼: 역상 물질 C18-뉴클레오실 (평균 입자 크기 5 μm , 옥타데실실란으로 공유적으로 유도된 실리카 겔, 독일 뒤렌의 마헤레이 앤드 나겔)로 충전된 (250 x 4.6 mm). 215 nm에서의 UV 흡수로 검출. 체류 시간 (tR)은 분 단위로 나타냄. 유속: 1 mL/분.
구배: 13 분 동안 b) 중 20 % \rightarrow 100 % a) + 5 분 동안 100 % a). a): 아세토니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA.

^b 디클로로메탄/에탄올 4:1 + 진한 암모니아

^c EtOAc/에탄올 9:1

^d THF/에탄올 9:1 + 진한 암모니아

실시예 79: (3-클로로-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 히드로클로라이드

수소화리튬알루미늄 (72 mg, 1.9 mmol)을 질소 환경 하에 건조 THF (12 mL) 중에 현탁시켰다. 고형 4-[4-(3-클로로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드 (WO 97/02266, 140 mg, 0.37 mmol)를 가하였고 혼합물을 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 1 시간 동안 가열하였다. 그 후, 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 물 (0.072 mL), 15 % 수소화나트륨 (0.072 mL) 및 물 (0.21 mL)을 차례로 가하여 가수분해시켰다. 침전물을 여과 제거하고 여액을 회전 증발기로 농축시켰다. 황색의 결정성 잔사를 메탄올 중에 현탁시키고, 여과시키고, 톨루엔 중에 현탁시키고, 여과시키고, 메탄올 중에 다시 현탁시키고 여과시켜 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였다 (R_f (디클로로메탄/메탄올 9:1 + 농축 암모니아 1 방울) = 0.36). 이것을 메탄올 (2 mL)에 현탁시키고 1 N 염산 (0.2 mL)으로 처리하였다. 현탁액을 잘 교반하고 여과시켰다. 결정을 메탄올/물 9:1로 연화시키고 다시 여과시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 280-283 $^{\circ}\text{C}$; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 378.

실시예 80 내지 81:

다음 실시예를 실시예 79에 기재된 유사한 과정을 사용하여 상응하는 아미드 (WO 97/02266)로부터 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC ^a R _f	HPLC t _R [분]
80	(3-클로로-페닐)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 디히드로클로라이드	227-229	433	0.35	6.74
81	(3-클로로-페닐)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 디히드로클로라이드	278-280	420	0.49	7.25

^a 디클로로메탄/에탄올 9:1 + 진한 암모니아 1 방울을 사용한 유리 염기

실시예 82:

2-((2-히드록시-에틸)-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아미노)-에탄올

[6-(4-아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민 (단계 40.5, 0.5 g, 1.46 mmol)을 THF (7.5 ml) 및 물 (0.75 ml) 중에 용해시키고 -10 °C에서 냉각시켰다. 에틸렌 옥사이드의 스트림을 약 40 분 동안 용액 (흡수된 에틸렌 옥사이드 양은 5 내지 6 g)에 통과시켰다. 플라스크를 밀봉하고 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안, 그 후 50 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 투명한 황색 용액을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔사를 34 g의 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 메탄올 농도를 100:1.25에서 출발하여 최종 100:2.5로 점차 증가시킨 후, 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 100:2.5:0.125에서 최종 100:10:0.5로 전환시켜 용리하였다. 표제 화합물을 함유하는 분획물을 고이게 하고 회전 증발기로 농축시켰다. 잔사를 소량의 디클로로메탄 중에서 수거하고 생성된 고형물을 여과 수거하였다; m.p. 194-197 °C; R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아

90:10:1) = 0.21; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 432.

실시예 83: (3-클로로-벤질)-{6-[4-(4-에틸-피페리진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

(3-클로로-벤질)-[6-[(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 (150 mg, 0.35 mmol)을 5 ml의 디옥산 중에 현탁시키고 N-에틸-피페라진으로 처리하였다. 혼합물을 90 °C로 7 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 34 g의 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 컬럼을 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 사용하여 메탄올 농도를 100:1.25에서 출발하여 최종 100:2.5로 점차 증가시킨 후 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 100:5:0.25에서 최종 100:10:0.5로 전환시켜 용리하였다. 표제 화합물을 함유하는 분획물을 고이게 하고 회전 증발기로 농축시키고 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 241-243 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 461.

단계 83.1: 4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

실시예 1, 단계 1.1 에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 및 3-클로로-벤질아민으로부터 출발하여 상기 화합물을 합성하였다; m.p. 305-306 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 407

단계 83.2: {4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

2.236 g (0.059 mol) 수소화리튬알루미늄을 RT에서 건조 THF 600 ml 중에 현탁시켰다. 4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 (4.8 g, 0.0118 mol)를 5분에 걸쳐 부분 첨가하고 생성된 혼합물을 60 °C로 1 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 빙조에서 약 10 °C로 냉각시키고 THF/물 1:1 (2.24 ml), 15 % 수산화 나트륨 용액 (4.48 ml) 및 물 (6.72 ml)로 차례로 처리하였다. 고형 알루미늄 착체를 여과 (하이플로 수퍼 셀 (스위스 부크스의 플루카)) 제거하였다. 여액을 약 50 ml로 농축시키고 생성된 현탁액을 물/에탄올 9:1 (50 ml)로 처리하였다. 10 분 동안 교반한 후 결정을 여과 수거하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 296-298 °C; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 365.

단계 83.3: (3-클로로-벤질)-[6-[4-클로로메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

톨루엔 5.5 ml 중 티오닐클로라이드 용액 0.79 ml(10 mmol)를 -10 °C로 냉각시켰다. 고형 {4-[4-(3-클로로-벤질아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올을 가하고 현탁액을 0 °C에서 2시간 동안, 그 후 RT에서 17시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과시키고, 톨루엔으로 세척하고 물 (3 ml)로 현탁시켰다. 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액 (3 ml)으로 처리하고 10 분 동안 교반하였다. 결정을 여과 수거하고 물, 소량의 에탄올 및 에테르로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다; m.p. ~300 °C (분해); R_f (디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) = 0.61; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 383].

실시예 84 내지 107j:

실시예 83에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC t _R [분]
84	(3-클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	219-222	393	-	7.46
85	(3-클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	234-235	432	0.44 ^a	7.95
86	(3-클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	253-254.5	434	-	7.55
87	(3-클로로-벤질)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	231-233	420	0.35 ^a	7.86

88	(3-클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	222-225	418	0.32 ^a	7.77
89	(3-클로로-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	235-237	447	0.34 ^a	6.99
90	(2-클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	256-258	392	0.30 ^a	7.65
91	(2-클로로-벤질)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	255-256	461	0.23 ^a	7.37
92	(2-클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	262-264	432	0.54 ^a	7.77
93	(2-클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	276-279	434	0.42	7.39
94	(2-클로로-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	267-269	447	0.37 ^a	6.80
95	(2-클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	264-265	418	0.33 ^a	7.59
96	(2-클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	257-258	420	0.42 ^a	7.69

97	(2,5-디클로로-벤질)-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	249-251	495	0.30 ^a	7.44
98	(2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	254-257	426	0.30 ^a	7.91
99	(2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	272-274	468	0.42 ^b	7.97
100	(2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	258-260	466	-	8.44
101	(2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	255-257	454	0.50 ^c	8.26
102	(2,5-디클로로-벤질)-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	244-246	481	0.37 ^c	7.43
103	(2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	266-268	452	0.48 ^a	8.20
104	[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-[3-메톡시-벤질]-아민	227-229	388	0.40 ^d	6.91

105	[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메톡시-벤질)-아민	230-232	416	0.57 ^d	7.36
106	(3-메톡시-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	220-222	414	0.50 ^d	7.29
107	(3-메톡시-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	227-229	428	0.30 ^e	7.48
107a	(3-메톡시-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	263-265	430	0.42 ^f	7.02
107b	(3-메톡시-벤질)-[6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	225-227	443	0.12 ^f	6.43
107c	[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메톡시-벤질)-아민	231-233	457	0.45 ^f	6.66
107d	(3-메틸-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	246-248	412	0.46 ^f	7.88
107e	(3-메틸-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	259-261	414	0.37 ^f	7.74
107f	[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메틸-벤질)-아민	230-232	372	0.58 ^d	7.23

107g	[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메틸-벤질)-아민	241-243	400	0.6 ^d	7.71
107h	(3-메틸-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	241-243	398	0.5 ^d	7.63
107i	(3-메틸-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	244-246	427	0.5 ^d	6.87
107j	{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메틸-벤질)-아민	250-252	441	0.4 ^d	6.9

^a 디클로로메탄/에탄올 /진한 암모니아 90:10:1

^b 디클로로메탄/에탄올 /진한 암모니아 92:8:1

^c 디클로로메탄/에탄올 /진한 암모니아 93:7:1

^d 디클로로메탄/에탄올 /진한 암모니아 90:10:1

^e 디클로로메탄/메탄올 80:20

^f 디클로로메탄/메탄올 80:20

실시예 108:

벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민

15 ml 에탄올 중 벤조[1,3]디옥솔-5-일-[6-(클로로메틸-페닐)-7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 200 mg (0.53 mmol), 1-메틸-피페라진 0.59 ml (5.3 mmol) 및 NaI 미량의 혼합물을 질소 환경 하에 65 °C에서 4 시간 동안, 80 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 오렌지색 용액을 진공 하에 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트 및 NaHCO₃-용액으로 용해시켰다. 수성 층을 분리 제거하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고 부분 농축시켰다. 그 후, 결정화된 표제 화합물을 여과 분리할 수 있었다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 443; HPLC (실시예 67 내지 78 조건 참조) t_R = 7.1 분.

단계 108.1: [4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-페닐]-메탄올

질소 환경 하에 10 °C에서 건조 THF 450 ml 중 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 현탁액 30.0 g (100 mmol)에 수소화 디이소부틸-알루미늄 (THF 중 1 M) 500 ml를 적가하였다. 생성된 투명한 용액을 1 시간 동안 교반하고 그 후 건조 THF 2.1 l로 희석시켰다. 그 후 에틸 아세테이트 98 ml를 가하고, 15분 후에 물 45 ml, 1 시간 후에 4 N 수소화나트륨 22.5 ml를 가하였다. 1 시간 교반한 후, Na₂SO₄ 200 g을 가하고 1 시간 더 교반을 계속하였다. 혼합물을 셀라이트 (Celite) (스위스 부크스의 플루카)를 통해 여과시키고, 잔사를 THF로 세척하고 폐기하였다. 여액을 부피 0.1 l로 농축시키고, 디클로로메탄 0.3 l를 가하고 여과시켜 표제 화합물을 수득하였다; (C₁₃H₁₀ClN₃O의 분석: 계산치 C 60.13 %, H 3.88 %, N 16.18 %, Cl 13.65 %; 실측치 C 60.23 %, H 4.03%, N 16.51 %, Cl 13.28 %).

단계 108.2: {4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

30 ml n-부탄올 중의 [4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-페닐]-메탄올 1.5 g (5.8 mmol) 및 3,4-메틸렌디옥시-아닐린 1.58 g (11.5 mmol)의 혼합물을 질소 환경 하에 16 시간 동안 115 °C에서 교반하였다. 주변 온도에서 냉각시킨 후, 표제 화합물을 여과 분리하고 n-부탄올로 세척할 수 있었다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 361; HPLC (실시예 67 내지 78 조건 참조) t_R = 8.7 분.

단계 108.3: 벤조[1,3]디옥솔-5-일-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

질소 환경 하에 디옥산/아세트니트릴 1:1 56 ml 중 {4-[4-벤조[1,3]디옥솔-5-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 1.83 g의 현탁액에 티오클로라이드 3.1 ml를 가하였다. 16 시간 교반 후에, 현탁액을 에틸 아세트 및 NaHCO₃ 용액으로 희석시켰다. 수성 층을 분리 제거하고 에틸아세트로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, mgSO₄로 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 제조하였다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 379; HPLC (실시에 67 내지 78 조건 참조) t_R = 11.4 분.

실시에 108a 내지 114:

실시에 108에 기재된 것과 유사한 과정을 사용하여 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시에 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC ^a t _R [분]
108a	벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민		457	0.32 ^c	7.3
109	벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민		388	0.08 ^b	7.6
110	벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민		430	0.16 ^b	7.7
111	{6-메톡시-피리딘-3-일}-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민	263-264	417	0.78 ^c	7.2
112	{6-메톡시-피리딘-3-일}-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민	241-242	430	0.07 ^b	6.9
113	{6-메톡시-피리딘-3-일}-{6-[4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민		375	0.49 ^c	7.0
114	{6-메톡시-피리딘-3-일}-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민		444	0.41 ^c	6.8

^a HPLC: 조건은 실시에 67 내지 78을 참조.

^b 디클로로메탄/메탄올/진한 암모니아 90:10:1

^c THF/메탄올/진한 암모니아 90:10:1

실시에 115: 5-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온

질소 환경 하에 앰플 중의 {6-메톡시-피리딘-3-일}-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 84 mg (0.20 mmol) 및 클로로포름 10 ml에 Me₃Sil 0.1 ml (0.73 mmol)을 가하였다. 6 시간 동안 70 °C에서

교반 한 후, 희석된 NaHCO₃ 용액 및 EtOAc을 RT에서 상기 현탁액에 가하였다. 교반하고, 여과시키고, 물로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다; TLC (THF/메탄올/진한 암모니아 90:10:1) R_f = 0.23; MS-ES⁺:(M+H)⁺ = 403; HPLC (실시예 67 내지 78 조건 참조) t_R = 4.7 분.

실시예 116 내지 118

실시예 115에 기재된 것과 같은 유사한 과정을 사용하여 (결과적으로 SiO₂ 상의 크로마토그래피 또는 역상 중간압 액상 크로마토그래피로 정제한 후: 뉴클레오실 C₁₈, CH₃CN/H₂O + TFA) 하기 실시예 화합물을 합성하였다.

실시예 번호	명칭	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	TLC R _f	HPLC ^a t _R [분]
116	5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	361	0.09 ^d	9.2 ^b
117	5-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	416		9.0 ^c
118	5-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	430		9.1 ^c

^aHPLC: 용매계: a): 아세토니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA.
^b구배: 13 분 동안 b) 중 20 % → 100 % a) + 5 분 동안 100 % a).
^c구배: 9 분 동안 b) 중 5 % → 40 % a) + 7 분 동안 40 % a).
^dTHF/메탄올/진한 암모니아 90:10:1

실시예 119:

(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민

(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-(6-[4-클로로메틸-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민 (400 mg, 1.05 mmol), N-에틸-피페라진 1.34 ml 및 NaI 미량을 2.5시간 동안 30 ml 비등 에탄올 중에서 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔사를 EtOAc 및 NaHCO₃-용액 중에 재용해시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 재추출하고 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 부분 농축시켰다. 표제 화합물을 결정화하고 여과시킬 수 있었다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 458; C, H 및 N의 원소 분석 결과 계산치의 0.5 % 내임.

단계 119.1: 4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

3.5 ml (25 mmol) Et₃N 및 100 ml n-부탄올 중의 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 5.0 g (16.6 mmol) 및 6-메톡시-피리딘-3-일메틸아민 (CAS: 262295-96-5; NH₃를 함유하는 메탄올 중 라니-니켈의 존재 하에 수소첨가반응에 의해 6-메톡시-니코틴-니트릴로부터 제조) 2.52 g (18 mmol)의 혼합물을 8 시간 동안 140 °C로 가열하였다. 그 후 추가의 6-메톡시-피리딘-3-일메틸아민 0.69 g 및 Et₃N 1.2 ml를 가하였다. 가열을 6 시간 동안 계속하였고 고온의 현탁액을 여과시키고 잔사를 n-부탄올 및 헥산으로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다; m.p. 305 °C; C, H 및 N의 원소 분석 결과 계산치의 0.5 % 내임).

단계 119.2: {4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]페닐}-메탄올

THF 200 ml 중 4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 5.0 g (12 mmol)을 -10 °C로 냉각시켰다. 그 후에 THF 중 1N 수소화 디-이소부틸-알루미늄의 용액 80 ml를 적가하였

다. 3 시간 동안 RT에서 교반한 후에 THF 20 ml 및 EtOAc 100 ml를 가한 후, 물 중 10 % NH₄Cl 용액 10 ml를 가하였다. 30 분 동안 격렬히 교반한 후에, Na₂SO₄ 20 g을 가하고, 그 후 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시키고, 메탄올 중에서 교반하고 여과시켜 표제 화합물을 제조하였다; MS-ES⁺: (M+ H)⁺ = 362.

단계 119.3:

(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

아세트니트릴 40 ml 중 {4-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일메틸아미노)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 3.28 g, 디옥산 40 ml 및 SOCl₂ 4 ml의 현탁액을 1 시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 NaHCO₃-용액 중에 용해시키고 수성 층을 분리 제거 하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 NaHCO₃-용액, 물 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 부분 농축시켰다. 결정화된 표제 화합물을 여과 분리할 수 있었다; C, H 및 N의 원소 분석 결과 산치의 0.4 % 내임.

실시에 120 내지 125

유사하게 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시에 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R [분]	원소 분석 ^b
120	(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)- {6-[4-(모르폴린-4-일메틸)- 페닐]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일}-아민		431	7.2	CHN
121	(6-메톡시-피리딘-3-일메틸)- {6-[4-(디메틸아미노-메틸)- 페닐]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일}-아민		389	7.1	CHN
122	(2-메톡시-피리딘-4-일메틸)- {6-[4-(4-에틸-피페라진-1- 일메틸)-페닐]-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일}-아민 ^c	210-212	458	6.6	
123	(2-메톡시-피리딘-4-일메틸)- {6-[4-(모르폴린-4-일메틸)- 페닐]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일}-아민 ^c		431	7.0	
124	(2-메톡시-피리딘-4-일메틸)- {6-[4-(디메틸아미노-메틸)- 페닐]-7H-피롤로[2,3-d] 피리미딘-4-일}-아민 ^c	210-211	389	6.8	CHN
125	(2-메톡시-피리딘-4-일메틸)- {6-[4-(4-에틸-피페라진-1- 일메틸)-페닐]-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-4-일}-아민 ^c	211-212	444	6.3	CHN

^a HPLC: 용매계: a): 아세트니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA; 구배: 13 분 동안 b) 중 20 % → 100 % a) + 5 분 동안 100 % a).

^b 실염치는 계산치의 0.4 % 내의 값임.

^c 문헌 [J. Med. Chem. 36 (1993), 2362]의 제법에 따른 2-메톡시-피리딘-4-일메틸아민을 사용함.

실시에 126-132

실시에 115와 유사하게 상기 화합물의 메틸에테르의 분해물을 수득하였다.

실시예 번호	명칭	m.p. [°C]	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R [분]	원소 분석 ^d
126	5-((6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온		444	9.4 ^b	
127	5-((6-[4-(4-디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온		375	9.6 ^b	CHN
128	5-((6-[4-(4-모르폴린-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온		417	9.7 ^b	CHN
129	4-((6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온	291-292	444	9.4 ^b	
130	4-((6-[4-(4-모르폴린-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온		417	5.7 ^c	CHN
131	4-((6-[4-(4-디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온	330-332	375	5.6 ^c	CHN
132	4-((6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온			5.0 ^c	CHN

^a HPLC : 용매계: a) : 아세트니트릴 + 0.05 % TFA; b) : 물 + 0.05 % TFA.
^b 구배: 9 분 동안 b) 중 5 % → 40 % a) . + 7 분 동안 40 % a) .
^c 구배: 13 분 동안 b) 중 20 % → 100 % a) + 5 분 동안 100 % a) .
^d 실험치는 계산치의 0.4 % 내의 값임.

실시예 133: (2-메톡시-피리딘-4-일)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

(2-메톡시-피리딘-4-일)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 330 mg (0.90 mmol), 모르폴린 0.81 ml 및 NaI 미량을 2 시간 동안 20 ml 비등 에탄올 중에서 교반하였다. 투명한 용액이 형성되었고 이를 RT로 냉각시켜 표제 화합물을 결정화 및 여과시킬 수 있었다; TLC (CH₂Cl₂/메탄올 9:1) R_f = 0.33; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 417.

단계 133.1:

{4-[4-(2-메톡시-피리딘-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

질소 환경 하에 탈기된 DMF 90 ml 중의 [4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-메탄올 (단계 108.3 참조) 4.16 g (16 mmol) 및 2-메톡시-피리딘-4-일아민 (문헌 [Rec. Trav. Chim. (1955) 74, 1160] 참조; 메탄올/THF 중 라니-니켈의 존재 하에 수소첨가반응에 의해 2-메톡시-4-니트로-피리딘-1-옥시드로부터 제조) 1.99 g (16 mmol)에, (R(+)-BINAP [R(+)-2,2'-비스-(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈린]; 1.6 mmol] 996 mg, Pd₂(dba)₃·CHCl₃ [트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) 클로로포름 착체 414 mg; 0.40 mmol] 및 소듐-tert-부틸레이트 3.08 g (32 mmol)을 차례로

가하였다. 적색 용액을 70 °C에서 밤새 교반한 후 EtOAc 0.5 l 및 완충액 (H₂O 1 l 중 NaH₂PO₄·2H₂O 7.8 g, Na₂HPO₄·2H₂O 5 g) 혼합물에 부었다. 1 시간 동안 교반한 후, 표제 화합물을 여과 분리하고 물 및 EtOAc로 세척하였다; HPLC (실시에 67 내지 78 조건 참조) t_R = 8.2 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 348).

단계 133.2:

(2-메톡시-피리딘-4-일)-[6-(4-클로로메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민

0 °C에서 아세트니트릴 18 ml 중 {4-[4-(2-메톡시-피리딘-4-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올 1.23 g (3.5 mmol), 디옥산 18 ml 및 SOCl₂ 1.5 ml의 현탁액을 제조하고 4.5시간 동안 RT에서 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 0.2 l 및 포화 NaHCO₃-용액 0.1 l로 희석시키고, 교반하고 표제 화합물을 여과시켰다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 366. 여액을 추출하여 더 많은 생성물을 수득하였다.

실시에 134 내지 140

실시에 133과 유사하게 반응하는 메톡시 피리딘을 제조한 후, 실시에 115에 기재된 바와 같이 반응하는 피리돈으로 탈메틸화시킴으로서 하기 실시에 화합물을 제조하였다.

실시에 번호	명칭	MS-ES ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R [분]	원소 분석 ^b	TLC R _f
134	4-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	403	7.3		0.24 ^c
135	(2-메톡시-피리딘-4-일)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민	430	7.2		0.35 ^c
136	4-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	416	7.0		0.08 ^c
137	(2-메톡시-피리딘-4-일)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민	444	7.7		0.48 ^d
138	4-[6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	430	7.2		0.10 ^c
139	[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-{2-메톡시-피리딘-4-일}-아민	375	7.2	CHN	0.47 ^d
140	4-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온	361	7.2		0.08 ^c

^a HPLC: 용매계: a): 아세트니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA.

구배: 13 분 동안 b) 중 20 % → 100 % a) + 5 분 동안 100 % a).

^b 실험치는 계산치의 0.4 % 내의 값임.

^c CH₂Cl₂/MeOH/진한 NH₃ 80:20:1

^d THF/MeOH/진한 NH₃ 90:10:0.3

실시예 141: 6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘

수소화 다이소부틸-알루미늄 (THF 중 1 M) 1.56 ml를 -15 °C에서 질소 환경 하에 THF 13 ml 중 (4-에틸-피페라진-1-일메틸)-{4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄온 130 mg (0.26 mmol) 용액에 가하였다. 3 시간 후, EtOAc 4 ml를 용액에 가하고, 다음에 물 중 NH₄Cl의 포화 용액 0.2 ml를 가하였다. 고형 Na₂SO₄를 가한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과시켰다. 여액을 SiO₂ 3 g과 함께 농축시켰다. 생성된 분말을 크로마토그래피 컬럼 (SiO₂) 상부에 놓은 후 EtOAc/메탄올 4:1로, 최종적으로 EtOAc/메탄올/NEt₃ 80:20:1로 용리하여, 표제 화합물을 수득하였다; HPLC (실시예 67 내지 78 조건 참조) t_R = 10.5 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 485.

단계 141.1: 4-[4-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

2-부탄온 25 ml 중 4-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)-벤조산 에틸 에스테르 (WO 97/02266) 3.0 g, K₂CO₃ 2.4 g (17 mmol), 브롬화 테트라부틸암모늄 0.32 g 및 4-메톡시-벤질클로라이드 2.0 ml (15 mmol)의 현탁액을 18 시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 그 후 현탁액을 여과시키고, 잔사를 2-부탄온으로 세척하고 폐기하였다. 여액을 EtOAc 및 물로 희석하고, 수성 층을 분리 제거하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 SiO₂ 13 g을 가한 후에 농축시켰다. 생성된 분말을 크로마토그래피 컬럼 (SiO₂) 상부에 놓은 후, 헥산/EtOAc 2:1로 용리하였다. 4-[4-클로로-7-(4-메톡시-벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 [TLC (헥산/EtOAc 2:1) R_f = 0.40; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422]를 먼저 용리한 후, 표제 화합물을 용리하였다; TLC (헥산/EtOAc 2:1) R_f = 0.23; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 422.

단계 141.2:

4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

DMF 90 ml 중 4-[4-클로로-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 3.96 g (9.4 mmol), 4-플루오로-5-히드록시-2-메틸-1H-인돌 (WO 00/47212; 실시예 237 제법 참조) 2.14 g (13 mmol) 및 K₂CO₃ 2.44 g (17.7 mmol)의 혼합물을 9시간 동안 95 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc 및 물 중에 용해시키고, 수성 층을 분리 제거하고 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산 1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다; TLC (EtOAc/헥산 1:1) R_f = 0.24; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 551.

단계 141.3: 4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르

Pd/C (10 %; "엡겔하드 5125") 0.2 g의 존재 하에 THF 150 ml 중 4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-1-(4-메톡시-벤질)-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 0.50 g (0.91 mmol) 및 1,3-디메틸-2-이미다졸리디온 15 ml를 수소첨가반응 시키고, 여과 및 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. THF/물 중에서 교반하고, 여과시키고 물로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 431; C, H 및 N의 원소 분석 결과 계산치의 0.4% 내임.

단계 141.4: 4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 리튬 염

디옥산 240 ml 중 4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 에틸 에스테르 2.87 g, LiOH·H₂O 520 mg (12 mmol) 및 물 5 ml를 24시간 동안 120 °C에서 교반하였다. 고형물을 우선 용해시키고, 새로운 침전물이 형성되게 하였다. RT에서 여과시키고 디옥산 및 디에틸에테르로 세척하여 표제 화합물을 수득하였다; HPLC (실시에 67 내지 78 조건 참조) t_R = 13.5 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 403.

단계 141.5: (4-에틸-피페라진-1-일)-{4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-메탄올

질소 환경 하에 DMF 5 ml 중 4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로 [2,3-d]피리미딘-6-일]-벤조산 리튬 염 340 mg (0.83 mmol)에, 에틸피페라진 0.38 ml (3 mmol) 및 디에틸-시아노스포네이트 0.31 ml (95 %; 2 mmol)을 0°C에서 가하였다. 60분 후, 현탁액을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO₃-용액, 물 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc로 2회 재추출하고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 SiO₂를 가한 후에 농축시켰다. 생성된 분말을 크로마토 그래피 컬럼 (SiO₂) 상부에 놓고 표제 화합물을 EtOAc/메탄올/진한 NH₃ 80:20:1로 용리하였다; HPLC (실시에 67 내지 78 조건 참조) t_R = 10.4 분; MS-ES⁺: (M+H)⁺ = 499.

실시에 142 내지 144

실시에 141과 유사하게 하기 실시에 화합물을 합성하였다:

실시에 번호	명칭	MS-MS ⁺ : (M+H) ⁺	HPLC ^a t _R [분]	원소 분석 ^b	m.p. [°C]	TLC R _f
142	6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	471	12.8	CHNF		
143	4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘	458	10.7		280-282	0.19 ^c
144	{4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-디메틸-아민	416	10.7			0.21 ^d

^a HPLC: 용매계: a): 아세토니트릴 + 0.05 % TFA; b): 물 + 0.05 % TFA. 구배: 13 분 동안 b) 중 20 % → 100 % a) + 5 분 동안 100 % a).

^b 실험치는 계산치의 0.4 % 내의 값임.

^c EtOAc/MeOH 19:1

^d EtOAc/MeOH/NEt₃ 80:20:1

실시에 145: 건식-충전 캡슐

각각 활성 성분으로서 상기 실시에의 화학식 I의 화합물 중 하나를 0.25 g 포함하는 5000개의 캡슐을 하기와 같이 제조하였다:

조성물

활성 성분 1250 g

활석 180 g

밀 전분 120 g

스테아르산 마그네슘 80 g

락토오스 20 g

제조 방법 : 상기 물질을 미분쇄하고 0.6 mm 메쉬 크기의 체로 통과시켰다. 캡슐 충전 기계에 사용하여 혼합물의 0.33 g 부분을 젤라틴 캡슐 중으로 혼입시켰다.

실시에 146: 연성 캡슐

각각 활성 성분으로서 상기 실시예의 화학식 I의 화합물 중 하나를 0.05 g 포함하는 5000개의 연성 캡슐을 하기와 같이 제조하였다.

조성물

활성 성분 250 g

PEG 400 1 리터

트윈 (Tween) 80 1 리터

제조 방법 : 활성 성분을 미분쇄하고 PEG 400 (M_r 이 대략 380 내지 대략 420인 폴리에틸렌 글리콜 (스위스의 플루카)) 및 트윈 (등록상표) 80 (폴리에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 미국, 아틀라스 켐. (Atlas Chem.) Ind. Inc. 스위스의 플루카 제조) 중에 현탁시키고 습윤 미분쇄기에서 대략 1 내지 3 μm 의 입자 크기로 연마하였다. 그 후 캡슐 충전 기계를 사용하여 혼합물의 0.43 g 부분을 연성 젤라틴 캡슐 중으로 혼입시켰다.

실시에 147: EGF-R (HER-1), ErbB-2 (HER-2) 및 VEGF 수용체 (KDR)의 티로신 키나제 활성의 억제

상기에 기재된 바와 같이 억제 테스트를 수행하였다. 일부 화학식 I의 화합물의 IC_{50} 값을 하기에 나타내었다.

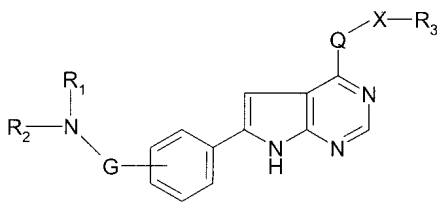
화합물의 실시에 번호	HER-1 IC ₅₀ [μM]	HER-2 IC ₅₀ [μM]	KDR IC ₅₀ [μM]
3	0.0031	0.008	0.0107
4	0.0031	0.0072	0.0093
5	0.0031	0.0067	0.006
6	0.007	0.005	0.0127
7	0.004	0.011	0.058
8a	0.0024	0.0094	0.017
10	0.004	0.009	0.0293
11	0.0043	0.005	0.0497
12	0.0047	0.005	0.1387
13	0.006	0.005	0.088
14	0.0063	0.0085	0.0927
15	0.005	0.0065	0.0493
16a	0.0012	0.016	0.061
18	0.0165	0.0315	0.0245
43	0.005	0.0115	0.0515
48	0.0057	0.0075	0.058
52	0.0157	0.014	0.125
86	0.0055	0.016	0.105
94	0.0018	0.016	0.042
107f	0.0025	0.045	0.019
116	0.039	0.0155	0.0155

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



식 중,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 히드록시에틸, 피페리딘-1-일메틸카르보닐, 피롤리딘-1-일메틸카르보닐, 모르폴린-4-일메틸카르보닐, 4-메틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, N,N-디메틸아미노-메틸카르보닐, 4-에틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, 피페리딘-1-일에틸카르보닐, N,N-디에틸아미노-에틸카르보닐, N,N-디메틸아미노-프로필카르보닐, 2-피리딜카르보닐, 테트라히드로-피란-4-일, 모르폴린-4-일-에틸, N,N-디에틸아미노-에틸, tert-부틸이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4-에틸-피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 3,5-디메틸-피페라진-1-일을 형성하고;

R₃은 3-클로로-4-플루오로-페닐, 페닐, 4-벤질옥시-페닐, 3-히드록시-4-메틸-페닐, 3-히드록시-4-메톡시-페닐, 4-클로로-페닐, 3-클로로-페닐, 2-클로로-페닐, 2,5-디클로로-페닐, 3-메톡시-페닐, 벤조[1,3]디옥솔-5-일, 6-메톡시-피리딘-3-일, 2-메톡시-피리딘-4-일, 피리딘-2(1H)-온-5-일, 피리딘-2(1H)-온-4-일, 3-메톡시-페닐, 3-메틸-페닐, 피리딘-2(1H)-온-4-일, 4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시로부터 선택되고;

G는 -CH₂-이고;

Q는 -NH- 또는 -O-이되, 단 G가 -C(=O)-인 경우 Q는 -O-이며;

X는 존재하지 않거나 또는 -CH(CH₃)-, -CH₂-이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합된다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 모르폴린-4-일메틸카르보닐, 4-메틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, 테트라히드로-피란-4-일, 모르폴린-4-일-에틸이거나; 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4-에틸-피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일을 형성하고;

R₃은 3-클로로-4-플루오로-페닐, 페닐, 4-벤질옥시-페닐, 3-클로로-페닐, 2-클로로-페닐, 피리딘-2(1H)-온-5-일, 3-메틸-페닐로부터 선택되고;

G는 -CH₂-이고;

Q는 -NH-이고;

X는 존재하지 않거나 또는 -CH(CH₃)-, -CH₂-이되, 단 X가 존재하지 않는 경우 R₃은 고리 탄소 원자를 통해 결합되는 것인, 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,

R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4-에틸-피페라진-1-일을 형성하고;

R₃은 페닐이며;

G는 -CH₂-이고;

Q는 -NH-이며;

X는 -CH(CH₃)-인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

제1항에 있어서,

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(6-{4-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-(6-{4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민 ;

N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-N',N'-디에틸에탄-1,2-디아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[4-(이소프로필아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(6-{4-[(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

((R)-1-페닐-에틸)-(6-{4-[(테트라히드로-피란-4-일아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;

N,N-디에틸-N'-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-에탄-1,2-디아민;

{6-[4-(tert-부틸아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

{6-[4-(이소프로필아미노)-메틸]-페닐}-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

[6-(4-에틸아미노메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

[6-(4-메틸아미노메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

(3-메톡시-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(3-메톡시-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(3-메톡시-벤질)-아민;

(3-메틸-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(3-메틸-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

[6-(4-디메틸아미노메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(3-메틸-벤질)-아민;

[6-(4-디에틸아미노메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(3-메틸-벤질)-아민;

(3-메틸-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(3-메틸-벤질)-(6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-(3-메틸-벤질)-아민;
 벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 5-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-1H-피리딘-2-온;
 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-(6-[4-(모르폴린-4-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일메틸)-(6-[4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-(6-[4-(모르폴린-4-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-(6-[4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일메틸)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 5-((6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 5-((6-[(4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 5-((6-[4-(4-모르폴린-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 4-((6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 4-((6-[4-(4-모르폴린-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 4-((6-[(4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 4-((6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노)-메틸)-1H-피리딘-2-온;
 (2-메톡시-피리딘-4-일)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일)-(6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일)-(6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-아민; 및
 4-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-1H-피리딘-2-온
 으로 구성된 군에서 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 8.

제1항에 있어서,

(4-메틸-피페라진-1-일)-(4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐)-메탄온;

{4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메탄온; 및

4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-N,N-디메틸-벤즈아미드

로 구성된 군에서 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 9.

제1항에 있어서,

6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘;

4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘; 및

{4-[4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-디메틸아민

으로 구성된 군에서 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 10.

제1항에 있어서,

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

(3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[4-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;

- {6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- ((R)-1-페닐-에틸)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- [6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- ((R)-1-페닐-에틸)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- [6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- {6-[4-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (4-벤질옥시-페닐)-{6-[4-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- [6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- [6-(3-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- {6-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- ((R)-1-페닐-에틸)-[6-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- {6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- ((R)-1-페닐-에틸)-[6-(3-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- [6-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- {6-[3-(3,5-디메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-((R)-1-페닐-에틸)-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[3-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-{6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;

- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-4-플루오로-페닐)-[6-(3-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;
- N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피롤리딘-1-일-아세트아미드;
- 2-모르폴린-4-일-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- 2-디메틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- 2-(4-에틸-피페라진-1-일)-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-에틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-모르폴린-4-일-아세트아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;
- N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드;
- N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-아세트아미드;
- N-{4-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;
- N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-피페리딘-1-일-프로피온아미드;
- 3-디에틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-프로피온아미드;
- 4-디메틸아미노-N-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-부티르아미드;
- 피리딘-2-카르복실산 4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-디에틸아미노-프로피온아미드;
- 피리딘-2-카르복실산 4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질아미드;

- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-4-디메틸아미노-부티르아미드;
- N-{4-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-3-피페리딘-1-일-프로피온아미드;
- 2-디메틸아미노-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-N-{3-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아세트아미드;
- N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-디메틸아미노-아세트아미드;
- N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-(4-메틸피페라진-1-일)-아세트아미드;
- N-{3-[4-(3-클로로-4-플루오로-페닐아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드;
- 2-메틸-5-{6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-페놀;
- 5-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메틸-페놀;
- 2-메톡시-5-{6-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-페놀;
- 5-[6-(3-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메톡시-페놀;
- 5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메틸-페놀;
- 2-메틸-5-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-페놀;
- 5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-2-메톡시-페놀;
- 2-메톡시-5-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-페놀;
- 2-메톡시-5-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-페놀;
- [(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- [(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- [(R)-1-(4-클로로-페닐)-에틸]-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-페닐)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 히드로클로라이드;
- (3-클로로-페닐)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민 디히드로클로라이드;
- (3-클로로-페닐)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민 히드로클로라이드;
- 2-((2-히드록시-에틸)-{4-[4-((R)-1-페닐-에틸아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일]-벤질}-아미노)-에탄올;

- (3-클로로-벤질)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (3-클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-벤질)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-클로로-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (2-클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2-클로로-벤질)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (2-클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2-클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2-클로로-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (2-클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2-클로로-벤질)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-{6-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- (2,5-디클로로-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- [6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메톡시-벤질)-아민;
- [6-(4-디에틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-(3-메톡시-벤질)-아민;
- (3-메톡시-벤질)-[6-(4-피롤리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- (3-메톡시-벤질)-[6-(4-피페리딘-1-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
- 벤조[1,3]디옥솔-5-일-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
- 벤조[1,3]디옥솔-5-일-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;

벤조[1,3]디옥솔-5-일-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일)-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일)-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
 (6-메톡시-피리딘-3-일)-{6-[4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
 (2-메톡시-피리딘-4-일)-{6-[4-(디메틸아미노-메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-아민;
 5-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온;
 5-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온;
 5-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-1H-피리딘-2-온;
 4-[6-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온;
 4-[6-(4-디메틸아미노메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노]-1H-피리딘-2-온; 및
 4-{6-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일아미노}-1H-피리딘-2-온;
 으로 구성된 군에서 선택된 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제1항 내지 제3항 및 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 신생물성 질병의 치료 또는 예방적 처치에 반응하는 질병 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

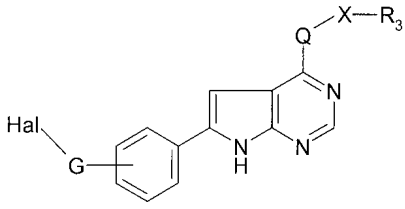
삭제

청구항 15.

하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는,

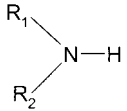
R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 히드록시에틸, 테트라히드로-피란-4-일, 모르폴린-4-일-에틸, N,N-디에틸아미노-에틸, tert-부틸이거나; 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 4-에틸-피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 4-메틸-피페라진-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 3,5-디메틸-피페라진-1-일을 형성하고; G가 -CH₂-이고; R₃, Q 및 X는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같은 의미를 갖는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 II>



식 중, Hal은 할로젠이고, G는 -CH₂-이며, R₃, Q 및 X는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

<화학식 III>



식 중, R₁ 및 R₂는 상기 정의한 바와 같다.

청구항 16.

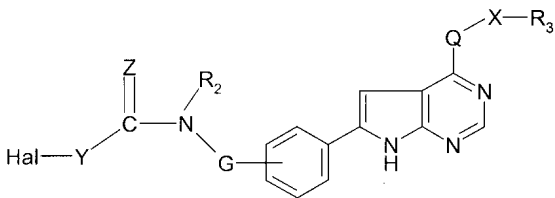
(a) 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R₄-H (여기서, R₄는 피페리딘-1-일메틸카르보닐, 피롤리딘-1-일메틸카르보닐, 모르폴린-4-일메틸카르보닐, 4-메틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, N,N-디메틸아미노-메틸카르보닐, 4-에틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, 피페리딘-1-일에틸카르보닐, N,N-디에틸아미노-에틸카르보닐, N,N-디메틸아미노-프로필카르보닐, 2-피리딜카르보닐임)의 화합물과 반응시키거나, 또는

(b) 하기 화학식 V의 화합물을 하기 화학식 VI의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하며,

단계 (a) 또는 (b)에 의해 생성된 화학식 I의 화합물은 Z가 황인 각각의 화합물로 전환될 수 있는,

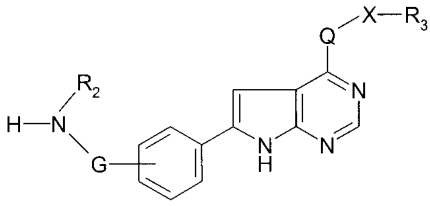
R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 피페리딘-1-일메틸카르보닐, 피롤리딘-1일메틸카르보닐, 모르폴린-4일메틸카르보닐, 4-메틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, N,N-디메틸아미노-메틸카르보닐, 4-에틸-피페라진-1-일메틸카르보닐, 피페리딘-1-일메틸카르보닐, N,N-디에틸아미노카르보닐, N,N-디메틸아미노-프로필카르보닐, 2-피리딜카르보닐이고; G가 -CH₂-이고; R₃, Q 및 X는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같은 의미를 갖는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

<화학식 IV>



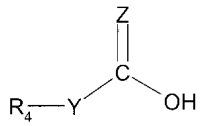
식 중, Hal은 할로젠이고, G는 -CH₂-이며, Z는 산소이고, 나머지 치환체는 상기 정의한 바와 같다.

<화학식 V>



식 중, G는 $-CH_2-$ 이고, 나머지 치환체는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같다.

<화학식 VI>



식 중, R_4 는 상기 정의한 바와 같고, Y는 제1항에 따른 화학식 I의 화합물에 대해 정의한 바와 같고, Z는 산소이다.