

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년10월30일 10-0639772 2006년10월23일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7010562	(65) 공개번호	10-2004-0018254
(22) 출원일자	2003년08월11일	(43) 공개일자	2004년03월02일
번역문 제출일자	2003년08월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/001106	(87) 국제공개번호	WO 2002/64594
국제출원일자	2002년02월04일	국제공개일자	2002년08월22일

(30) 우선권주장	60/268,375	2001년02월12일	미국(US)
	60/334,654	2001년11월30일	미국(US)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 첸지안제프리
 미국캘리포니아주95051산타클라라제네바드라이브3323

 던제임스패트릭
 미국캘리포니아주94022로스알토스포틀라코트270

 골드스타인데이빗마이클
 미국캘리포니아주95138산호세록스버지코트5283

 스탈크리스토프마르틴
 독일79104프라이부르크레르헨슈트라쎄28

(74) 대리인 김창세

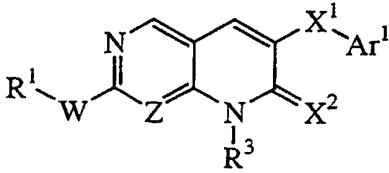
심사관 : 김경미

(54) 6-치환된 피리도-피리미딘

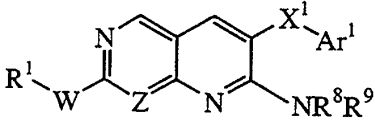
요약

본 발명은 하기 화학식 I 및 II의 화합물, 이의 제조 방법, 중간체, 및 p38 매개 장애의 치료를 위한 용도를 제공한다:

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

R¹, R³, W, Z, X¹, X², Ar¹, R⁸ 및 R⁹는 명세서중에서 정의된 바와 같다.

명세서

기술분야

본 발명은 피리도피리미딘 및 그의 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 2,6-이치환된 7-옥소-피리도[2,3-d]피리미딘, 이들의 제조방법, 이들을 포함하는 약학 제제 및 이들의 사용방법을 제공한다.

배경기술

미토겐-활성화 단백질 키나제(MAP)는 이중 인산화에 의해 이들의 기질을 활성화시키는 프롤린-관련 세린/트레오닌 키나제의 부류이다. 키나제는 영양물 및 삼투압 스트레스, UV광, 성장 인자, 내독소 및 염증성 사이토카인을 비롯한 다양한 신호에 의해 활성화된다. MAP 키나제의 한가지 부류는 다양한 이소폼(isoform)(예: p38α, p38β, p38γ 및 p38δ)을 포함하는 p38 키나제 군이다. p38 키나제는 전사 인자 및 기타 키나제를 인산화 및 활성화시키는데 관여하고 물리적 및 화학적 스트레스, 프로-염증성 사이토카인 및 박테리아성 리포폴리사카리드에 의해 활성화된다.

보다 중요하게는, p38 인산화의 생성물은 TNF 및 IL-1를 비롯한 염증성 사이토카인 및 사이클로옥시게나제-2의 생성을 매개하는 것으로 보인다. 이러한 사이토카인은 각각 수많은 질환 상태 및 용태에 연루된다. 예를 들어, TNF-α는 활성화 단핵구 및 대식세포에 의해 주로 생성되는 사이토카인이다. 이들의 과도하거나 조절되지 않은 생성은 류마티스성 관절염의 병인론에서 원인유발 역할을 하는 것과 연루된다. 보다 최근에는, TNF 생성의 억제는 염증, 염증성 장 질환, 다발성 경화증 및 천식의 치료에 광범위하게 적용되는 것으로 보인다.

또한, TNF는 바이러스성 감염, 예를 들어 HIV, 인플루엔자 바이러스, 및 허피스 심플렉스 바이러스 타입-1(HSV-1), 허피스 심플렉스 바이러스 타입-2(HSV-2), 사이토메갈로 바이러스(CMV), 바리셀라-조스터 바이러스(varicella-zoster virus, VZV), 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus), 인간 허피스 바이러스-6(HHV-6), 인간 허피스 바이러스-7(HHV-7), 인간 허피스 바이러스-8(HHV-8), 슈도레이비스 및 비기관염 바이러스를 비롯한 허피스 바이러스와 연루된다.

유사하게, IL-1은 활성화 단핵구 및 대식세포에 의해 생성되며, 류마티스성 관절염, 열 및 골 흡수의 감소를 비롯한 많은 병태 생리 반응에 중요한 역할을 한다.

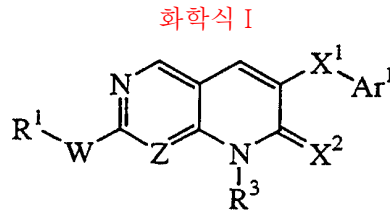
부가적으로, p38의 병발은 뇌졸중, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 골관절염, 폐 손상, 폐혈성 속, 혈관생성, 피부염, 건선 및 아토피성 피부염과 연루된다(문헌[J. Exp. Opin. Ther. Patents, (2000) 10 (1)] 참조).

p38 키나제의 억제에 의한 이러한 사이토카인의 억제는 이러한 다수의 질환 상태를 조절, 감소 및 완화하는 장점을 갖는다.

특정한 6-아릴-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, -7-이민 및 -7-티온이 국제특허 공개공보 제 WO 96/34867 호에서 단백질 티로신 키나제 매개된 세포 증식의 억제자로서 개시된다. 다른 6-아릴-피리도[2,3-d]피리미딘 및 나프티리딘은 국제특허 공개공보 제 WO 96/15128 호에서 티로신 키나제의 억제자로서 개시되어 있다. 6-알킬-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온은 국제특허 공개공보 제 WO 98/33798 호에서 사이클린-의존성 키나제의 억제자로서 개시되어 있다. 특정한 4-아미노-피리도피리미딘은 유럽 특허원 제 EP 0 278 686 A1에서 디하이드로플레이트 리닥타제의 억제자로서 개시되어 있다.

발명의 요약

본 발명의 한가지 실시양태는 하기 화학식 I 및 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR²이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴은 수소 또는 알킬이다), S 또는 CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R²는 수소, 알킬, 아실, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알킬옥시카보닐 또는 -R²¹-R²²(이때, R²¹은 알킬렌 또는 -C(=O)-이고 R²²은 알킬 또는 알콕시이다)이고;

R¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, R¹²-SO₂-헤테로사이클로아미노(이때, R¹²은 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이다), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹(이때, Y¹ 및 Y²는 독립적으로 존재하지 않거나 알킬렌기이고 R¹¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬, 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹ (이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고; R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로-치환된 페닐이다) 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나, R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다)를 형성한다.

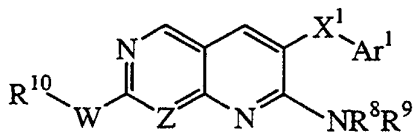
본 발명의 다른 실시양태는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 이들에 대해 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 제제를 제공한다.

화학식 I 및 화학식 II의 화합물 및 전술한 이들의 염은 단백질 키나제의 억제자이고, 생체내에서 p38에 대해 효과적인 활성을 나타낸다. 또한, 이들은 사이클린-의존성 키나제 및 티로신 키나제에 비해 p38 키나제에 대해 놀라운 선택성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 TNF 및 IL-1과 같은 프로-염증성 사이토카인에 의해 매개되는 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 다른 실시양태는 치료 효과량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 이러한 치료가 필요한 환자에게 투여함을 포함하는 p38 매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 다른 실시양태는 전술한 화합물의 제조방법 및 이에 유용한 화학식 I' 및 화학식 II'의 중간체를 제공한다:



화학식 II



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 S, S(O), S(O)₂ 또는 O이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬이다), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나 R¹⁰ 및 W는 함께 이탈기 또는 하이드록시를 형성하고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹ (이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고; R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다), 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때 R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나, R⁸ 및 R⁹는 함께=CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다)를 형성한다.

다른 언급이 없는 한, 본 명세서 및 청구의 범위에서 사용하는 하기 용어는 하기 의미를 갖는다:

"아실"이라는 용어는 라디칼 -C(O)R(이때, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이고, 상기 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 페닐알킬은 전술한 바와 같다)를 의미하거나, 보다 구체적으로는 첨부된 표에 열거되거나 실시예에 기술된 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 포르밀, 아세틸, 사이클로헥실카보닐, 사이클로헥실메틸카보닐, 벤조일, 벤질카보닐 등을 포함하지만 이로서 한정되지는 않는다.

"아실아미노"라는 용어는 라디칼 -NR'C(O)R(이때, R'은 수소 또는 알킬이고, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이고, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 및 페닐알킬은 전술한 바와 같다)을 의미하거나, 보다 구체적으로는 첨부된 표에 열거되거나 실시예에 기술된 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 포르밀아미노, 아세틸아미노, 사이클로헥실카보닐아미노, 사이클로헥실메틸-카보닐아미노, 벤조일아미노, 벤질카보닐아미노 등을 들 수 있지만, 이로서 한정하는 것은 아니다.

"알콕시"라는 용어는 라디칼 -OR(이때, R은 전술한 바와 같은 알킬이다)을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 들 수 있다.

"알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 일가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 일가 탄화수소 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸 등을 들 수 있다.

"알킬렌"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 이가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 포화 이가 탄화수소 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 2,2-디메틸에틸렌, 프로필렌, 2-메틸프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 등을 들 수 있다.

"알킬티오"라는 용어는 라디칼 -SR(이때, R은 전술한 바와 같은 알킬이다)을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오 등을 들 수 있다.

"아릴"이라는 용어는 일가 일환 또는 이환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 여기서 상기 라디칼은 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 하나, 두개 또는 세개의 치환체로 독립적이며 선택적으로 치환되며, 상기 치환체는 바람직하게는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, Y-C(O)-R(이때, Y는 존재하지 않거나 알킬렌 기이고, R은 수소, 알킬, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 헤테로알킬, 헤테로알킬옥시, 헤테로알킬아미노, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬설폰아미노, 헤테로알킬설폰아미노, 설폰아미도, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬로 구성된 군중에서 선택된 것이나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 보다 구체적으로 아릴이라는 용어는 페닐, 클로로페닐, 메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 및 이들의 유도체를 들 수 있지만, 이로서 한정하는 것은 아니다.

"아릴옥시"라는 용어는 라디칼 -OR(이때 R은 전술한 바와 같은 아릴이다)을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 페녹시 등을 들 수 있다.

"아릴옥시카보닐"이라는 용어는 라디칼 R-C(=O)- (이때, R은 아릴옥시이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 페녹시카보닐 등을 들 수 있다.

"사이클로알킬"이라는 용어는 고리 탄소수가 3 내지 7인 포화 일가 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로헥실, 4-메틸-사이클로헥실 등을 들 수 있다.

"사이클로알킬알킬"이라는 용어는 라디칼 -R^aR^b(이때 R^a는 전술한 바와 같은 알킬렌기이고 R^b는 전술한 바와 같은 사이클로알킬기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 사이클로헥실메틸 등을 들 수 있다.

"치환된 사이클로알킬"이라는 용어는 시아노 또는 -Y-C(O)R(이때, Y는 존재하지 않거나 알킬렌기이고, R은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 선택적으로 치환된 페닐이다)로 독립적으로 치환된 것으로 하나, 두개 또는 세개(바람직하게는 하나)의 고리 수소 원자를 갖는 전술한 바와 같은 사이클로알킬이거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"디알킬아미노"라는 용어는 라디칼 -NRR'(이때, R 및 R'은 독립적으로 전술한 바와 같은 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디(1-메틸에틸)아미노, (메틸)(하이드록시메틸)아미노, (사이클로헥실)(메틸)아미노, (사이클로헥실)(에틸)아미노, (사이클로헥실)(프로필)아미노, (사이클로헥실메틸)(메틸)아미노, (사이클로헥실메틸)(에틸)아미노 등을 들 수 있지만 이로서 한정하는 것은 아니다.

"할로"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미하고, 바람직하게는 플루오로 및 클로로를 의미한다.

"할로알킬"이라는 용어는 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로 원자로 치환된 알킬을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 등을 들 수 있다.

"헤테로알킬"이라는 용어는 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 $-\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ (이때 R^b 및 R^c 가 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬인 경우 n 은 0 또는 1이고, 그렇지 않은 경우에는 0이다) 및 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (이때, n 은 0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 것(이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소 원자이다)인 전술한 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하거나(이때, R^a 은 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b 및 R^c 은 독립적으로 서로 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설포닐, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬설포닐 또는 알콕시알킬설포닐이고; n 이 0인 경우, R^d 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고, n 이 1 또는 2인 경우, R^d 는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 또는 디알킬아미노이다), 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸, 2,3-디하이드록시프로필, 1-하이드록시메틸에틸, 3-하이드록시부틸, 2,3-디하이드록시부틸, 2-하이드록시-1-메틸프로필, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필, 2-메틸설포닐에틸, 아미노설포닐메틸, 아미노설포닐에틸, 아미노설포닐프로필, 메틸아미노설포닐메틸, 메틸아미노설포닐에틸, 메틸아미노설포닐프로필 등을 들 수 있지만, 이로서 한정하는 것은 아니다.

"헤테로알킬카보닐"이라는 용어는 기 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})-$ (이때 R_a 은 헤테로알킬기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 아세틸옥시메틸카보닐, 아미노메틸카보닐, 4-아세틸옥시-2,2-디메틸-부탄-2-오일, 2-아미노-4-메틸-펜탄-2-오일 등을 포함한다.

"헤테로알킬옥시"라는 용어는 기 $\text{R}_a-\text{O}-$ (이때, R_a 는 헤테로알킬기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 $(\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 등을 의미한다.

"헤테로알킬옥시카보닐"이라는 용어는 기 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})-$ (이때, R_a 는 헤테로알킬옥시기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 1-아세틸옥시-메톡시카보닐($\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$) 등을 들 수 있다.

"헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 또는 S중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 고리 헤테로 원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 방향족 고리를 하나 이상 갖는 것으로 5 내지 17개의 고리 원자의 일가 일환 또는 이환 라디칼(이때, 헤테로아릴 라디칼의 결합 부위는 방향족 고리일 수 있다)을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 헤테로아릴 고리는 선택적으로 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로, 니트로, 또는 시아노중에서 선택된 하나 또는 두개의 치환체로 치환된 것이거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 보다 구체적으로, 헤테로아릴이라는 용어는 피리딜, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 벤조푸라닐, 테

트라하이드로벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티아졸릴, 벤조이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이속사졸릴 또는 벤조티아닐, 이미다졸 [1,2-a]-피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴 및 이들의 유도체를 들 수 있지만, 이로써 한정하는 것은 아니다.

"헤테로아르알킬"이라는 용어는 라디칼 $-R^aR^b$ (이때 R^a 는 전술한 바와 같은 알킬렌기이고 R^b 는 전술한 바와 같은 헤테로아릴기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 피리딘-3-일메틸, 이미다졸릴에틸, 피리디닐에틸, 3-(벤조푸란-2-일)프로필 등을 들 수 있다.

"헤테로알킬 치환된 사이클로알킬"이라는 용어는 전술한 바와 같은 사이클로알킬 라디칼로서, 사이클로알킬 라디칼내 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 헤테로알킬기에 의해 치환되며, 이때 헤테로알킬 라디칼은 탄소-탄소 결합을 통해 사이클로알킬 라디칼에 결합된 사이클로알킬 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 1-하이드록시메틸 사이클로펜틸, 2-하이드록시메틸사이클로헥실 등을 들 수 있지만, 이로써 한정하는 것은 아니다.

"헤테로치환된 사이클로알킬"이라는 용어는 전술한 바와 같은 사이클로알킬 라디칼로서, 사이클로알킬 라디칼내 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 하이드록시, 알콕시, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 옥소(C=O), 이미노, 하이드록시이미노(=NOH), $NR'SO_2R^d$ (이때, R' 는 수소 또는 알킬이고, R^d 는 알킬, 사이클로알킬, 하이드록시알킬, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), $-X-Y-C(O)R$ (이때, X 는 O 또는 NR' 이고, Y 는 알킬렌이거나 존재하지 않고, R 은 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 선택적으로 치환된 페닐이고, R' 는 H 또는 알킬이다), 또는 $-S(O)_nR$ (이때 n 은 0 내지 2의 정수이고, n 이 0이면, R 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 페닐 또는 티에닐이고, n 이 1 또는 2인 경우, R 은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 페닐, 티에닐, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체에 의해 치환된 사이클로알킬 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 2-, 3-, 또는 4-하이드록시사이클로헥실, 2-, 3-, 또는 4-아미노사이클로헥실, 2-, 3-, 또는 4-메탄설폰아미노-사이클로헥실 등, 바람직하게는 4-하이드록시사이클로헥실, 2-아미노사이클로헥실 또는 4-메탄설폰아미노-사이클로헥실을 들 수 있지만, 이로써 한정되지 않는다.

"헤테로치환된 사이클로알킬-알킬"이라는 용어는 라디칼 R^aR^b- (이때 R^a 는 헤테로치환된 사이클로알킬 라디칼이고 R^b 는 알킬렌 라디칼이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"헤테로사이클로아미노"라는 용어는 고리 원자 4 내지 8개의 포화 일가 사이클릭기로서, 하나의 고리 원자가 N이고 나머지 고리 원자가 C인 포화 일가 사이클릭기를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 피페리딘 및 퍼롤리딘을 들 수 있다.

"헤테로사이클릴"이라는 용어는 고리 원자 3 내지 8개의 포화 또는 불포화 비-방향족 사이클릭 라디칼로서, 하나 또는 두개의 고리 원자가 N, O, 또는 $S(O)_n$ (이때 n 은 0 내지 2의 정수이다)으로 구성된 군중에서 선택된 헤테로 원자이고, 나머지 고리 원자는 C이고, 하나 또는 두개의 C 원자가 선택적으로 카보닐기로 치환될 수 있는 포화 또는 불포화 비-방향족 사이클릭 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 헤테로사이클릴 고리는 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 시아노알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아르알킬, $-(X)_n-C(O)R$ (이때, X 는 O 또는 NR' 이고, n 은 0 또는 1이고, R 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시(n 인 0인 경우), 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노, 디알

킬아미노, 또는 선택적으로 치환된 페닐이고, R'은 H 또는 알킬이다), -알킬렌-C(O)R^a(이때, R^a은 알킬, OR 또는 NR'R"이고, R은 수소, 알킬 또는 할로알킬이고, R' 및 R"은 독립적으로 수소 또는 알킬이다), 또는 -S(O)_nR(이때 n은 0 to 2의 정수이고, n인 0인 경우, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이고, n이 1 또는 2인 경우, R은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 헤테로알킬이다)중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있거나 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 보다 구체적으로 헤테로사이클릴이라는 용어는 테트라하이드로피라닐, 피페리디노, N-메틸피페리딘-3-일, 피페라지노, N-메틸피롤리딘-3-일, 3-피롤리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티오모르폴리노-1-옥사이드, 티오포르폴리노-1,1-디옥사이드, 4-(1,1-디옥소-테트라하이드로-2H-티오피라닐), 피롤리닐, 이미다졸리닐, N-메탄설폰닐-피페리딘-4-일, 및 이들의 유도체를 들 수 있지만, 이로써 한정하는 것은 아니며, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"헤테로사이클릴알킬"이라는 용어는 라디칼 -R^aR^b(이때 R^a은 전술한 바와 같은 알킬렌기이고 R^b는 전술한 바와 같은 헤테로사이클릴기이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 테트라하이드로피라노-2-일메틸, 2- 또는 3-피페리디닐-메틸, 3-(4-메틸-피페라지닐-1-일)프로필 등을 들 수 있다.

"(헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬"이라는 용어는 두개의 수소 원자가 헤테로사이클릴기 및 사이클로알킬기로 치환된 알킬 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"(헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬"이라는 용어는 두개의 수소 원자가 헤테로사이클릴기 및 헤테로아릴기로 치환된 알킬 라디칼을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"헤테로사이클릴 스피로 사이클로알킬"이라는 용어는 사이클로알킬 고리 및 헤테로사이클릭 고리로 구성된 스피로 라디칼로서, 각각의 고리가 5 내지 8개의 고리 원자를 갖고 두개의 고리가 공통으로 단지 1개의 탄소 원자를 공유하며, 헤테로사이클릴 스피로 사이클로알킬 라디칼의 결합 부위가 사이클로알킬 고리인 스피로 라디칼을 의미한다. 스피로 라디칼은 사이클로알킬 라디칼의 동일한 탄소 원자로부터 두개의 수소 원자가 전술한 바와 같은 헤테로사이클릴기로 치환되는 경우 형성되거나 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로, 이러한 라디칼은 선택적으로 알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 옥소로 치환될 수 있는 것으로 이해되거나 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물일 수 있는 것으로 이해된다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일, 1,3-디아자스피로[4.5]데칸-8-일, 2,4-디온-1,3-디아자-스피로[4.5]데칸-8-일, 1,5-디옥사-스피로[5.5]운데칸-9-일, (3-하이드록시메틸-3-메틸)-1,5-디옥사-스피로[5.5]운데칸-9-일 등을 들 수 있지만, 이로써 한정하는 것은 아니다.

"하이드록시알킬"이라는 용어는 하나 이상, 바람직하게는 하나, 두개 또는 세개의 하이드록시기로 치환된 것으로 전술한 바와 같은 라디칼(단, 동일한 탄소 원자가 하나 보다 많은 하이드록시기를 보유하지는 않는다)을 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다. 대표적인 예로는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필, 2-하이드록시부틸, 3-하이드록시부틸, 4-하이드록시부틸, 2,3-di하이드록시프로필, 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸, 2,3-디하이드록시부틸, 3,4-디하이드록시부틸 및 2-(하이드록시메틸)-3-하이드록시프로필, 바람직하게는 2-하이드록시에틸, 2,3-디하이드록시프로필 및 1-(하이드록시메틸)-2-하이드록시에틸을 들 수 있지만, 이로써 한정되는 것은 아니다. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이 "하이드록시알킬"이라는 용어는 헤테로알킬기의 서브세트를 정의하는데 사용된다.

"이탈기"라는 용어는 합성 유기 화학에서 통상적으로 관련된 의미를 갖는다. 즉, 친핵체에 의해 치환될 수 있는 원자 또는 기를 의미하며, 예를 들면 할로(예: 클로로, 브로모 및 요오도), 알칸설포닐옥시, 알렌설포닐옥시, 알킬카보닐옥시(예를 들면, 아세톡시), 아릴카보닐옥시, 메실옥시, 토실옥시, 트리플루오로메탄설포닐옥시, 아릴옥시(예: 2,4-디니트로페녹시), 메톡시, N,O-디메틸하이드록실아미노 등을 들 수 있고, 바람직하게는 구체적으로 앞에서 예시한 이러한 기를 들 수 있다.

"모노알킬아미노"라는 용어는 라디칼 -NHR(이때 R은 전술한 바와 같은 알킬, 하이드록시알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이다)를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해되며, 예를 들어 메틸아미노, (1-메틸에틸)아미노, 하이드록시메틸아미노, 사이클로헥실아미노, 사이클로헥실메틸아미노, 사이클로헥실에틸 아미노 등을 들 수 있다.

"선택적으로 치환된 페닐"이라는 용어는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, 및 아실로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된, 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 하나 또는 두개의 치환체로 선택적으로 치환된 페닐 고리를 의미하거나, 보다 구체적으로 첨부된 표 및 실시예에서 기술한 구체적인 화합물의 기를 의미한다. 이들 라디칼은 이러한 라디칼 뿐만 아니라 제 1 우선권 또는 제 2 우선권 또는 상기 두개의 우선권에서 기재하고 있는 라디칼을 포괄하는 군으로 분류될 수 있는 것으로 이해된다.

"약학적으로 허용가능한 부형제"라는 용어는 일반적으로 안전하고 비-독성이고 생물학적 및 다른 관점에서는 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 뿐만 아니라 인간 약학 용도에 적당한 부형제를 들 수 있다. 본원의 명세서 및 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이 "약학적으로 허용가능한 부형제"라는 용어는 하나 이상의 이러한 부형제를 포함한다.

화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 보유하고 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 이러한 염으로는 (1) 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로부터 형성되거나 아세트산, 프로피온산, 핵산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시-벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄포르설포산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글리코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 유기 산으로부터 형성된 산 부가 염이거나; (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온과 같은 금속 이온으로 치환되거나 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기로 배위되는 경우 형성되는 염을 들 수 있다.

"전구약물"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어로서 이러한 전구약물이 포유류 대상에 투여되는 경우 생체내에서 화학식 I 또는 화학식 II의 활성 모약을 발생시키는 임의의 화합물을 지칭한다. 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 전구약물은 생체내에서 개질부가 절단되어 모 화합물을 방출할 수 있도록 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물내에 존재하는 하나 이상의 작용기를 개질시킴으로써 제조된다. 전구약물은, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물내에 하이드록시, 아미노, 설피드릴, 카복시 또는 카보닐기가 생체내에서 절단되어 유리 하이드록실, 아미노, 또는 설피드릴기를 각각 재발생시키는 임의의 기에 결합된 화합물을 들 수 있다. 전구약물의 예로는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물내 하이드록시 작용기의 에스테르(예를 들어 아세테이트, 디알킬아미노아세테이트, 포르메이트, 포스페이트, 설피에이트, 및 벤조에이트 유도체) 및 카바메이트(예: N,N-디메틸아미노-카보닐), 카르복실 작용기의 에스테르기(예: 에틸 에스테르, 모폴리노에탄올 에스테르), 아미노 작용기의 N-아실 유도체(예를 들면, N-아세틸) N-만니히 염기, 시프 염기 및 거울상 이성질체, 케톤 및 알데하이드 작용기의 옥심, 아세탈, 케탈 및 에놀 에스테르 등을 들 수 있다(문헌[Bundegaard, H. "Design of Prodrugs"p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)] 참고).

"보호기"라는 용어는 분자내의 반응성 기에 결합되는 경우 반응성을 차단, 감소 또는 억제하는 원자의 기를 지칭한다. 보호기의 예로는 문헌[T. W. Green and P. G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991) 및 Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)]에서 발견될 수 있다. 대표적인 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐(CBZ), 3급-부톡시카보닐(Boc), 트리메틸 실릴(TMS), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐(SES), 트리틸 및 치환된 트리틸기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(FMOC), 니트로-베라트릴옥시카보닐(NVOC) 등을 들 수 있다. 대표적인 하이드록시 보호기로는 하이드록시기가 아실화 또는 알킬화된 것, 예를 들어 벤질과 트리 틸 에테르 및 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르를 들 수 있다.

질환을 "치료하는" 또는 질환 상태의 "치료"란 (1) 질환 상태를 예방하는 것, 즉 질환에 노출되거나 질환이 발병하기 쉬운 상태에 있지만 아직 질환의 징후를 경험하거나 질환의 징후가 나타나지 않는 포유류에서 질환의 임상적 증후가 발달하지 못하도록 하는 것; (2) 질환을 억제하는 것, 즉 질환 또는 이의 임상학적 증후의 발달을 억제 또는 감소시키는 것; 및 (3) 질환을 경감시키는 것, 즉 질환 또는 이의 임상학적 증후를 회복시킴을 포함한다.

"치료 효과량"이란 질환을 치료하기 위해서 대상에 투여하는 경우 질환에 대해 상기 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 질환, 및 그의 경중도, 치료받는 포유류의 연령 및 체중 등에 따라 변할 것이다.

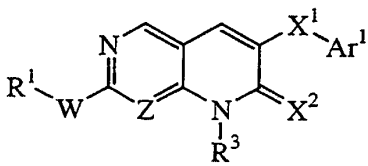
본 명세서의 구조식을 도시하는데 있어서 "N"이 나머지 구조에 대해 단지 하나 또는 두개의 결합을 갖는 것으로 도시하거나 "O"가 나머지 구조에 대해 하나의 결합을 갖는 것으로 도시하는 경우, 당 분야의 숙련자라면 "N"의 경우에는 구조식에 두개 또는 하나의 "H"-원자가 존재하고 "O"의 경우에는 구조식에 하나의 "H"-원자가 존재하지만, 구조식을 그리는데 사용되는 컴퓨터 프로그램, 예를 들어 ISIS 드로우(ISIS draw)에 의해 도시되지 않음을 알 것이다. 따라서, "-N"은 "-NH₂"를 나타내고, "-N-"은 "-NH-"를 나타내고, "-O"는 "-OH"를 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 광범위한 설명은 본 발명의 요약에서 기술되었지만, 구체적인 실시양태는 하기와 같다.

본 발명의 한가지 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

R¹, R³, W, Z, X¹ 및 Ar¹은 본 발명의 요약에서 전술한 바와 같다.

바람직하게는 W는 NR²이고, 더욱 바람직하게는 NH이다.

바람직하게는, Z는 N이다.

바람직하게는, X¹은 O 또는 CH₂이고, 보다 바람직하게는 O이다.

바람직하게는, Ar¹은 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 푸릴 또는 선택적으로 치환된 티에닐이다. 보다 바람직하게는, Ar¹은 선택적으로 치환된 페닐, 구체적으로 2-치환된, 4-치환된 또는 2,4-이치환된 페닐이다. 더욱 보다 바람직하게는, Ar¹은 모노할로-치환된 페닐(예를 들면 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐), 모노알킬페닐(예를 들면, 2-메틸페닐), 디할로-치환된 페닐(예를 들면, 2,4-디플루오로페닐), 디알킬페닐(예를 들면, 2,4-디메틸페닐 또는 2,6-디메틸페닐), 2,4-이치환된 페닐(예를 들면, 4-플루오로-2-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐), 또는 바람직하게는 또한 모노할로 및 모노알킬-치환된 페닐이다.

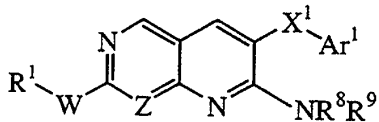
바람직하게는, R¹은 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬-치환된 사이클로알킬, 헤테로-치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이다. 보다 바람직하게는 R¹은 헤테로알킬-치환된 사이클로알킬, 헤테로-치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴이다. 헤테로알킬 R¹의 특히 바람직한 예로는 하이드록시알킬, 예를 들면, (1-하이드록시-2-메틸)-프로프-2-일, 1-하이드록시-펜탄-2-일, (S)-2-하이드록시-1,2-디메틸-프로필, (R)-2-하이드록시-1,2-디메틸-프로필, (S)-2-하이드록시-1-메틸-에틸, 1-하이드록시메틸-사이

클로펜탄-1-일 및 2-하이드록시-2-메틸-프로필 또는 1,3-디메틸-3-하이드록시-부틸이고 보다 구체적으로는 3-하이드록시-1(R)-3-디메틸부틸 또는 3-하이드록시-1(S)-3-디메틸부틸이거나 첨부된 표 또는 구체적인 실시예에 기술된 구체적인 예의 라디칼을 들 수 있다. 헤테로사이클릴 R¹의 특히 바람직한 예로는 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-(메틸설포닐)-피페리딘-4-일 및 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 또는 첨부된 표 또는 구체적인 실시예에 기술된 구체적인 예의 라디칼을 들 수 있다. R¹의 구체적인 예로는 4-하이드록시사이클로헥실, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일, 사이클로펜틸, (S)-(2-하이드록시-1,2-디메틸)프로필, 2,2-디에톡시에틸, 2,2-디메톡시에틸, 3-하이드록시피리딘-2-일, (S)-(1-하이드록시메틸-2-메틸)프로필, 4-(2-(N,N-디에틸아미노)에톡시)페닐, 벤질, 페닐, 부틸, 도데실, 2-하이드록시에틸, 3-메틸부틸, 2-메틸프로필, (2-하이드록시-1,1-디메틸)에틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 헥실, 피리딘-2-일, 2-모르폴리노에틸, 2-(피페리딘-1-일)에틸, 사이클로헥실메틸, 1-(하이드록시메틸)부틸, 4-플루오로페닐, 사이클로프로필메틸, 2-메톡시에틸, 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 이소프로필, 메틸, 2-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)에틸, 3-푸릴메틸, 1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일, 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일, 1-페닐프로필, 페네틸, 4-(2-하이드록시에틸)-페닐, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 4-하이드록시부틸, 3-모르폴리노프로필, 3-(2-피롤리디논-1-일)프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-(피리딘-2-일)에틸, 펜틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, 에틸, 5-메틸피리딘-2-일, 프로필, 메틸, 사이클로프로필, (1-하이드록시메틸-3-메틸티오)프로필, (1-하이드록시메틸)사이클펜틸, 1,1-디메틸프로필, 3-에톡시-3-옥소-프로필, (1-(피페리딘-1-일)사이클로헥실)메틸, 3-메톡시프로필, 사이클로부틸, 1-(옥소-에톡시메틸)피페리딘-4-일, 4-메톡시사이클로헥실, 2-사이클로헥실메틸, (2-메틸티아졸-5-일)메틸, 이미다조[2,1-b]티아졸-6-일메틸, 수소, 4-페닐부틸, 2-(4-아미노페닐)에틸, 피리딘-3-일, 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 및 (1-하이드록시메틸)부틸, 또는 첨부된 표 및 구체적인 실시예에서 기술한 구체적인 예의 라디칼을 들 수 있다.

바람직하게는, R³은 알킬, 아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로알킬이고, 보다 바람직하게는 알킬 또는 사이클로알킬이고 더욱 보다 바람직하게는 메틸 또는 또한 프로필 또는 사이클로프로필이다.

본 발명의 다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR²이고;

X¹은 O, NR⁴(이때 R⁴는 수소 또는 알킬이다), S 또는 CR⁵R⁶(이때 R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O 이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹(이때 Y¹ 및 Y²는 독립적으로 존재하지 않거나 알킬렌기이고, R¹¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬, 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R²는 수소 또는 알킬이고;

R⁷는 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설폰일, 아릴설폰일, -C(O)-R⁸¹(이때 R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이고, 이때 R¹, R³, W, Z, X¹ 및 Ar¹은 전술한 바와 같다.

바람직하게는 W은 NR²이고, 보다 바람직하게는 NH이다.

바람직하게는, Z는 N이다.

바람직하게는, X¹은 O 또는 CH₂이고, 보다 바람직하게는 O이다.

바람직하게는, Ar¹은 선택적으로 치환된 페닐, 선택적으로 치환된 푸릴 또는 선택적으로 치환된 티에닐이다. 보다 바람직하게는, Ar¹은 선택적으로 치환된 페닐, 구체적으로 2-치환된, 4-치환된 또는 2,4-이치환된 페닐이다. 더욱 보다 바람직하게는, Ar¹은 모노할로-치환된 페닐(예를 들면, 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐), 모노알킬페닐(예를 들면, 2-메틸페닐), 디할로-치환된 페닐(예를 들면, 2,4-디플루오로페닐), 디알킬페닐(예를 들면, 2,4-디메틸페닐 또는 2,6-디메틸페닐), 2,4-이치환된 페닐(예를 들면, 4-플루오로-2-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐) 또는 바람직하게는 또한 모노할로- 및 모노알킬-치환된 페닐이다.

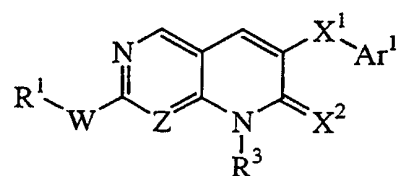
바람직하게는, R¹은 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이다. 보다 바람직하게는 R¹은 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 또는 헤테로사이클릴을 들 수 있다. R¹의 구체적인 예로는 4-하이드록시사이클로헥실, 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 1-(메틸설폰일)피페리딘-4-일, 사이클로펜틸, (S)-(2-하이드록시-1,2-디메틸)프로필, 2,2-디에톡시에틸, 2,2-디메톡시에틸, 3-하이드록시피리딘-2-일, (S)-(1-하이드록시메틸-2-메틸)프로필, 4-(2-(N,N-디에틸아미노)에톡시)페닐, 벤질, 페닐, 부틸, 도데실, 2-하이드록시에틸, 3-메틸부틸, 2-메틸프로필, (2-하이드록시-1,1-디메틸)에틸, 2,3-디하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 헥실, 피리딘-2-일, 2-모르폴리노에틸, 2-(피페리딘-1-일)에틸, 사이클로헥실메틸, 1-(하이드록시메틸)부틸, 4-플루오로페닐, 사이클로프로필메틸, 2-메톡시에틸, 3-(N,N-디메틸아미노)프로필, 이소프로필, 메틸, 2-모르폴리노-2-(피리딘-4-일)에틸, 3-푸릴메틸, 1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일, 1-페닐프로필, 1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일, 페네틸, 4-(2-하이드록시에틸)페닐, 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필, 4-하이드록시부틸, 3-모르폴리노프로필, 3-(2-피롤리딘-1-일)프로필, 2-아세트아미도에틸, 2-(피리딘-2-일)에틸, 펜틸, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸, 2-(피롤리딘-1-일)에틸, 3-(피롤리딘-1-일)프로필, 에틸, 5-메틸피리딘-2-일, 프로필, 메틸, 사이클로프로필, (1-하이드록시메틸-3-메틸티오)프로필, (1-하이드록시메틸)사이클펜틸, 1,1-디메틸프로필, 3-에톡시-3-옥소-프로필, (1-(피페리딘-1-일)사이클로헥실)메틸, 3-메톡시프로필, 사이클로부틸, 1-(옥소-에톡시메틸)피페리딘-4-일, 4-메톡시사이클로헥실, 2-사이클로헥실에틸, (2-메틸티아졸-5-일)메틸, 이미다조[2,1-b]티아졸-6-일메틸, 수소, 4-페닐부틸, 2-(4-아미노페닐)에틸, 피리딘-3-일, 테트라하이드로-2H-티오피란-4-일 및 (1-하이드록시메틸)부틸을 들 수 있다.

바람직하게는 R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬설폰일 또는 -C(O)-R⁸¹(이때 R⁸¹은 모노알킬아미노이다)이다.

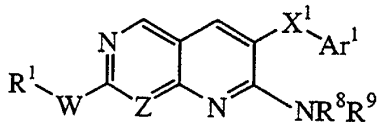
본 발명의 추가의 바람직한 실시양태는 하기와 같다:

(i) 하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR²이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴은 수소 또는 알킬이다), S 또는 CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R²는 수소, 알킬, 아실, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알킬옥시카보닐 또는 -R²¹-R²²(이때, R²¹은 알킬렌 또는 -C(=O)-이고 R²²은 알킬 또는 알콕시이다)이고;

R¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, R¹²-SO₂-헤테로사이클로아미노(이때 R¹²은 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이다), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹(이때 Y¹ 및 Y²는 독립적으로 존재하지 않거나 알킬렌기이고 R¹¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

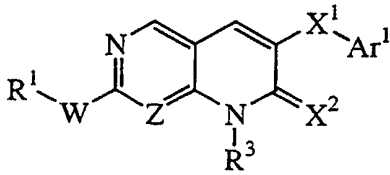
R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때 Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고; R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고; R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로-치환된 페닐이다) 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

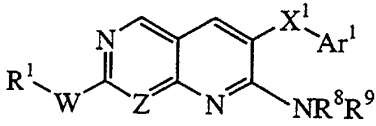
R⁸ 및 R⁹은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때 R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나 R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때 R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로-치환된 페닐이다)를 형성한다.

(ii) 하기 화학식 I 또는 II의, 상기 (i)에서 특정된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



화학식 I



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR²이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬임), S 또는 CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소임)이고;

X²는 O이고;

Ar¹은 아릴이고;

R²는 수소, 알킬 또는 아실이고;

R¹은 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, R¹²-SO₂-헤테로사이클로아미노(이때, R¹²는 할로알킬, 아릴, 아르알킬 또는 헤테로아릴임), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹(이때, Y¹ 및 Y²는 독립적으로 부재하거나 알킬렌기이고, R¹¹은 알콕시임), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R³은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬설포닐 또는 -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 모노-알킬아미노임)이다.

(iii) Z가 N 또는 CH이고;

W가 NR² 또는 O이고;

X¹이 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬임), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬임) 또는 C=O이고;

X²가 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹이 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R²가 수소 또는 알킬이고;

R^1 이 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (이때, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 부재하거나 알킬렌기이고, R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노임), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R^3 이 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌- $C(O)-R^{31}$ (이때, R^{31} 은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노임), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (이때, Y^3 은 $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ 또는 $S(O)_2NR^{35}$ 이고, R^{32} , R^{34} 및 R^{35} 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{33} 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임) 또는 아실이고;

R^7 이 수소 또는 알킬이고,

R^8 및 R^9 가 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐 또는 $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노임)이거나, R^8 및 R^9 가 함께 $=CR^{82}R^{83}$ (이때, R^{82} 및 R^{83} 은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임)을 형성하는, 상기 (i)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(iv) Ar^1 이 아릴이 아니고 헤테로아릴인, 상기 (ii)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(v) Z가 N이고;

W가 NR^2 이고;

X^1 이 O, S 또는 CR^5R^6 (이때, R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소임)이고;

X^2 가 O이고;

Ar^1 이 아릴이고;

R^2 가 수소 또는 알킬이고;

R^1 이 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (이때, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 부재하거나 알킬렌기이고, R^{11} 은 알콕시, (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R^3 이 알킬, 사이클로알킬 및 아릴인, 화학식 I의, 상기 (iii)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(vi) 화학식 1 또는 화학식 II, 바람직하게는 화학식 I의, 상기 (i) 내지 (v)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(vii) Z가 N인, 상기 (i) 내지 (vi)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(viii) W가 NH인, 상기 (i) 내지 (vii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(ix) Ar^1 이 선택적으로 치환된 페닐인, 상기 (i) 내지 (viii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(x) X^1 이 O 또는 CH_2 인, 상기 (i) 내지 (ix)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xi) X^1 이 O인, 상기 (i) 내지 (x)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xii) R^1 이 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬인, 상기 (i) 내지 (x)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xiii) R^1 이 헤테로알킬치환된 사이클로알킬, 헤테로치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴인, 상기 (i) 내지 (xii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xiv) R^1 이 헤테로사이클릴인, 상기 (i) 내지 (xiii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xv) R^1 이 헤테로알킬인, 상기 (i) 내지 (xiii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xvi) R^1 이 하이드록시알킬인, 상기 (i) 내지 (xv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xvii) Ar^1 이 2-치환된-페닐, 4-치환된-페닐 또는 2,4-치환된-페닐인, 상기 (i) 내지 (xvi)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xviii) Ar^1 이 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐 또는 2,4-디플루오로페닐인, 상기 (i) 내지 (xvii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xix) X^2 가 O인, 상기 (i) 내지 (xviii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xx) X^2 가 NR^7 인, 상기 (i) 내지 (xviii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxi) R^3 이 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 아미노, 디메틸아미노, 메틸-이소부틸아미노, 프로필아미노, 할로젠 치환된 페닐(예: 플루오로페닐)이고, 바람직하게는 메틸, 프로필 또는 사이클로프로필이고, 가장 바람직하게는 메틸인, 상기 (i) 내지 (xx)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxii) R^8 이 수소이고, R^9 가 알킬, 알킬설폰닐 또는 $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노임)이고, 바람직하게는 R^9 가 수소, 알킬설폰닐 또는 $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 모노알킬아미노임)인, 화학식 II의, 상기 (i) 내지 (xxi)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxiii) Ar^1 이 2,4-디플루오로페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일인, 상기 (xxi)에서 특정된 바와 같은 화합물, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온.

(xxiv) Ar^1 이 2,4-디플루오로페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일인, 상기 (xxi)에서 특정된 바와 같은 화합물, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온.

(xxv) Ar^1 이 2,4-디플루오로페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일인, 상기 (xxi)에서 특정된 바와 같은 화합물, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-사이클로프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온.

(xxvi) Ar¹이 2,4-디플루오로페닐이고, R¹이 1,3-디메틸-3-하이드록시-부틸인, 상기 (xxi)에서 특정된 바와 같은 화합물, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1,3-디메틸-부틸아미도)-8-메틸-8H-피리미도[2,3-d]피리미딘-7-온.

(xxvii) 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(S),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인, 상기 (xxvi)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxviii) 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(R),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인, 상기 (xxvi)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxix) R²가 아실, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알킬옥시카보닐 또는 -R²¹-R²²(이때, R²¹은 알킬렌 또는 -C(=O)-이고, R²²는 알킬 또는 알콕시임)인, 화학식 I의, 상기 (i) 또는 (ii)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxx) R¹이 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴인, 상기 (xxix)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxxi) R¹이 헤테로사이클릴인, 상기 (xxx)에서 특정된 바와 같은 화합물.

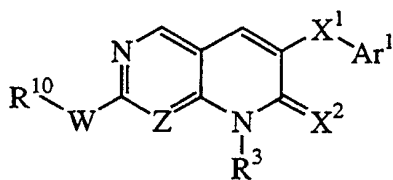
(xxxii) X¹이 O이고, X²가 O이고, R³이 메틸인, 상기 (xxix) 내지 (xxxi)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxxiii) R²가 아실인, 상기 (xxx) 내지 (xxxii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

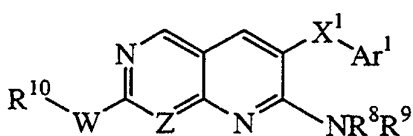
(xxxiv) Ar¹이 2,4-디플루오로-페닐이고, R¹이 테트라하이드로-2H-피란-4-일이고, R²가 아세틸인, 상기 (xxix) 내지 (xxxiii)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxxv) 하기 화학식 I' 또는 II'의 화합물:

화학식 I'



화학식 II'



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 S, S(O), S(O)₂ 또는 O이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬임), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬임) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나, R¹⁰W는 함께 이탈기 또는 하이드록시를 형성하고;

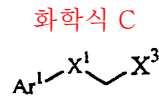
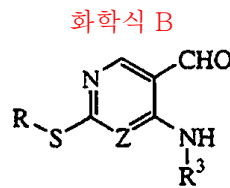
R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹ (이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노임), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임) 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노임)이거나, R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임)을 형성한다.

(xxxvi) 필요에 따라 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 1종 이상의 상기 (i) 내지 (xxxiv)에서 특정된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물.

(xxxvii) 하기 화학식 A의 설파이드 화합물을 생성하기에 충분한 조건하에 하기 화학식 B의 알데하이드를 하기 화학식 C의 아릴 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 설파이드 화합물의 제조 방법:



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬이다), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R은 알킬 또는 아릴이고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 아실, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이다)이고;

X³은 -C(=O)-OR'(이때, R'는 알킬이다)이다.

(xxxviii) Z, X¹, Ar¹ 또는 R³이 상기 (i) 내지 (xxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은, 상기 (xxxvii)에서 특정된 바와 같은 방법.

(xxxix) R³이 수소인, 상기 (xxxviii)에서 특정된 바와 같은 방법.

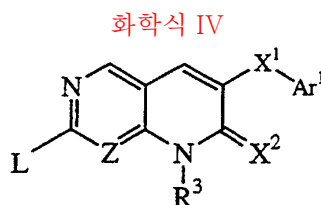
(xxxx) 상기 설파이드 화합물을 산화 조건에 노출시켜 하기 화학식 D의 설포닐 화합물을 생성하는 것을 추가로 포함하는, 상기 (xxxvii) 내지 (xxxix)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 방법:



상기 식에서, R, Z, R³, X¹, X² 및 Ar¹은 상기 (xxxvii) 내지 (xxxix)중 어느 하나에서 정의된 바와 같다.

(xxxxi) 상기 산화 조건이 MCPBA, 옥손(Oxone, 등록상표), 퍼요오데이트 또는 루테늄 퍼옥사이드 중을 포함하는, 상기 (xxxx)에서 특정된 바와 같은 방법.

(xxxxii) 친핵성 치환 조건하에 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R¹R²NH(이때, R¹ 및 R²는 상기 (i) 내지 (xxxiv)중 어느 하나에서의 R¹ 및 R²와 동일한 의미를 가짐)의 아민과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 (i) 내지 (xxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법:



상기 식에서,

Z, R³, X¹, X² 및 Ar¹은 상기 (i) 내지 (xxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같고;

L은 이탈기이다.

(xxxxiii) L이 $RS(O)_n-$ (이때, R은 알킬 또는 페닐기이고, n은 0 내지 2의 정수임)기인, 상기 (xxxxii)의 방법.

(xxxxiv) 상기 (xxxxii)에서 특정된 바와 같은 방법에 의해 제조된, 상기 (i) 내지 (xxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxxxv) 상기 (xxxvii) 내지 (xxxx)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 방법에 의해 제조된 상기 (xxxv)에서 특정된 바와 같은 화합물.

(xxxxvi) 구체적으로는 관절염, 크론병, 과민성 대장 증후군, 성인성 호흡곤란 증후군 또는 만성 폐쇄성 폐질환이거나 알츠하이머병인 p38 매개 질병을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 상기 (i) 내지 (xxxiv) 또는 (xxxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물의 용도.

(xxxvii) 구체적으로는 관절염, 크론병, 과민성 대장 증후군, 성인성 호흡곤란 증후군 또는 만성 폐쇄성 폐질환이거나 알츠하이머병인 p38 매개 질병의 치료가 필요한 환자에게 상기 (i) 내지 (xxxiv) 또는 (xxxxiv)중 어느 하나에서 특정된 바와 같은 화합물 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 p38 매개 질병의 치료 방법.

본 발명의 화합물은 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태 뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하고 본 발명의 범주내에 포함되는 것으로 한다. 상기한 화합물 이외에, 본 발명의 화합물은 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 또한, 본 발명은 순수한 키랄 형태이든 라세미 혼합물 또는 기타 형태의 혼합물이든 상기 화합물의 전구약물 형태 및 모든 부분입체이성질체와 함께 상기 화합물의 모든 약학적으로 허용가능한 염도 포함한다.

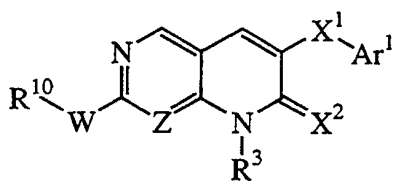
화학식 I 및 II의 화합물은 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 추가로 형성할 수 있다. 이들 형태는 모두 본 발명의 범주내에 있다.

화학식 I 및 II의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로는 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유도된 염 뿐만 아니라, 지방산 모노카복실산 및 디카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 따라서, 상기 염으로는 황산염, 피로황산염, 이황산염, 아황산염, 이아황산염, 질산염, 인산염, 인산일수소염, 인산이수소염, 메탄인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 카프릴산염, 이소부티르산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바크산염, 푸마르산염, 말레산염, 만텔산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 디니트로벤조산염, 프탈산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 페닐아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염 등을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예를 들어 아르기네이트 등 및 글루코네이트, 갈락투로네이트도 고려된다(예를 들어, 버그(Berge S.M.) 등의 문헌["Pharmaceutical Salts", *J. of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19] 참조).

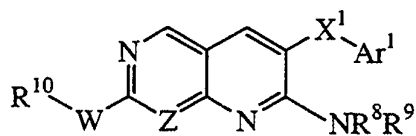
염기성 화합물의 산 부가 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 통상적인 방법으로 염을 생성함으로써 제조될 수 있다. 유리 염기 형태는 염 형태를 염기와 접촉시키고, 유리 염기를 통상적인 방법으로 단리함으로써 생성될 수 있다. 유리 염기 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 성질 면에서 그의 각각의 염 형태와 다소 상이하지만, 다른 면에서 염은 본 발명의 목적을 위해 그의 각각의 유리 염기와 동등하다.

본 발명의 또 다른 양태는 화학식 I 및 II의 화합물을 제조하는데 유용한 하기 화학식 I' 및 II'의 중간체를 제공한다:

화학식 I'



화학식 II'



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 S, S(O), S(O)₂ 또는 O이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬임), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬임) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나, R¹⁰W는 함께 이탈기 또는 하이드록시를 형성하고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노임), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임) 또는 아실이고;

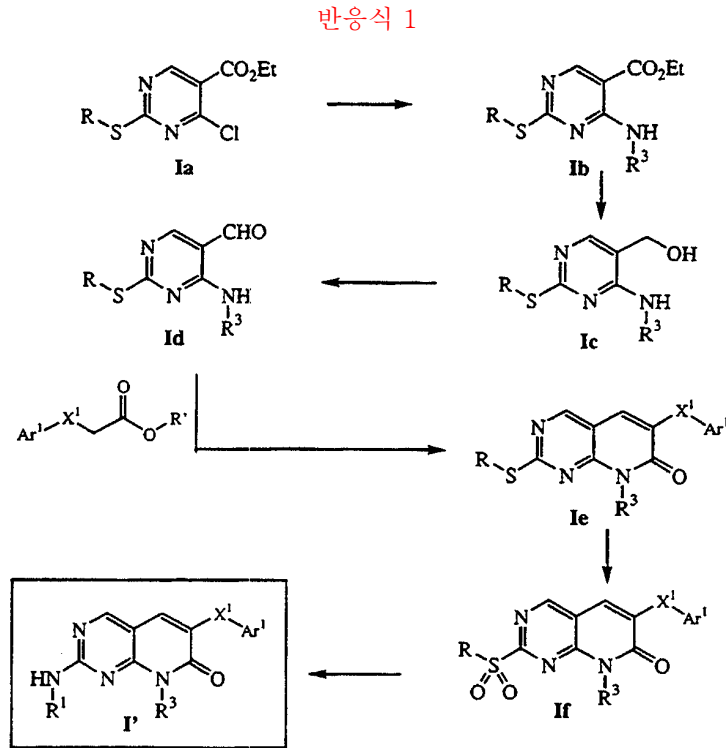
R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노임)이거나, R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐임)을 형성한다.

W가 O인 화학식 I 및 II의 화합물은 환류하는 수성 아세트산 또는 수성 수산화물 중에서, 하기 반응식 1 내지 4에 나타난 화합물 If, 2e, IIIg와 같은 전구체 설폰을 가수분해시켜 하이드록실 화합물(즉, R¹⁰W가 하이드록시인 화합물 I 및 II)을 제공함으로써 제조될 수 있다. 생성된 하이드록실 화합물을 R¹⁰-L(이때, L은 이탈기임)에 의해 알킬화하여 W가 O이고 R¹⁰이 상기한 바와 같은 화학식 I 및 II의 화합물을 제공한다. 다르게는, 전구체 설폰기 중의 설폰기를 WO 96/33798에 기술된 바와 같이 알콜 R¹⁰-OH로 직접 치환시켜 W가 O이고 R¹⁰이 상기한 바와 같은 화학식 I 및 II의 화합물을 제공할 수도 있다. R¹⁰W가 할로와 같은 이탈기를 형성하는 화학식 I 및 II의 화합물은 R¹⁰W가 하이드록시인 전구체 화합물을 포스포러스 옥시클로라이드 또는 포스포러스 옥시브로마이드와 같은 할로겐화제로 처리함으로써 제조될 수 있다. R¹⁰W가 아세톡시, 토실옥시 등과 같은 이탈기를 형성하는 화학식 I 및 II의 화합물은 R¹⁰W가 하이드록시인 전구체 화합물을 각각 아실화제 또는 설포닐화제로 처리함으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, Z가 N인 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 하기 반응식 1에 나타나 있다. 반응식은 종종 정확한 구조를 나타내고 있지만, 유기화학 분야의 표준 방법에 의한 각 작용기의 보호 및 탈보호를 적절히 고려한다면 본 발명의 방법은 화학식 I 또는 II의 유사 화합물에 광범위하게 적용됨을 인식해야 한다. 예를 들어, 하이드록시기는 원하지 않는 부반응을 방지하기 위해 때때로 분자내의 다른 부위에서 화학 반응

동안 에테르 또는 에스테르로 전환될 필요가 있다. 이어서, 하이드록시 보호기를 제거하여 유리 하이드록시기를 제공한다. 유사하게, 아미노기 및 카복실산기를 유도체화하여 이들을 원하지 않는 부반응에 대해 보호할 수 있다. 전형적인 보호기, 및 이들의 부착 및 분해 방법은 상기 인용된 그린 및 우츠의 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York, 1999] 및 해리슨 및 해리슨 등의 문헌 [*Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)]에 충분히 기술되어 있다.



화학식 Ia의 화합물을 1급 아민(R³-NH₂)으로 처리하여 화학식 Ib의 화합물을 제공한다. 이러한 반응은 반응 조건하에 비활성인 용매, 바람직하게는 할로젠화된 지방족 탄화수소(특히, 디클로로메탄), 선택적으로 할로젠화된 방향족 탄화수소, 또는 개쇄 또는 환형 에테르, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 포름아미드 또는 저급 알칸올 중에서 편리하게 수행된다. 적합하게는, 반응은 약 -20 내지 약 120°C에서 수행된다.

화학식 Ib의 화합물을 환원시켜 화학식 Ic의 알콜을 제공한다. 이러한 환원은 전형적으로 당업자에게 잘 알려진 방법으로 (예를 들어, 환원 조건하에 비활성인 용매, 바람직하게는 개쇄 또는 환형 에테르, 특히 테트라하이드로푸란중 약 -20 내지 약 70°C, 바람직하게는 약 0°C 내지 약 실온에서) 수소화 리튬 알루미늄을 사용하여 수행된다.

화학식 Ic의 알콜을 산화시켜 화학식 Id의 카복스알데하이드를 제공한다. 상기 산화는 전형적으로 이산화 마그네슘을 사용하여 수행되지만, 다수의 다른 방법도 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4TH ED., March, John Wiley & Sons, New York (1992)] 참조). 사용되는 산화제에 따라 반응은 특정한 산화 조건하에 비활성인 용매, 바람직하게는 할로젠화된 지방족 탄화수소, 특히 디클로로메탄, 또는 선택적으로 할로젠화된 방향족 탄화수소 중에서 편리하게 수행된다. 적합하게는, 산화는 약 0 내지 약 60°C에서 수행된다.

화학식 Id를 염기의 존재하에 에스테르 Ar¹-X¹CH₂-CO₂R'(이때, R'는 알킬기이고, Ar¹ 및 X¹은 상기 정의된 것임)와 반응시켜 화학식 Ie의 화합물을 제공한다. 탄산 칼륨, 탄산 리튬 및 탄산 나트륨과 같은 탄산염; 중탄산 칼륨, 중탄산 리튬 및 중탄산 나트륨과 같은 중탄산염; 2급 및 3급 아민과 같은 아민; 및 1,3,4,6,7,8-헥사하이드로-2H-피리미도[1,2-a]피리미딘과 같은 수지 결합된 아민을 비롯하여 임의의 비교적 비친핵성인 염기를 사용할 수 있다. 편리하게는, 반응은 비교적 극성이지만 반응 조건하에 비활성인 용매, 바람직하게는 아마이드, 예를 들어 디메틸 포름아미드, N-치환된 피롤리딘, 특히 1-메틸-2-피롤리딘 중에서도 약 25 내지 약 150°C의 온도에서 수행된다.

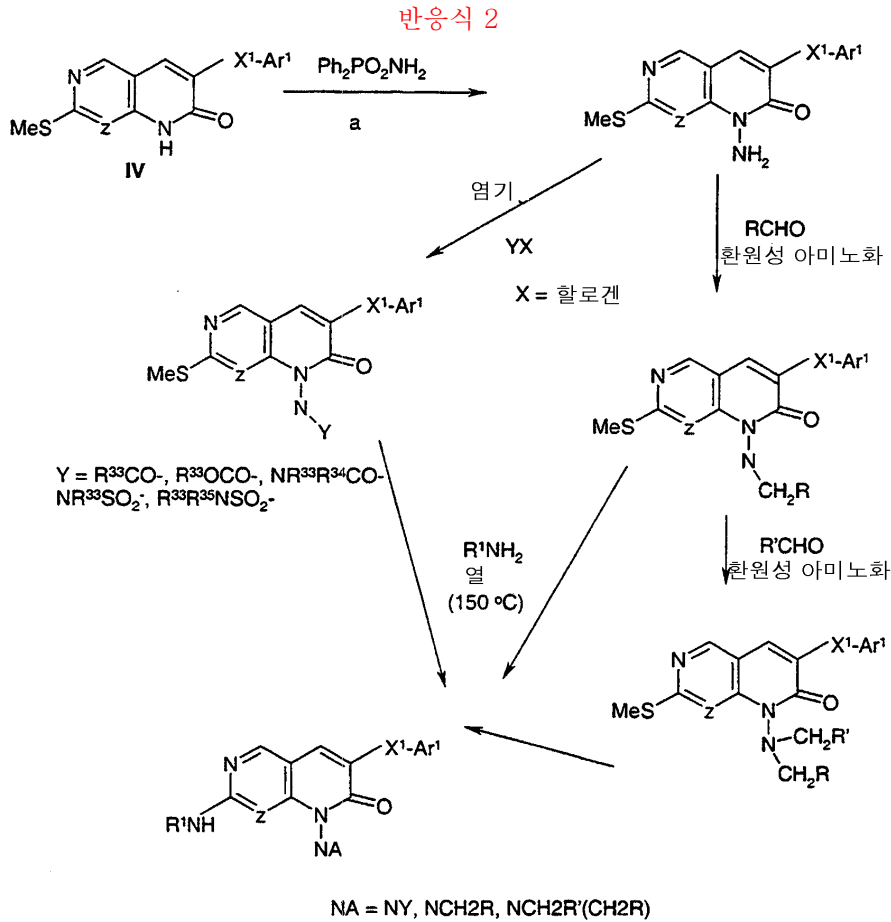
화학식 Ie의 화합물을 산화제, 예를 들어 3-클로로퍼벤조산(즉, MCPBA) 또는 옥손과 같은 과산에 의해 산화시켜 설펜(If)을 제공하고, 이를 다양한 표적 화합물로 전환시킬 수 있다. 전형적으로, 화학식 Ie의 화합물의 산화는 산화 조건하에 비활

성인 용매 중에서 수행된다. 예를 들어, MCPBA가 산화제로서 사용되는 경우, 용매는 바람직하게는 할로겐화된 지방족 탄화수소, 특히 클로로포름이다. 옥손이 산화제로서 사용되는 경우, 용매는 바람직하게는 메탄올, 수성 에탄올 또는 수성 테트라하이드로푸란이다. 반응 온도는 사용되는 용매에 좌우된다. 유기 용매의 경우, 반응 온도는 일반적으로 약 -20 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 0°C 내지 약 실온이다. 물이 용매로서 사용되는 경우, 반응 온도는 일반적으로 약 0 내지 약 50°C, 바람직하게는 약 0°C 내지 약 실온이다. 다르게는, 산화는 루테늄/피옥사이드계 시약을 사용하여 촉매 조건하에 수행될 수도 있다(문헌["Oxidation of Sulfoxides by Hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium(VII)", Lahti, David W.; Espenson, James H, Inorg. Chem. (2000) 39(10) pp. 2164-2167], ["Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations", Catal. Today (2000) 55(4), pp317-363] 및 ["A Simple and Efficient Method for the Preparaton of Pyridine N-Oxides", Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, J. Org. Chem. (1998) 63(5), pp1740-171] 참조).

화합물 If를 아민(R^1-NH_2)과 반응시켜 화학식 I'의 화합물(즉, W가 NH인 화학식 I의 화합물)을 제공한다. 이어서, 화학식 I'의 화합물을 추가로 알킬화하여 W가 NR^2 이고 R^2 가 알킬인 화학식 I의 화합물을 제공한다. 반응은 용매의 존재 또는 부재하에 수행될 수 있다. 편리하게는, 반응은 약 0 내지 약 200°C, 보다 바람직하게는 약 실온 내지 약 150°C의 온도에서 수행된다. 다르게는, 몇몇 경우에는 설펜(If)을 사용하기 보다는 설파이드(Ie) 또는 상응하는 설폭사이드를 아민(R^1-NH_2)과 직접 반응시켜 화학식 I'의 화합물을 제공할 수 있다.

따라서, 본 발명은 화학식 Ie의 화합물, 화학식 If의 화합물 또는 상응하는 설폭사이드를 아민(R^1-NH_2)으로 처리하고, 선택적으로, 얻어진 생성물을 R^2-L (이때, R^2 는 알킬이고, L은 이탈기임)과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

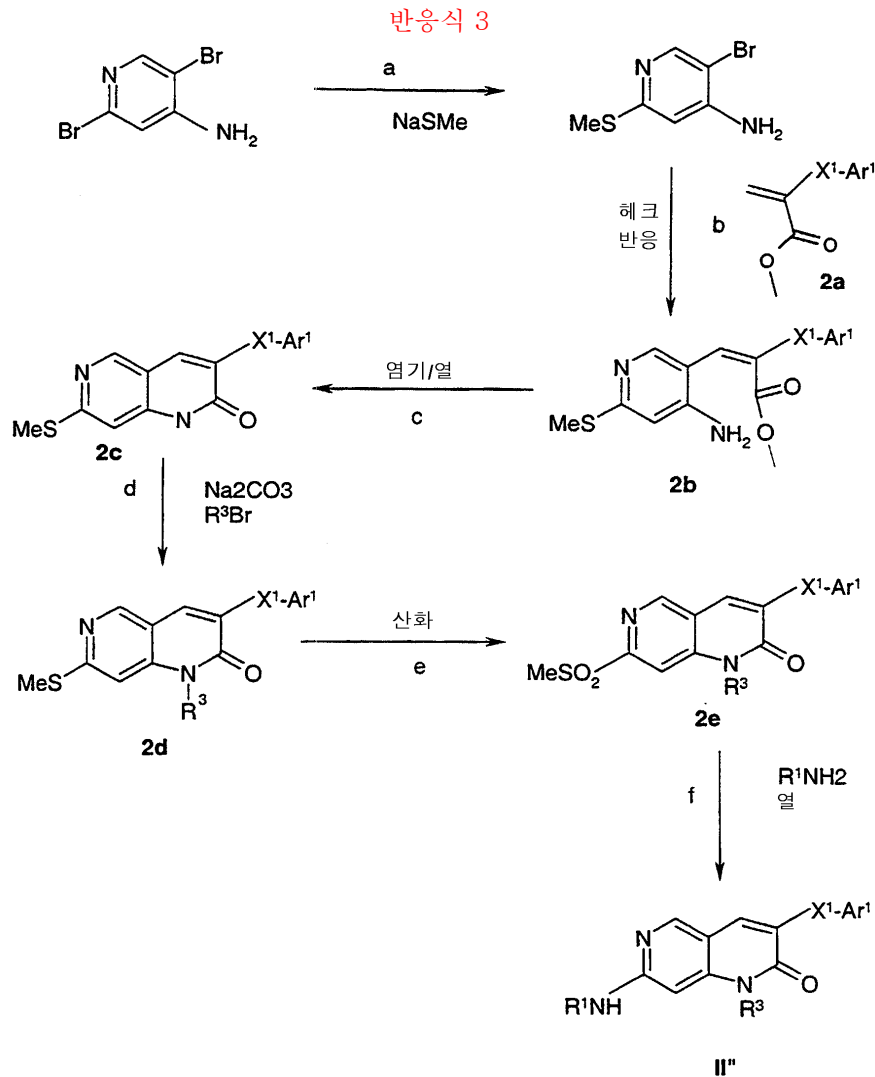
R^3 이 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ 인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이 반응식 2에 나타낸 상응하는 2-알킬티오-8-아미노-[2,3-d]피리도피리미딘-7(8H)-온(IV, Z=N) 또는 7-알킬티오-1-아미노-1,6-나프티리딘-2-온(IV, Z=CH)으로부터 O-디페닐포스피닐하이드록실아민에 의한 아민화에 의해 제조될 수 있다.



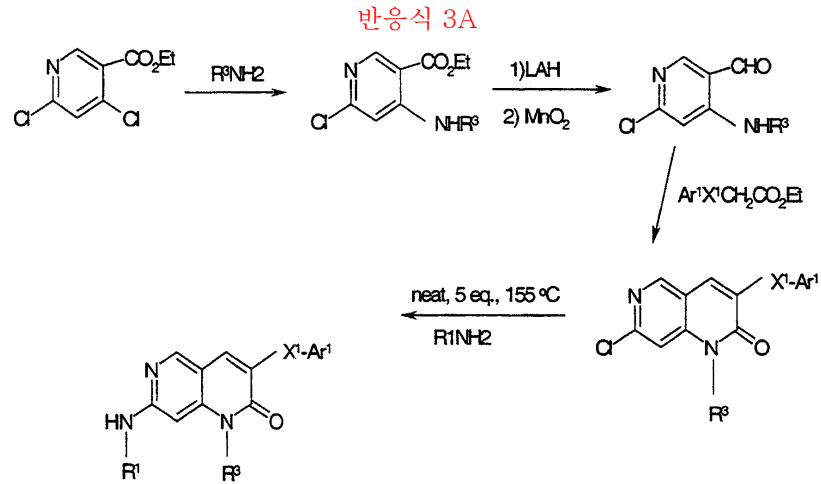
a. 아민화 시약(O-디페닐포스피닐하이드록실아민)은 콜빈(Colvin, E.W.), 커비(Kirby, G.W.) 및 윌슨(Wilson, A.C.)의 문헌[Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3835] 방법에 따라 제조하였다. 이의 사용에 대해서는 클롯처(Klottzer, W.), 스타들위저(Stadlwieser, J.) 및 라네버거(Raneburger)의 문헌[J. Org. Synth. 1986, 64, 96-103]을 참조한다.

반응식 1에서 화합물 Ie에 대해 전술된 바와 같이 설피이드(또는 상응하는 설피옥사이드 또는 설피온)을 화학식 R¹-NH₂의 아민으로 치환시켜 화학식 I의 화합물(Z가 CH이고, R₂가 H인 화학식 I의 화합물)을 제공한다. 얻어진 생성물을 R²-L(이때, R²는 알킬이고, L은 이탈기임)과 반응시켜 R²가 알킬인 화학식 I의 화합물을 수득한다.

Z가 CH인 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

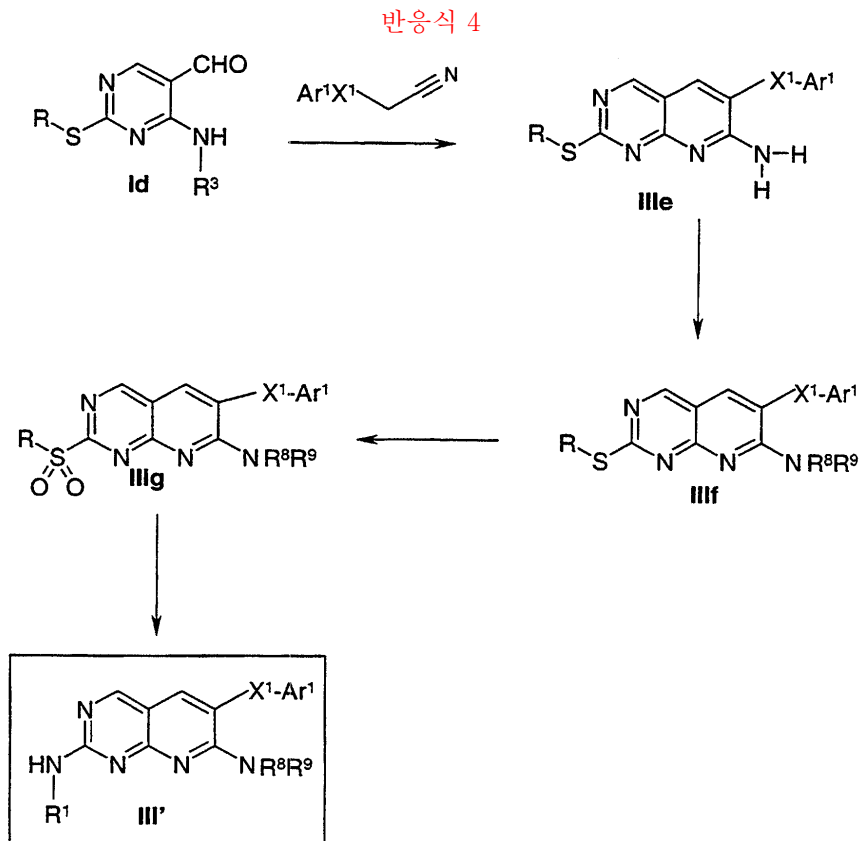


4-아미노-3,6-디브로모-피리딘(허토그(Den Hertog) 등의 문헌[Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64 85-100 (1945)])을 나트륨 메틸 티올레이트로 처리하여 4-아미노-3-브로모-6-메틸티오-피리딘을 수득한다(단계 a, 윈드샤이프(Windscheif, P.) 및 보에그틀(Voegtle, F.)의 문헌[*Synthesis*, 87092 (1994)] 참조). 메틸티오피리딘을 염기(예: 아세트산 칼륨 또는 트리부틸아민)의 존재하에 팔라듐 촉매(예: 아세트산팔라듐)하에서 Heck(Heck) 반응으로 비닐 에스테르(2a)와 커플링시켜 화학식 2b의 화합물을 수득한다(롱(Long, Y.) 및 부사카(Busacca, C.A.)의 문헌[*J. Org. Chem.*, 62, 6464-65 (1997)] 참조). 염기성 조건하에 폐환시켜 화학식 2c의 1,6-나프티리돈을 수득한다. 화학식 2c의 화합물을 알킬 할라이드(또는 임의의 기타 알킬화제 R³-X(이때, X은 이탈기임))에 의해 알킬화하여 화학식 2d의 1-알킬화된 나프티리돈을 수득한다. 화학식 2d의 화합물을 산화시키고, 반응식 1에서 화합물 I에 대해 전술된 바와 같이 설펜을 화학식 R¹NH₂의 아민으로 치환시켜 화학식 I'의 화합물(Z가 CH이고, R²가 H인 화학식 I의 화합물)을 제공한다. 얻어진 생성물을 R²-L(이때, R²는 알킬이고, L은 이탈기임)과 반응시켜 R²가 알킬인 화학식 I의 화합물을 수득한다. 다른 경로는 하기 반응식 3A에 나타낸다.



상기 경로의 예는 실시예 88에 나타나 있다.

화학식 II의 화합물은 하기 반응식 4에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.



반응식 1에서 Id의 Ie로의 전환에 대해 기술된 조건과 유사한 조건하에서 염기의 존재하에 화학식 Id(R^3 은 H임)의 카복스 알데하이드를 니트릴 $Ar^1-X^1CH_2-CN$ (이때, Ar^1 및 X^1 은 상기 정의된 것임)과 반응시켜 화학식 IIIe의 화합물을 제공한다. 화학식 IIIe의 화합물을 계속해서 알킬화제, 아실 할라이드, 이소시아네이트, 무수물 및 설포닐 할라이드에 의해 알킬화, 아실화 또는 설포닐화하여 R^8 및 R^9 가 발명의 요약에 기술된 바와 같은 화학식 IIIf의 화합물을 제공할 수도 있다. 후속적으로 화학식 IIIf의 화합물을 산화시키고 설포닐을 반응식 1에서 화합물 Ie에 대해 기술된 바와 같이 화학식 R^1NH_2 의 아민으로 치환시켜 화학식 III'의 화합물을 제공한다. 얻어진 생성물을 R^2-L (이때, R^2 는 알킬이고, L은 이탈기임)과 추가로 반응시켜 R^2 가 알킬인 화학식 II의 화합물을 수득한다.

당해 기술분야의 숙련자는 상기 반응식들의 특정한 변형이 예상되고 본 발명의 범주내에 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 특정한 단계는 특정 반응 조건에 적합하지 않은 작용기를 위한 보호기의 사용을 포함할 것이다.

화학식 I 및 II의 화합물, 및 화학식 I 및 II의 염기성 화합물과 산의 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 약학 제제의 형태로 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 정제, 피복정, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 장내, 예를 들어 경구 투여되거나, 예를 들어 비강 스프레이의 형태로 비강 투여되거나, 예를 들어 좌약의 형태로 직장내 투여될 수 있다. 그러나, 약학 제제는 또한 예를 들어 주사액의 형태로 비경구 투여될 수도 있다.

화학식 I 및 II의 화합물, 및 그의 상기 언급된 약학적으로 허용가능한 염은 약학 제제의 제조를 위한 약학적으로 비활성인 유기 또는 무기 담체를 사용하여 가공될 수 있다. 정제, 피복정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용의 상기 담체로서는 예를 들어 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등이 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 성분의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 일반적으로 담체가 요구되지 않는다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체는 예를 들어 물, 폴리올, 수크로즈, 전화당, 글루코즈 등이다. 좌약에 적합한 담체는 예를 들어 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

약학 제제는 또한 보존제, 가용화제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 차단제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 약학 제제는 또한 화학식 I 및 II의 화합물 및 그의 상기 언급된 약학적으로 허용가능한 염 이외의 치료에 유익한 물질을 함유할 수 있다.

화학식 I 또는 II, 또는 화학식 I 또는 II의 염기성 화합물과 산의 약학적으로 허용가능한 염을 상용성인 약학적으로 허용가능한 담체 물질과 함께 함유하는 약제도 또한, 1종 이상의 이들 화합물 또는 염 및 필요에 따라 1종 이상의 기타 치료에 유익한 물질을 상용성인 약학적 담체와 함께 생약 투여 형태로 만드는 것을 포함하는 상기 약제의 제조 방법과 마찬가지로 본 발명의 대상이다.

전술한 바와 같이, 화학식 I 및 II의 화합물 및 그의 상기 언급된 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명에 따라 치료 활성 물질로서, 특히 항염증제로서 또는 이식수술 후의 이식편 거부를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 투여량은 광범위한 한도내에서 변할 수 있고, 물론 각각의 특정 경우에서의 개개의 요건에 맞춰질 수 있다. 일반적으로, 성인에게 투여하는 경우 편리한 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 100mg/kg, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5mg/kg이어야 한다. 1일 투여량은 단일 투여량으로서 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있고, 또한 앞서 언급된 투여량 상한치는 필요한 것으로 밝혀지는 경우 그보다 클 수도 있다.

마지막으로, 약제를 제조하기 위한, 특히 염증성 질환, 면역 질환, 종양성 질환, 기관지폐 질환, 피부 질환 및 심혈관 질환의 치료 또는 예방, 천식, 중추신경계 질환 또는 당뇨병성 합병증의 치료, 또는 이식 수술 후의 이식편거부의 예방을 위한 화학식 I 및 II의 화합물 및 이들의 전술한 약학적으로 허용가능한 염의 용도도 또한 본 발명의 목적이다.

화학식 I 및 II의 화합물은 인간 또는 그밖의 포유동물에 의한 과도하거나 조절되지 않은 TNF 또는 p38 키나제 생성에 의해 야기되거나 악화되는 상기 포유동물의 임의의 질병 또는 질환의 치료에 유용하지만 이에 한정되지 않는다. 따라서, 본 발명은 효과적인 사이토킨-억제량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 사이토킨-매개 질환의 치료방법을 제공한다.

화학식 I 및 II의 화합물은 대상의 염증의 치료(이에 한정되지 않음), 및 열의 치료를 위한 해열제로서의 용도에 유용할 것이다. 본 발명의 화합물은 류마티스성 관절염, 척추 관절증, 통풍성 관절염, 골관절염, 전신성 홍반성 루푸스 및 유년성 관절염을 비롯한, 그러나 이에 한정되지 않는 관절염, 골관절염, 통풍성 관절염 및 그밖의 관절염 질환의 치료에 유용할 것이다. 이러한 화합물은 성인성 호흡 곤란 증후군, 폐형 사르코이드증, 천식, 규폐증 및 만성 폐 염증성 질환을 비롯한 폐 질환 또는 폐 염증의 치료에 유용할 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 패혈증, 패혈성 속, 그램음성패혈증, 말라리아, 수막염, 감염 또는 악성종양에 수반되는 악액질, 후천성면역결핍증후군(AIDS)에 수반되는 악액질, AIDS, ARC(후천성면역결핍증관련증후군), 폐렴 및 허피스 바이러스를 비롯한 바이러스성 및 세균성 감염의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 골 다공증과 같은 골 흡수 질환; 내독성 속; 독성 속 증후군; 재관류 손상; 이식편 대 호스트 반응 및 동종이식 거부반응을 비롯한 자가면역 질환; 죽상경화증, 혈전증, 울혈성 심부전 및 심장 재관류 손상을 비롯한 심혈관 질환; 신장 재관류 손상; 간 질환 및 선염; 및 감염으로 인한 근육통의 치료에 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 인플루엔자, 다발성 경화증, 암, 당뇨병, 전신성 홍반성 루푸스(SLE), 피부-관련 질병, 예를 들어 건선, 습진, 화상, 피부염, 켈로이드 형성, 및 흉터 조직 형성의 치료에 유용하다. 이

외에, 본 발명의 화합물은 염증성 장 질환과 같은 위장 장애, 크론병(Crohn's disease), 위염, 과민성 대장 증후군 및 궤양성 대장염의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 망막염, 망막병증, 포도막염, 눈부심 및 안 조직의 급성 손상과 같은 안질환의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 신생물을 비롯한 혈관생성; 전이; 각막 이식편 거부반응, 안 혈관 신생, 손상 또는 감염 이후의 혈관신생을 비롯한 망막 혈관신생, 당뇨병성 망막병증, 수정체후부섬유증식증 및 신생혈관 녹내장과 같은 안과 질환; 위궤양과 같은 궤양성 질환; 영양성 혈관종을 비롯한 혈관종, 비강인두의 혈관섬유종 및 골의 허혈 괴사와 같은 병적이지만 악성이 아닌 질병; 당뇨병성 신병증 및 심근병증; 및 자궁내막증과 같은 여성 생식기계통 질병의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 사이클로옥시게나제-2의 생성을 억제하는데 사용될 수 있다.

인간 치료에 유용한 것 이외에, 이들 화합물은 또한 포유동물, 설치류 등을 비롯한 반생종 동물, 외래 동물 및 사육 동물의 수의학 치료에 유용하다. 보다 바람직한 동물은 말, 개 및 고양이를 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 기타 종래의 소염제 대신, 스테로이드, 사이클로옥시게나제-2-억제제, NSAID, DMARDS, 면역억제인자, 5-리폭시게나제 억제제, LTB₄ 길항제 및 LTA₄ 가수분해효소 억제제 등과 함께 공동치료제로 부분적으로 또는 전적으로 사용될 수 있다.

본원에 사용된 "TNF 매개 질병"이란 용어는 TNF 자체의 조절, 또는 IL-1, IL-6 또는 IL-8(이에 한정되지 않음)과 같은 방출될 TNF 유발 다른 모노킨에 의해 TNF가 작용하는 임의의 모든 질병 및 질환 상태를 의미한다. 따라서, 예를 들어 IL-1이 주요 성분이고, 생성 또는 작용이 TNF에 반응하여 악화되거나 분비되는 질환 상태를 TNF에 의해 매개되는 질병으로 생각할 수 있다.

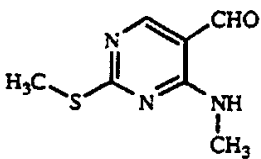
본원에 사용된 "p38 매개 질병"이란 용어는 p38 자체의 조절, 또는 IL-1, IL-6 또는 IL-8(이에 한정되지 않음)과 같은 방출될 p38 유발 다른 인자에 의해 p38이 작용하는 임의의 모든 질병 및 질환 상태를 의미한다. 따라서, 예를 들어 IL-1이 주요 성분이고, 생성 또는 작용이 p38에 반응하여 악화되거나 분비되는 질환 상태를 p38에 의해 매개되는 질병으로 생각할 수 있다.

TNF-β는 TNF-α(약액질로도 공지됨)와 유사한 구조 동족체이고, 이들 각각은 유사한 생물학적 반응을 유도하고 동일한 세포 수용체와 결합하기 때문에, 두가지 TNF-α 및 TNF-β의 합성은 본 발명의 화합물에 의해 억제되고, 이로써 본원에서는 달리 특별히 기재하고 있지 않는 한 "TNF"로서 총괄해서 언급하고 있다.

실시에

달리 언급하지 않으면, 융점(즉, MP)을 비롯한 모든 온도는 섭씨(°C)로 주어진다.

실시에 1: 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드의 제조



단계 A: 에틸 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트의 제조



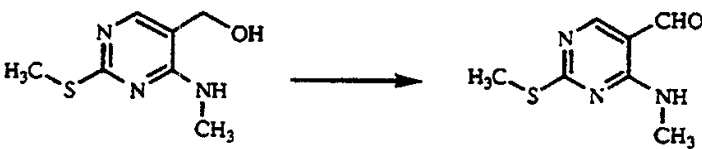
250ml의 디클로로메탄중 에틸-4-클로로-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트(알드리치(Aldrich), 20g, 86mmol)의 용액에 0°C에서 에탄올중 메틸아민의 용액(33%, 35ml, 281mmol)을 천천히 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 물(150ml)을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기상을 건조하고(MgSO₄) 여과하였다. 여액을 감압하에 증발시켜 19g의 에틸 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다.

단계 B: 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-메탄올의 제조



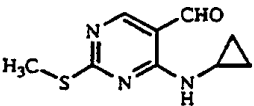
수소화 리튬 알루미늄(8.2g, 215mmol)을 5℃에서 무수 테트라하이드로푸란(300ml) 중에서 교반하고, 무수 테트라하이드로푸란(450ml)중 에틸 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트(46g, 215mmol)의 용액으로 적가하면서 처리하였다. 반응 혼합물을 15분간 교반한 후, 물(18ml)을 조심스럽게 적가하였다. 반응물을 30분간 교반한 후, 수산화 나트륨 수용액(15%, 8.5ml), 이어서 물(25.5ml)을 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 17시간동안 교반한 후 여과하였다. 여과기상의 잔사를 테트라하이드로푸란(2회, 100ml)으로 세척하고, 모은 여액 및 세척액을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/헥산(1/2)(200ml) 중에 현탁시키고, 고체를 여과하고 건조시켜 32.7g의 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-메탄올을 황색 고체로서 수득하였다.

단계 C: 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드의 제조



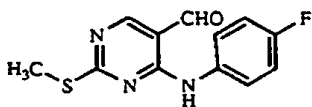
4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-메탄올(20g, 108mmol) 및 1L의 디클로로메탄을 교반하면서 혼합하고, 이산화망간(87g, 1mol)으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 24시간동안 교반한 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과기상의 잔사를 디클로로메탄(100ml)으로 세척하고, 모은 여액 및 세척액을 감압하에 증발시켜 15.8g의 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드를 백색 고체로서 수득하였다.

실시예 2: 4-(사이클로프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복스알데하이드의 제조



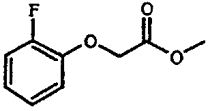
4-사이클로프로필아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드는 에틸 4-클로로-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트(알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Co.)) 및 사이클로프로필 아민(알드리치 케미칼 캄파니)을 출발물질로 하여 실시예 1(단계 A 내지 C)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 3: 4-[(4-플루오로페닐)아미노]-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복스알데하이드의 제조



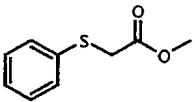
4-[(4-플루오로페닐)아미노]-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복스알데하이드는 에틸 4-클로로-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트(알드리치 케미칼 캄파니) 및 4-플루오로아닐린(알드리치 케미칼 캄파니)을 출발물질로 하여 실시예 1(단계 A 내지 C)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

실시예 4: 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트의 제조



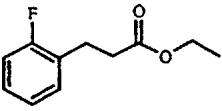
50ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 2-플루오로페놀(6.72g, 60mmol)의 용액에 메틸 브로모아세테이트(6.24ml, 65.92mmol) 및 탄산 칼륨(9.9g, 72mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간동안 교반한 후 물에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 건조하였다(염수, Na₂SO₄). 유기 용매를 증발시켜 10.5g의 각각의 아세테이트(공지된 문헌의 화합물의 데이터에 부합되는 스펙트럼 데이터)를 수득하였다.

실시예 5: 메틸 (페닐티오)아세테이트의 제조



25ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 티오펜올(1.09g, 9.9mmol)의 용액에 메틸 브로모아세테이트(1.1ml, 12mmol) 및 탄산 칼륨(2.0g, 14.5mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간동안 교반한 후 물에 부었다. 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 건조하였다(염수, Na₂SO₄). 유기 용매를 증발시켜 1.2g의 각각의 아세테이트(공지된 문헌의 화합물의 데이터에 부합되는 스펙트럼 데이터)를 수득하였다.

실시예 6: 에틸 3-(2-플루오로페닐)프로파노에이트의 제조



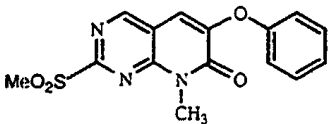
단계 A:

100ml의 EtOH중 (2E)-3-(2-플루오로페닐)프로프-2-엔산(10.0g, 9.9mmol)의 용액에 황산(0.2ml)을 첨가하였다. 반응물을 5시간동안 환류시킨 후 실온으로 냉각하였다. 반응액을 최초 부피의 1/4까지 증발시키고 물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후 건조하고(염수, Na₂SO₄) 완전히 증발시켜 에스테르를 수득하고 이를 단계 B에서 사용하였다.

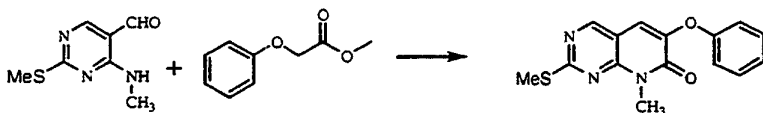
단계 B:

에스테르(단계 A)를 50ml의 에탄올에 용해시키고, 촉매량의 탄소상 팔라듐을 첨가하였다. 반응물을 파(Parr) 수소화 반응기에서 실온에서 6시간동안 수소화했다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 용매를 감압하에 증발시켜 9.8g의 플루오로프로파노에이트(공지된 문헌의 화합물의 데이터에 부합되는 스펙트럼 데이터)를 수득하였다.

실시예 7: 6-페녹시-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 1)의 제조

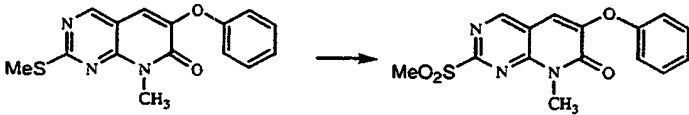


단계 A: 6-페녹시-8-메틸-2-(티오메틸)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



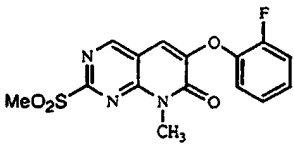
150ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(10g, 54.6mmol) 및 메틸 페녹시아세테이트(알드리치, 11.4g, 68.6mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(14g, 101.4mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(3회, 6.0g, 36.1mmol) 및 탄산 칼륨(6.0g, 44mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(300ml)을 첨가하였다. 용액을 1시간동안 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산-50/50 내지 EtOAc 100%)한 후 용매의 증발을 거쳐 분리시켜 5g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺11=300)를 수득하였다.

단계 B: 6-페녹시-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 1)의 제조

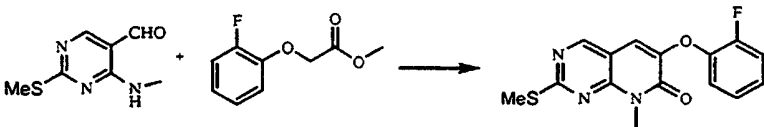


설파이드(5.07g, 17.8mmol)를 100ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 5.9g, 24mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 내지 16시간동안 교반하고, 여과한 후 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(2회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na₂SO₄), 감압하에 증발시켰다. 생성된 고체를 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산-80/20)한 후, 용매의 증발을 거쳐 분리시켜 3.0g의 설펜(질량 스펙트럼 M⁺1=332)을 수득하였다.

실시에 8: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 2)의 제조

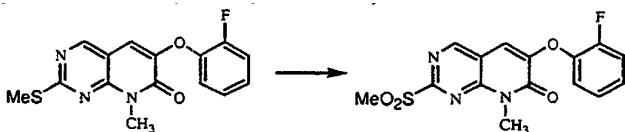


단계 A: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



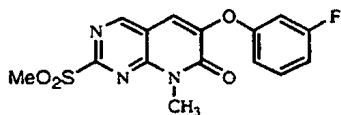
50ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(4.8g, 26.2mmol) 및 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트(5.9g, 32mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(6.0g, 43.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(2.0g, 10.8mmol) 및 탄산 칼륨(2.0g, 15mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(700ml)을 첨가하였다. 용액을 45분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 물(2회, 100ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트(100ml)에 첨가하고, 1시간동안 교반하였다. 그 다음, 고체를 여과에 의해 분리하고 건조시켜 6.4g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺1=318, 융점: 234 내지 236℃)를 수득하였다.

단계 B: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 2)의 제조

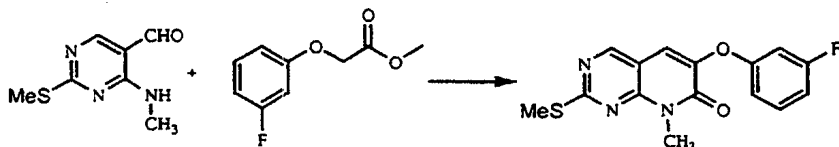


설파이드(6.3g, 20.5mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 9.9g, 44.2mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 내지 16시간동안 교반한 후 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na₂SO₄), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 1시간동안 교반하고 여과하여 설피온(질량 스펙트럼 M⁺1=350, 융점: 158 내지 162°C)을 수득하였다.

실시예 9: 6-(3-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설피온 3)의 제조

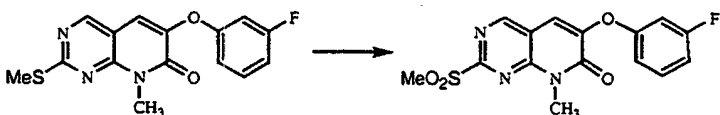


단계 A: 6-(3-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



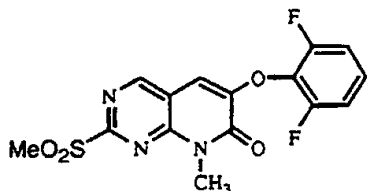
5ml의 1-메틸-2-피리리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(0.55g, 26.2mmol) 및 메틸 3-플루오로페녹시아세테이트(0.61g, 3.3mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(0.6g, 4.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(0.3g, 1.5mmol) 및 탄산 칼륨(0.4g, 2.9mmol)을 첨가하였다. 120°C에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(100ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2회, 75ml)로 추출하고, 생성된 유기 용액을 물(5회, 50ml)로 세척한 후 건조하였다(염수, MgSO₄). 용액을 증발시켜 고체를 수득하고, 이를 재결정(EtOAc/헥산)하여 1.0g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺1=317)를 수득하였다.

단계 B: 6-(3-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설피온 3)의 제조

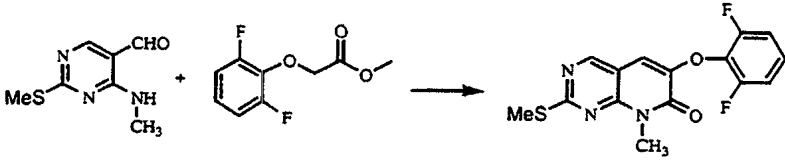


설파이드(1.02g, 3.2mmol)를 25ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 1.7g, 9.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 염화 메틸렌(25ml)으로 희석한 후, 아황산 나트륨 수용액(3회, 50ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 50ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, MgSO₄), 증발시켜 0.64g의 설피온(질량 스펙트럼 M⁺1=349)을 수득하였다.

실시예 10: 6-(2,6-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설피온 4)의 제조

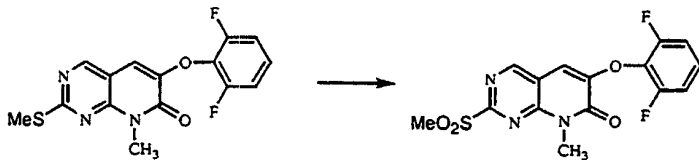


단계 A: 6-(2,6-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



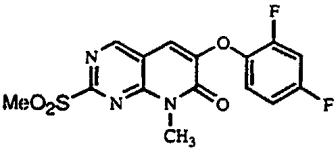
50ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(4.8g, 26.2mmol) 및 메틸 2,6-디플루오로페녹시아세테이트(2,6-디플루오로페놀을 사용하여 실시예 4에서와 같이 제조됨, 5.9g, 32mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(6.0g, 43.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(2회, 2.0g, 10.8mmol) 및 탄산 칼륨(2.0g, 15mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(70ml)을 첨가하였다. 용액을 30분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 물(2회), 에틸 아세테이트 및 에테르로 세척하였다. 그 다음, 고체를 건조시켜 7.0g의 설파이드(질량 스펙트럼 $M^{+1}=336$, 융점: 247 내지 250.7℃)를 수득하였다.

단계 B: 6-(2,6-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 4)의 제조

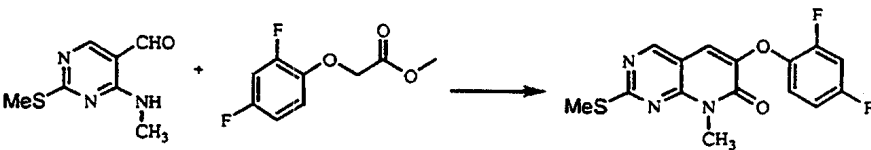


설파이드(7.0g, 20.8mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 11.5g, 51.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 여과한 후, 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na_2SO_4), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 1시간동안 교반하고 여과하여 5.5g의 설폰(질량 스펙트럼 $M^{+1}=368$, 융점: 215.2 내지 216.4℃)을 수득하였다.

실시예 11: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 5)의 제조

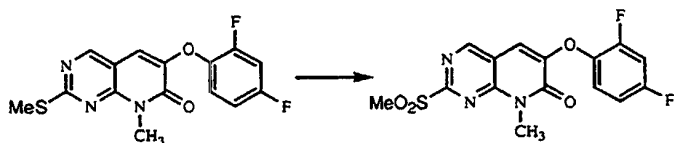


단계 A: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



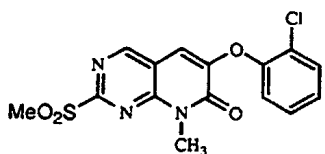
50ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(4.8g, 26.2mmol) 및 메틸 2,4-디플루오로페녹시아세테이트(2,4-디플루오로페놀을 사용하여 실시예 4에서와 같이 제조됨, 5.4g, 29mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(6.0g, 43.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(2.5g, 13.4mmol) 및 탄산 칼륨(2.5g, 18mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(100ml)을 첨가하였다. 용액을 45분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 물(3회)로 세척하고, 에틸 아세테이트(75ml)에 첨가하고, 1시간동안 교반하였다. 그 다음, 고체를 여과를 거쳐 분리하고 건조시켜 6.1g의 설파이드(질량 스펙트럼 $M^{+1}=336$, 융점: 175.2 내지 176.9℃)를 수득하였다.

단계 B: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 5)의 제조

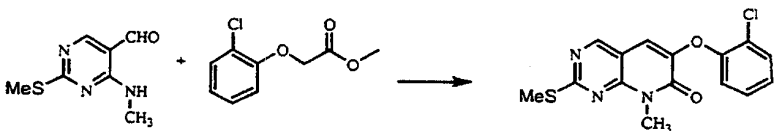


설파이드(6.0g, 20.5mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로페벤조산(77%, 9.3g, 41.5mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na₂SO₄), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 1시간동안 교반하고 여과하여 설폰(질량 스펙트럼 M⁺=368, 용점: 177.2 내지 178.5℃)을 수득하였다.

실시예 12: 6-(2-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설폰 6)의 제조

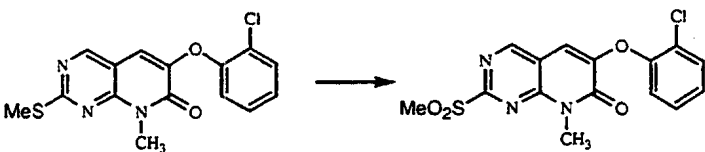


단계 A: 6-(2-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



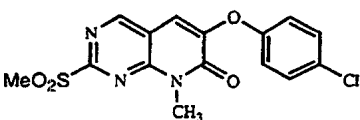
80ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(5.5g, 30mmol) 및 메틸 2-클로로페녹시아세테이트(2-클로로페놀을 사용하여 실시예 4에서와 같이 제조됨, 7.0g, 35mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(9.0g, 65.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(2회, 0.5g, 2.5mmol) 및 탄산 칼륨(2회, 2.0g, 15mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(100ml)을 첨가하였다. 용액을 45분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물(2회) 및 에테르(2회)로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 건조시켜 9.0g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺=334)를 수득하였다.

단계 B: 6-(2-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설폰 6)의 제조

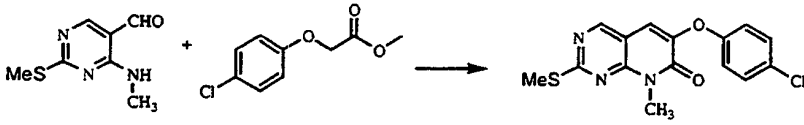


설파이드(8.9g, 26.7mmol)를 70ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로페벤조산(77%, 13g, 58mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 여과한 후 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na₂SO₄), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 18시간동안 교반하고 여과하여 8.5g의 설폰(질량 스펙트럼 M⁺=366)을 수득하였다.

실시예 13: 6-(4-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설폰 7)의 제조

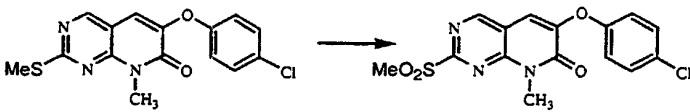


단계 A: 6-(4-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



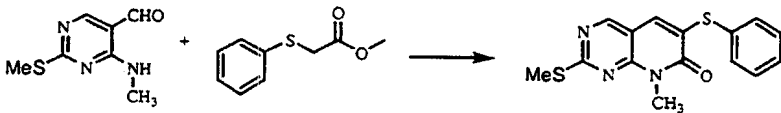
5ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(0.55g, 3.0mmol) 및 메틸 4-클로로페녹시아세테이트(4-클로로페놀을 사용하여 실시예 4에서와 같이 제조됨, 0.66g, 3.3mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(0.5g, 3.6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 페녹시아세테이트(0.3g, 1.5mmol) 및 탄산 칼륨(0.4g, 2.9mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(100ml)에 부었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(2회, 75ml)로 추출하고, 생성된 유기 용액을 물(5회, 50ml)로 세척한 후 건조하였다(염수, MgSO₄). 용액을 증발시켜 고체를 수득하고 이를 재결정(EtOAc/헥산)하여 0.55g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺=334)를 수득하였다.

단계 B: 6-(4-클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설피온 7)의 제조



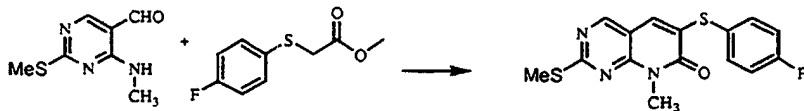
설파이드(1.44g, 4.3mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 2.2g, 12.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 여과한 후 아황산 나트륨 수용액(3회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 50ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, MgSO₄), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 18시간동안 교반하고 여과하여 0.7g의 설피온(질량 스펙트럼 M⁺=366)을 수득하였다.

실시예 14: 8-메틸-2-(메틸티오)-6-(페닐티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설파이드 1)의 제조



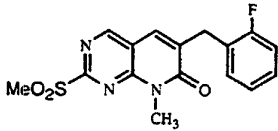
25ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(549mg, 3mmol) 및 메틸 (페닐티오)아세테이트(600mg, 3.3mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(750mg, 5.4mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 실온으로 냉각하고 물(50ml)을 첨가하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(75ml)로 추출하여 유기 용액을 수득하고, 이를 물(2회, 50ml)로 세척하고 건조하였다(염수, Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 고체를 수득하고 이를 에테르 및 헥산과 함께 1시간동안 교반하였다. 고체를 여과하여 0.67g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺=316)를 수득하였다.

실시예 15: 6-[(4-플루오로페닐)티오]-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설파이드 2)의 제조

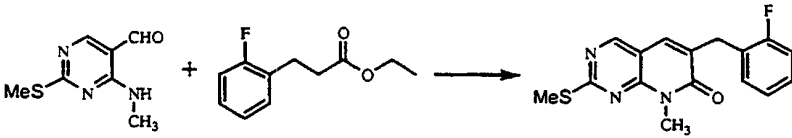


25ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(0.55g, 3mmol) 및 메틸 (4-플루오로페닐티오)아세테이트(4-플루오로티오페놀을 사용하여 실시예 5에서와 같이 제조됨, 0.65g, 3.3mmol)의 혼합물에 수지 기재에 결합된 1,3,4,6,7,8-헥사하이드로-2H-피리미도(1,2-a)피리미딘 중합체(알드리치, 200mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하였다. 12시간 후, 실온으로 냉각하고 물(50ml)에 첨가하였다. 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(75ml)로 추출하여 유기 용액을 수득하고, 이를 물(2회, 50ml)로 세척하고 건조하였다(염수, Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 0.95g의 설파이드(질량 스펙트럼 M⁺=334)를 수득하였다.

실시예 16: 6-(2-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설피온 8)의 제조

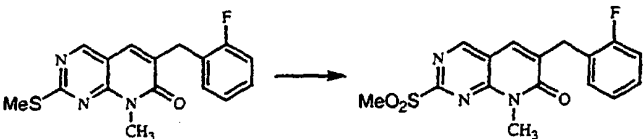


단계 A: 6-(2-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



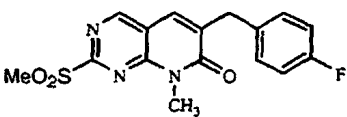
50ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(4.8g, 26.2mmol) 및 에틸 3-(2-플루오로페닐)프로파노에이트(5.7g, 29mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(6.0g, 43.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 프로파노에이트(1.5g, 7.6mmol) 및 탄산 칼륨(3.0g, 22mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(700ml)을 첨가하였다. 용액을 45분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 물(3회, 50ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트(75mg)에 첨가하고, 1시간동안 교반하였다. 그 다음, 고체를 여과를 통해 분리하고 건조시켜 7.5g의 설파이드(질량 스펙트럼 $M^+ = 316$, 융점: 156 내지 159℃)를 수득하였다.

단계 B: 6-(2-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설포닐 8)의 제조

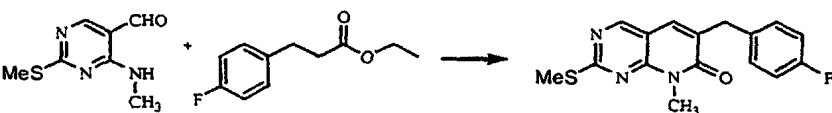


설파이드(7.4g, 23.5mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 11.5g, 51mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 여과한 후 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na_2SO_4), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 1시간동안 교반하고 여과하여 설포닐(질량 스펙트럼 $M^+ = 348$, 융점: 153.8 내지 154.4℃)을 수득하였다.

실시에 17: 6-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설포닐 9)의 제조

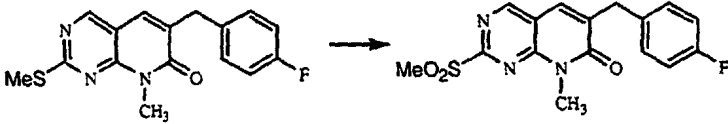


단계 A: 6-(2-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



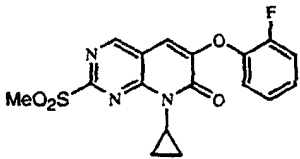
50ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(4.8g, 26.2mmol) 및 에틸 3-(4-플루오로페닐)프로파노에이트(실시에 6에서와 같이 제조됨, 5.7g, 29mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(6.0g, 43.5mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고, 12시간 후, 추가의 프로파노에이트(1.5g, 7.6mmol) 및 탄산 칼륨(3.0g, 22mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 6시간동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각하고 물(100ml)을 첨가하였다. 용액을 45분간 교반하고 여과하였다. 생성된 고체를 물(2회)로 세척한 후 여과를 통해 분리하고, 건조시켜 6.5g의 설파이드(질량 스펙트럼 $M^+ = 316$)를 수득하였다.

단계 B: 6-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설포닐 9)의 제조

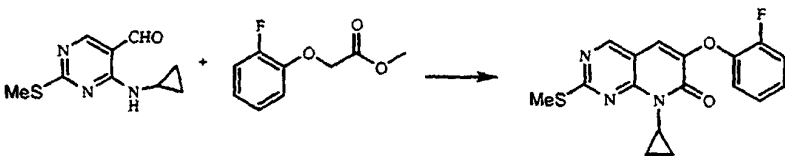


설파이드(6.5g, 20.6mmol)를 50ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 10.1g, 45mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반하고, 여과한 후 아황산 나트륨 수용액(2회, 75ml), 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 75ml)으로 세척하였다. 그 다음, 유기 용액을 건조하고(염수, Na₂SO₄), 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 함께 1시간동안 교반하고 여과하여 6.7g의 설펜(질량 스펙트럼 M⁺=348)을 수득하였다.

실시예 18: 8-사이클로프로필-6-(2-플루오로페녹시)-2-(메틸설폰닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 10)의 제조

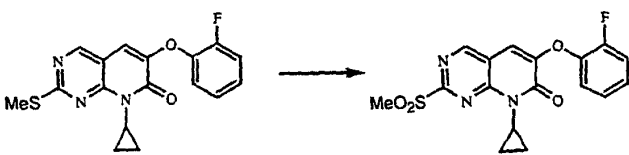


단계 A: 8-사이클로프로필-6-(2-플루오로페녹시)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



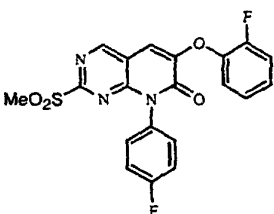
사이클로프로필 설파이드는 4-(사이클로프로필아미노)-2-(메틸티오)피리미딘-5-카복스알데하이드(실시예 2, 1.814g, 8.67mmol) 및 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트(실시예 4, 1.756g, 9.53mmol)를 출발물질로 하여 실시예 8(단계 A)에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 이를 즉시 단계 B에서 사용하였다.

단계 B: 8-사이클로프로필-6-(2-플루오로페녹시)-2-(메틸설폰닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 10)의 제조

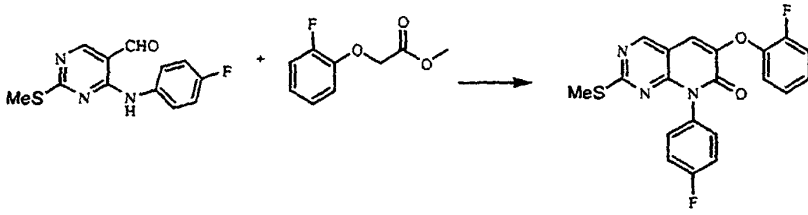


설파이드(3.02g, 8.8mmol)를 50ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 0℃로 냉각하고, 온도를 일정하게 유지하면서 50ml의 물중 옥손(알드리치, 10.8g, 17.6mmol)을 적가하였다. 첨가를 완결시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4 시간동안 교반하였다. 그 다음, 물(50ml) 및 에틸 아세테이트(75ml)를 첨가하고, 반응물을 2개의 상으로 분배하였다. 유기 층을 건조하고(염수, MgSO₄), 용매를 증발시켜 2.26g의 설펜(질량 스펙트럼 M⁺=376)을 수득하였다.

실시예 19: 6-(2-플루오로페녹시)-8-(4-플루오로페닐)-2-(메틸설폰닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 11)의 제조

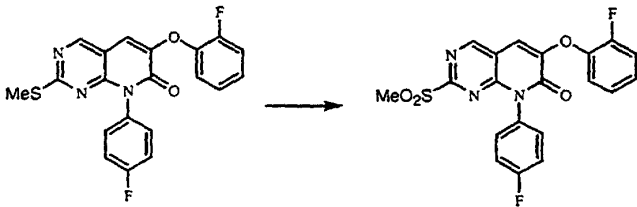


단계 A: 6-(2-플루오로페녹시)-8-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



플루오로페닐 설파이드는 4-[(4-플루오로페닐)아미노]-2-(메틸티오)피리미딘-5-카르보알데하이드(실시예 3, 1.22g, 4.6mmol) 및 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트(실시예 4, 0.93g, 5.7mmol)를 출발물질로 하여 실시예 8(단계 A)에 기재된 방법을 사용하여 제조하였다. 이를 즉시 단계 B에서 사용하였다.

단계 B: 6-(2-플루오로페녹시)-8-(4-플루오로페닐)-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(설펜 11)의 제조



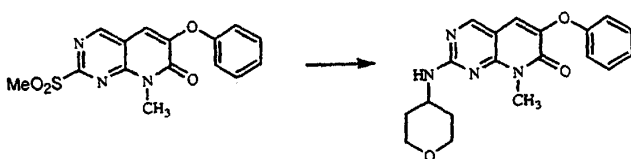
설파이드(0.75g, 1.88mmol)를 20ml의 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 0℃로 냉각하고, 온도를 일정하게 유지하면서 20ml의 물중 옥손(알드리치, 2.38g, 3.88mmol)을 적가하였다. 첨가를 완결시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 4 시간동안 교반하였다. 그 다음, 물(100ml) 및 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하고, 반응물을 2개의 상으로 분배하였다. 유기층을 건조하고(염수, MgSO₄), 용매를 증발시켜 0.77g의 설펜(질량 스펙트럼 M⁺=414, 융점: 82.3 내지 91.5℃)을 수득하였다.

실시예 20: 2-아미노-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 설펜 2(0.315g, 0.9mmol) 및 암모니아(1,4-디옥산중 0.5M, 2ml, 1mmol)의 혼합물을 질소 분위기하에 80℃에서 4시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 감압하에 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-99/1)를 통해 정제하였다. 생성물을 용매의 증발을 통해 분리하고 건조시켜 0.33g의 아민(질량 스펙트럼 M⁺=287, 융점: 240.8 내지 242.6℃)을 수득하였다.

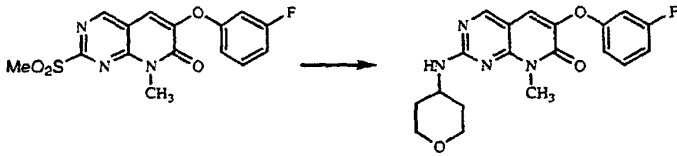
실시예 21: 6-(페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



0.2ml의 1-메틸-2-피롤리딘논중 설펜 1(0.20g, 0.6mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(콤비-블록스-벤더 (Combi-Blocks-vendor), 0.183g, 1.81mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물

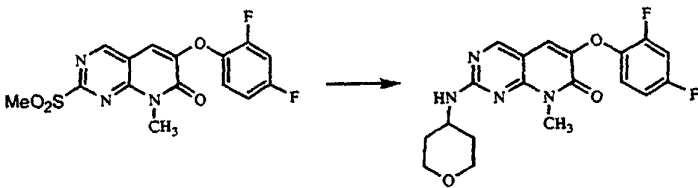
에 붓고, 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 물(5회, 50ml)로 세척하고, 건조하였다(염수, MgSO₄). 용매를 증발시키고 메탄올을 첨가하고, 이어서 산성화(1M, HCl/Et₂O, 1.5당량)하여 염산 염을 수득하고 이를 여과를 통해 고체(0.166g, 질량 스펙트럼 M⁺=353)로서 분리하였다.

실시예 22: 6-(3-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



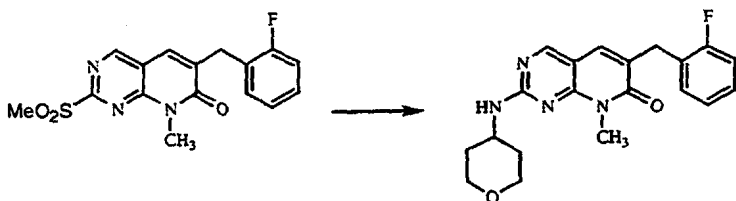
0.2ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설폰 3(0.20g, 0.57mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(콤비-블록스-벤더, 0.173g, 1.72mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(0.2 내지 0.5ml)을 첨가하였다. 생성물을 침전시키고 여과를 통해 분리하였다. 황색 고체를 메탄올(5ml)을 사용하여 플라스크로 옮겼다. 에테르 중 염산(1M, 1.5당량)을 적가하고, 15시간동안 교반하여 염산 염을 수득하고, 이를 고체(0.129g, 질량 스펙트럼 M⁺=371)로서 분리하였다.

실시예 23: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



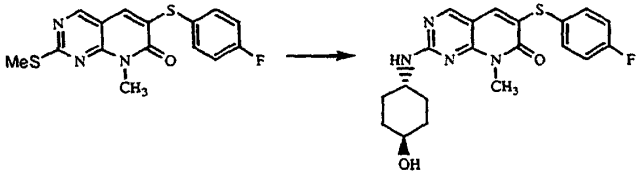
0.3ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설폰 5(0.20g, 0.54mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(콤비-블록스-벤더, 0.165g, 1.63mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 물(5회, 25ml)로 세척하고, 건조하였다(염수, MgSO₄). 용매를 증발시키고, 메탄올, 이어서 에테르중 염산(1M, 1.5당량)을 첨가하여 염산 염을 수득하고, 이를 여과를 통해 고체(0.180g, 질량 스펙트럼 M⁺=389)로서 분리하였다.

실시예 24: 6-(2-플루오로벤질)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



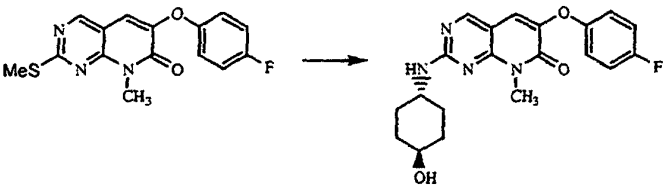
0.3ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설폰 8(0.35g, 1.01mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(콤비-블록스-벤더, 0.35g, 3.47mmol)의 혼합물을 80℃에서 3시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 물(5회, 25ml)로 세척하고, 건조하였다(염수, MgSO₄). 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)하여 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(5ml)을 사용하여 플라스크로 옮겼다. 에테르중 염산(1M, 1.5당량)을 적가하고, 1시간동안 교반하여 염산 염을 수득하고, 이를 여과를 통해 고체(0.299g, 질량 스펙트럼 M⁺=369, 융점: 198.4 내지 201.6℃)로서 분리하였다.

실시예 25: 6-[(4-플루오로페닐)티오]-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



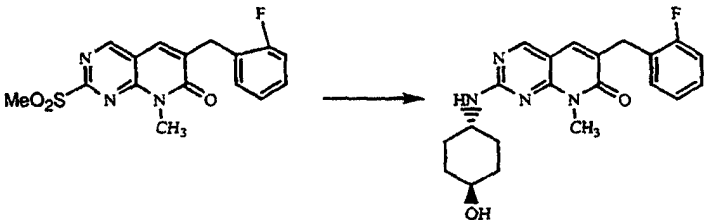
0.3ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설파이드 2(0.333g, 1.0mmol) 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(0.345g, 3.0mmol)의 혼합물을 120℃에서 24시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물에 붓고, 2시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물(2회)로 행구고, 건조하였다. 생성물을 메탄올(5ml)을 사용하여 플라스크로 옮기고, 에테르중 염산(1M, 1.5당량)을 적가하였다. 유기 용매를 감압하에 증발시키고, 에테르/메탄올을 첨가하였다. 2시간동안 교반하고, 여과하고 건조시켜 염산 염을 수득하고, 이를 고체(0.286g, 질량 스펙트럼 $M^+1=401$, 융점: 246.2 내지 247.5℃)로서 분리하였다.

실시예 26: 6-(4-플루오로페녹시)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



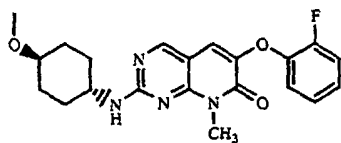
0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 4-플루오로페녹시 설파이드(실시예 8의 단계 A 참조, 0.4g, 1.26mmol) 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(0.7g, 6.0mmol)의 혼합물을 120℃에서 24시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 물(5회, 25ml)로 세척하고, 건조하였다(염수, $MgSO_4$). 용매를 증발시키고, 크로마토그래피(SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH=95/5$)하여 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(5ml)을 사용하여 플라스크로 옮겼다. 에테르중 염산(1M, 1.5당량)을 적가하고, 1시간동안 교반하여 염산 염을 수득하고, 이를 여과를 통해 고체(0.286g, 질량 스펙트럼 $M^+1=385$, 융점: 253.2 내지 253.9℃)로서 분리하였다.

실시예 27: 6-(2-플루오로벤질)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

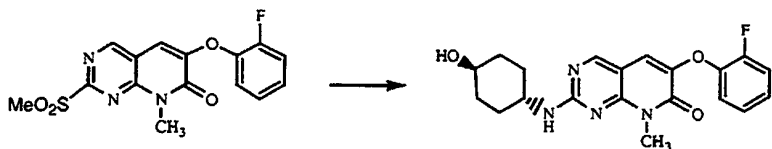


0.35ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설폰 8(0.348g, 1.0mmol) 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(0.35g, 3.0mmol)의 혼합물을 80℃에서 30분간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(0.2 내지 0.5ml)을 교반하면서 첨가하였다. 생성물을 침전시키고, 여과를 통해 분리하였다. 고체를 메탄올(5ml)을 사용하여 플라스크로 옮겼다. 에테르중 염산(1M, 1.5당량)을 적가하고, 30분동안 교반하여 염산 염을 수득하고, 이를 고체(0.233g, 질량 스펙트럼 $M^+1=383$, 융점: 229.5 내지 230.2℃)로서 분리하였다.

실시예 28: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(4-메톡시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

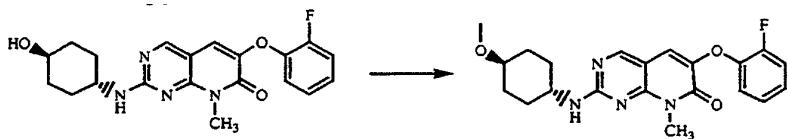


단계 A: 6-(2-(2-플루오로페녹시)-2-[(4-하이드록시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



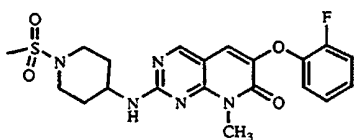
2ml의 1-메틸-2-피롤리디논중 설포 2(0.20g, 1.15mmol) 및 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(0.123g, 1.15mmol)의 혼합물을 120°C에서 17시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압하에 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 모으고 증발시켜 0.20g의 생성물을 수득하였다. 이를 즉시 단계 B에서 사용하였다.

단계 B: 6-(2-(2-플루오로페녹시)-2-[(4-메톡시사이클로헥실)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

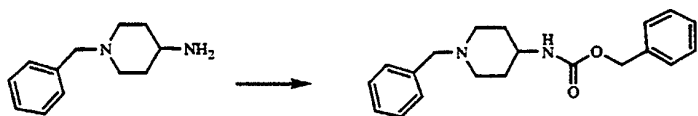


2ml의 테트라하이드로푸란중 새로 제조된 은 산화물(질산은의 수성 혼합물로부터 여과되고 건조됨, 0.44g, 2.70mmol) 및 수산화 나트륨(0.21g, 5.20mmol)의 슬러리에 피리미딘-7(8H)-온(단계 A, 0.20g, 0.52mmol) 및 메틸 요오다이드(0.065 ml, 1.04mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 3일간 교반한 후, 추가의 은 산화물 및 메틸 요오다이드(0.98ml, 15.7mmol)를 첨가하고; 온도를 환류온도까지 올리고, 2주간 반응을 지속시켰다. 2주간의 기간 이후에 혼합물을 실온으로 냉각하고, 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH-90/9/1)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유한 분획을 모으고, 감압하에 증발시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르중 염산(1M, 1.0당량)을 첨가하였다. 고체를 여과를 통해 분리하고, 에테르로 행구고, 건조시켜 0.030g의 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺=399, 융점: 135.0 내지 145.0°C)으로서 수득하였다.

실시예 29: 6-(2-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



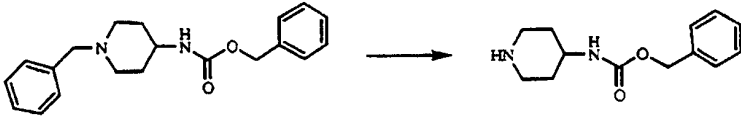
단계 A: 벤질 1-벤질피페리딘-4-일카바메이트의 제조



테트라하이드로푸란 600ml중의 4-아미노-1-벤질피페리딘(41.2g, 216.5mmol)과 트리에틸아민(51.3ml, 369mmol)의 0°C 용액에 벤질 클로로포르메이트(31ml, 217mmol)를 반응 온도가 5 내지 10°C로 유지하는 속도로 30 내지 45분에 걸쳐

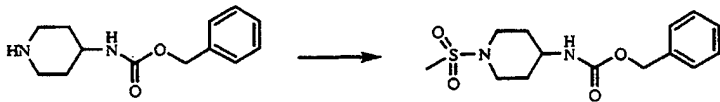
적가하였다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 12시간동안 교반하였다. 감압하에 용매 및 휘발성 물질을 제거하였다. 이어서, 물(500ml) 및 에틸 아세테이트(1.2ℓ)를 첨가하고, 반응액을 2개의 상 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 중탄산 나트륨 수용액(2회, 150ml)으로 세척하고, 이어서 건조하였다(염수 및 MgSO₄). 용매를 증발시켜 황갈색 액체를 수득하였으며, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산-30/70 내지 EtOAc-100)를 통해 정제하여 백색 고체로서 아민(질량 스펙트럼 M⁺: 324, 용점: 79.1 내지 79.6℃) 27.8g을 수득하였다.

단계 B: 벤질 피페리딘-4-일카바메이트의 제조



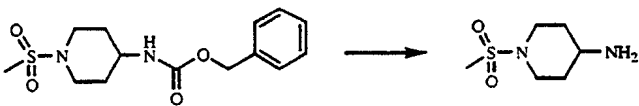
벤질 아민(27.8g, 85.7mmol)을 실온에서 염화 메틸렌 400ml에 용해시키고, 염화 메틸렌 50ml중의 1-클로로-에틸클로로포르메이트(25.4g, 178mmol)를 부가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 감압하에 용매 및 휘발성 물질을 제거하고, 메탄올 500ml를 첨가하였다. 반응액을 1시간동안 교반하면서 가열 환류하고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 증발을 통해 반응 용액을 제거하여 회백색 고체로서 피페리딘(질량 스펙트럼 M⁺: 235, 용점: 190.7 내지 192.2℃) 26.3g을 수득하였다.

단계 C: 벤질 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일카바메이트의 제조



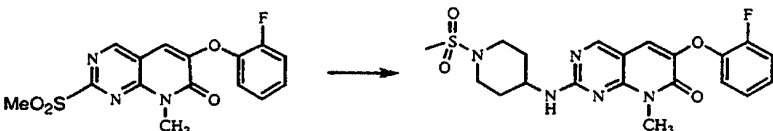
보호된 피페리딘(10g, 42.7mmol) 및 트리에틸아민(12ml, 86.7mmol)을 실온에서 염화 메틸렌 500ml에 용해시켰다. 염화 메틸렌 20ml중의 메탄 설포닐클로라이드(4.3ml, 55.5mmol)를 부가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가가 끝난 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 감압하에 용매 및 휘발성 물질을 제거하였다. 에틸 아세테이트(500ml) 및 염산 수용액(0.5M, 350ml)을 첨가하였다. 반응액을 2개의 상 사이에 분배시키고, 수성층을 제거하였다. 유기층을 염산 수용액(0.5M, 2회, 100ml)으로 다시 세척하고, 이어서 포화 중탄산 나트륨 수용액(3회, 100ml)으로 세척하였다. 이어서, 반응 용매를 건조하고(염수 및 MgSO₄), 감압하에 증발시켜 메탄 설포나미드(용점: 148.6 내지 152.8℃) 9.2g을 수득하였다.

단계 D: 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민의 제조



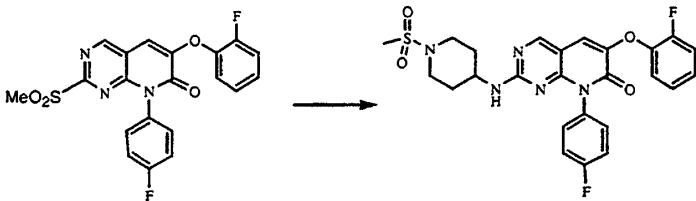
질소 분위기하에 500ml 둥근 바닥 플라스크에서 메탄 설포나미드(9.2g, 29.5mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란 200ml에 용해시켰다. 이어서, 탄소상의 팔라듐(10%, 2 내지 3g)을 첨가하고, 반응 용기를 수소 가스(3회)로 플라싱시켰다. 수소 가스 실험기구(balloon)를 반응 플라스크에 놓고, 용액을 15시간동안 교반하였다(여분의 촉매가 첨가되고, 필요한 경우 수소 실험기구가 채워짐). 염화 메틸렌(100ml)을 반응액에 첨가하고, 이를 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 감압하에 용매를 증발시켜 목적하는 아민(질량 스펙트럼 M⁺: 179, 용점: 65.3 내지 65.7℃) 4.63g을 수득하였다.

단계 E: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-{{1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일}아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



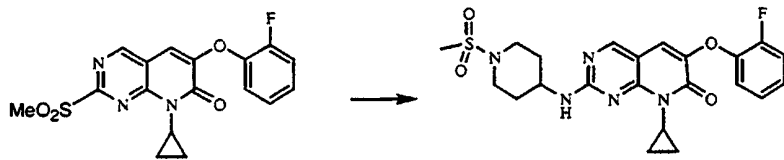
1-메틸-2-피롤리디논 0.45ml중의 설폰 2(0.2g, 0.57mmol)와 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(실시예 29의 단계 A 내지 단계 D, 0.243g, 1.36mmol)의 혼합물을 3시간동안 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(0.2 내지 0.5ml)을 첨가하였다. 생성물을 침전시키고, 여과를 통해 단리하였다. 고체를 메탄올(5ml)과 함께 플라스크로 옮겼다. 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 적가한 후에 교반하여 염산 염을 수득하였으며, 이를 고체(0.143g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 448)로서 단리하였다.

실시예 30: 6-(2-플루오로페녹시)-8-(4-플루오로페닐)-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



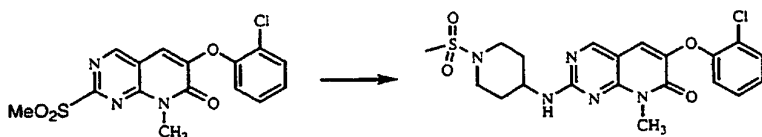
1-메틸-2-피롤리디논 0.2ml중의 설폰 11(0.2g, 0.46mmol)과 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(실시예 29의 단계 A 내지 단계 D, 0.112g, 0.62mmol)의 혼합물을 1시간동안 110℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트(40ml)를 첨가하였다. 반응액을 옮기고, 건조하고(염수 및 $MgSO_4$), 증발시켜 조질의 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피(SiO_2 , 제조용 TLC 플레이트, EtOAc/헥산-80/20)를 통해 정제한 후에 단리하고, 감압하에 증발시켜 유리 아민을 수득하였다. 이 생성물을 염화 메틸렌에 용해시키고, 에테르(1M, 0.4ml)중의 염산을 가한 후에 교반하였다. 여과 및 건조를 통해 고체로서 염산 염(0.13g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 528, 융점: 223.4 내지 225℃)을 단리하였다.

실시예 31: 8-사이클로프로필-6-(2-플루오로페녹시)-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 0.4ml중의 설폰 10(0.361g, 0.97mmol)과 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(실시예 29의 단계 A 내지 단계 D, 0.262g, 1.47mmol)의 혼합물을 2시간동안 110℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트(40ml) 및 물(40ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2개의 층 사이에 분배시키고, 수성층을 폐기하였다. 이어서, 유기층은 건조하고(염수 및 $MgSO_4$), 증발시켜 조질의 생성물을 수득하였다. 크로마토그래피(SiO_2 , 제조용 TLC 플레이트, EtOAc/헥산-80/20)를 사용하여 이를 정제한 후 단리하고, 감압하에 증발시켜 유리 아민을 수득하였다. 이 생성물을 염화 메틸렌에 용해시키고, 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 가한 후에 교반하였다. 여과 및 건조를 통해 고체로서 염산 염(0.27g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 474)을 단리하였다.

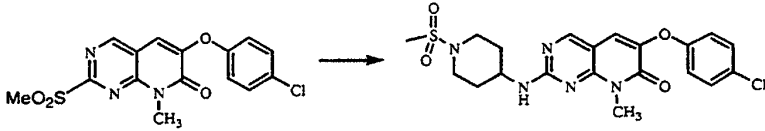
실시예 32: 6-(2-클로로페녹시)-8-메틸-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 0.2ml중의 설폰 6(0.2g, 0.55mmol)과 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(실시예 29의 단계 A 내지 단계 D, 0.195g, 1.09mmol)의 혼합물을 3시간동안 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(1ml)을 첨가하

였다. 생성물을 침전시키고, 여과를 통해 분리하였다. 고체를 메탄올(5ml)과 함께 플라스크로 옮겼다. 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 적가한 후에 교반하여 염산 염을 수득하였으며, 이를 고체(0.145g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 465)로서 분리하였다.

실시예 33: 6-(4-클로로페녹시)-8-메틸-2-[[1-(메틸설포닐)피페리딘-4-일]아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 0.2ml중의 설포 7(0.17g, 0.46mmol)과 1-(메틸설포닐)피페리딘-4-아민(실시예 29의 단계 A 내지 단계 D, 0.164g, 0.92mmol)의 혼합물을 3시간동안 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(1ml)을 첨가하였다. 생성물을 침전시키고(3일), 여과를 통해 분리하였다. 고체를 메탄올(5ml)과 함께 플라스크로 옮겼다. 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 적가한 후에 교반하여 염산 염(0.2g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 465)을 수득하였다.

실시예 34: 2-(사이클로프로필아미노)-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



질소 분위기하에 설포 2(0.35g, 1.0mmol)와 사이클로프로필아민(1ml, 14mmol)의 혼합물을 8시간동안 60°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 감압하여 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산/EtOAc-3/2)를 통해 정제하였다. 생성물을 메탄올에 현탁하고, 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 여과를 통해 고체를 분리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^{+1} : 327, 융점: 178.2 내지 179.6°C)을 수득하였다.

실시예 35: 2-(사이클로펜틸아미노)-6-(4-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



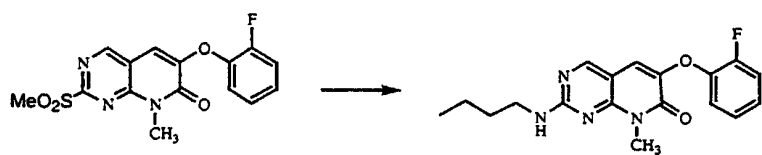
1-메틸-2-피롤리디논 0.3ml중의 4-플루오로페녹시 설포(실시예 8 참조, 메틸 4-플루오로페녹시아세테이트를 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트로 치환함, 단계 A 및 단계 B, 0.4g, 1.26mmol)과 사이클로펜틸아민(알드리치, 0.146g, 1.71mmol)의 혼합물을 3시간동안 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(1ml)을 첨가하였다. 생성물을 침전시키고, 여과를 통해 분리하였다. 고체를 메탄올(5ml)과 함께 플라스크로 옮겼다. 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 적가한 후에 교반하여 염산 염(0.165g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 355)을 수득하였다.

실시예 36: 2-(사이클로펜틸아미노)-6-(3-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



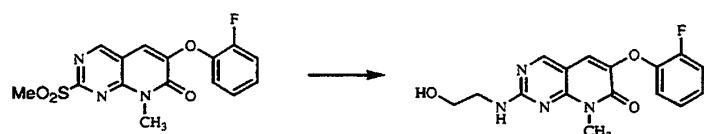
질소 분위기하에 1-메틸-2-피롤리디논 0.3ml중의 설포 3(0.2g, 0.57mmol)과 사이클로펜틸아민(0.146g, 1.71mmol)의 혼합물을 4시간동안 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올(1ml)을 첨가하였다. 생성물을 침전시키고, 여과를 통해 분리하였다. 고체를 메탄올(5ml)과 함께 플라스크로 옮겼다. 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 적가한 후에 교반하여 염산 염(0.105g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 355)을 수득하였다.

실시예 37: 2-(부틸아미노)-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



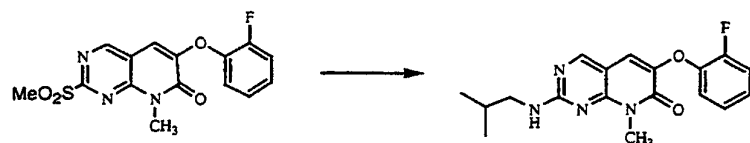
1-메틸-2-피롤리디논 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 부틸아민(0.017g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 감압하에 증발시켜 아민(0.019g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 343)을 수득하였다.

실시예 38: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(2-하이드록시에틸)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 2-아미노에탄올(0.015g, 0.2mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 클로로포름을 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 감압하에 증발시켜 아민(0.027g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 331)을 수득하였다.

실시예 39: 6-(2-플루오로페녹시)-2-(이소부틸아미노)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



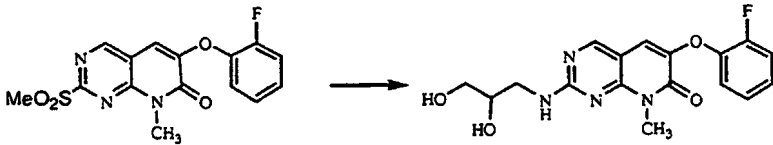
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 이소부틸아민(0.013g, 0.18mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 클로로포름을 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 감압하에 증발시켜 아민(0.038g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 343)을 수득하였다.

실시예 40: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(1S)-1-(하이드록시메틸)-2-메틸프로필]아미노}-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



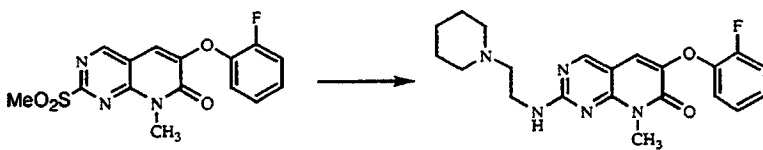
1-메틸-2-피롤리디논 0.1ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 (2S)-2-아미노-3-메틸부탄-1-올(0.044g, 0.43mmol)의 혼합물을 3시간동안 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 건조제($MgSO_4$)를 통해 여과하고, 감압하에 증발시켜 아민(0.047g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 373)을 수득하였다.

실시예 41: 2-[(2,3-디하이드록시프로필)아미노]-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



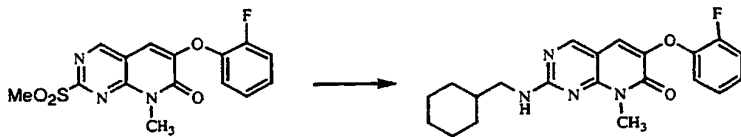
1-메틸-2-피롤리디논 0.1ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 3-아미노프로판-1,2-디올(0.016g, 0.18mmol)의 혼합물을 3시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하였지만 침전물은 형성되지 않았다. 따라서, 감압하에 증발을 통해 모든 용매를 제거하고, 물(1ml) 및 에틸 아세테이트(1ml)를 첨가하고, 생성물을 유기층으로 분배하였다. 수성층을 제거하고 에틸 아세테이트를 건조하고(MgSO₄), 증발시켜 아민(0.034g, 질량 스펙트럼 M⁺¹: 361)을 수득하였다.

실시예 42: 6-(2-(플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(2-피페리딘-1-일에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



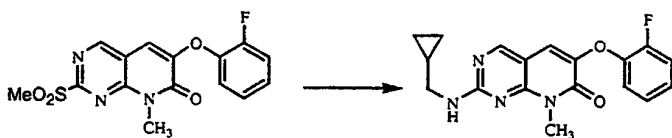
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 2-피페리딘-1-일에틸아민(0.022g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.041g, 질량 스펙트럼 M⁺¹: 398)을 수득하였다.

실시예 43: 2-[(사이클로헥실메틸)아미노]-6-(2-(플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



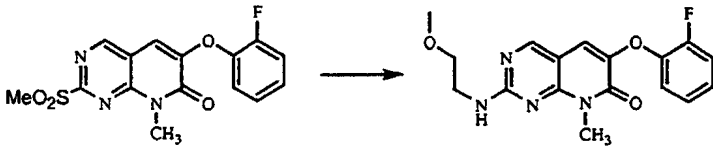
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 사이클로헥실메틸아민(0.019g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.045g, 질량 스펙트럼 M⁺¹: 383)을 수득하였다.

실시예 44: 2-[(사이클로프로필메틸)아미노]-6-(2-(플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



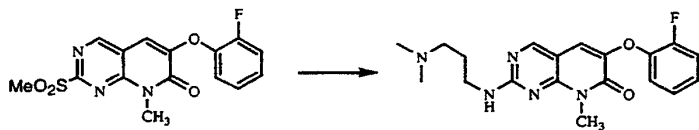
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 사이클로프로필메틸아민(0.02g, 0.28mmol)의 혼합물을 12시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.03g, 질량 스펙트럼 M⁺¹: 341)을 수득하였다.

실시예 45: 6-(2-(플루오로페녹시)-2-[(2-메톡시에틸)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



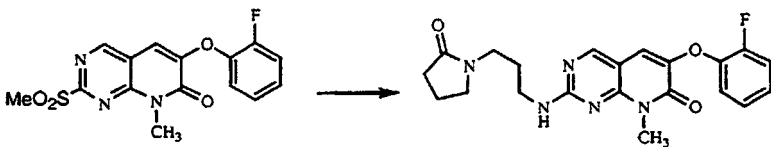
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 2-메톡시에틸아민(0.02g, 0.27mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 감압하에 증발시켜 아민(0.04g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 345)을 수득하였다.

실시예 46: 2-[[3-(디메틸아미노)프로필]아미노]-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



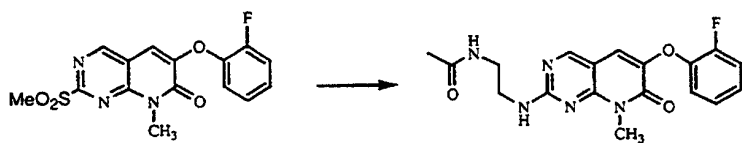
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 N,N-디메틸프로판-1,3-디아민(0.018g, 0.18mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.045g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 372)을 수득하였다.

실시예 47: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[[3-(2-옥소피롤리딘-1-일)프로필]아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



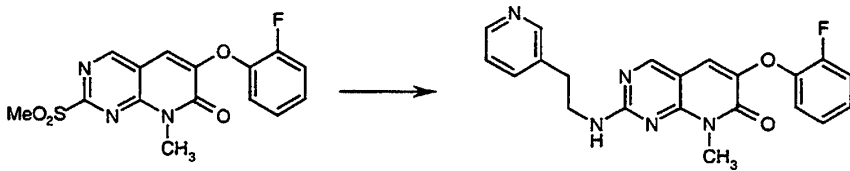
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 1-(3-아미노프로필)피롤리딘-2-온(0.024g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.033g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 412)을 수득하였다.

실시예 48: N-(2-[[6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]아미노]에틸)아세트아미드의 제조



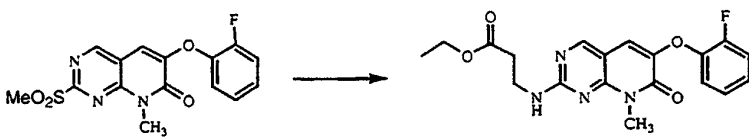
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 N-(2-아미노에틸)아세트아미드(0.024g, 0.18mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.035g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 373)을 수득하였다.

실시예 49: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(2-피리딘-3-일에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



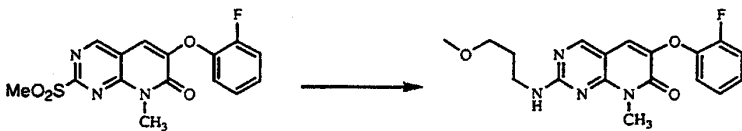
클로로포름 0.2ml 중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 2-피리딘-3-일에틸아민(0.021g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.039g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 392)을 수득하였다.

실시예 50: 에틸 N-[6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-β-알라니네이트의 제조



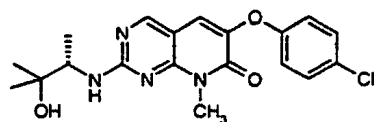
실온에서 클로로포름 3ml 중의 에틸 β-알라니네이트 염산 염(0.053g, 0.34mmol)의 용액에 MP 카보네이트 수지(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재의 아르곤나우트 테크놀로지스 인코포레이티드(Argonaut Technologies Inc.), 0.45g)를 첨가하였다. 이를 1시간동안 교반하고, 이어서 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)를 첨가하였다. 반응액을 655°C까지 올리고, 24시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각하고, 여과를 통해 수지를 제거하였다. 용매를 증발시키고, 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-95/5)하고, 이어서 적절한 분획을 증발시켜 아민(0.027g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 387)을 수득하였다.

실시예 51: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(3-메톡시프로필)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



클로로포름 1.5ml 중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 3-메톡시프로필아민(0.015g, 0.17mmol)의 혼합물을 12시간동안 65°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 조질의 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(수펠코(Supelco)(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)) 3ml 충전물, SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-95/5)를 통해 정제하고, 이어서 증발시켜 아민(0.027g, 질량 스펙트럼 M^{+1} : 359)을 수득하였다.

실시예 52: 6-(4-클로로페녹시)-2-[(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



단계 A: t-부틸 (1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸 프로필 카바메이트의 제조



질소 분위기하에 테트라하이드로푸란 70ml중의 메틸 N-(t-부톡시카보닐)-L-알라니네이트(10.0g, 49.3mmol)의 0℃ 용액에 염화메틸마그네슘(THF중의 3.0M, 70ml, 210mmol)을 30 내지 45분에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 2시간동안 교반하였다. 감압하에 용매 및 휘발성 물질을 제거하였다. 이어서, 물(500ml) 및 에틸 아세테이트(1.2l)를 첨가하고, 반응액을 2개의 상 사이에 분배하였다. 유기층을 건조하고(염수 및 MgSO₄), 용매를 증발시켜 액체를 수득하였으며, 이를 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-90/10)하여 액체로서 보호된 아민(질량 스펙트럼 M⁺: 204) 9.6g을 수득하였다.

단계 B: (3S)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올의 제조



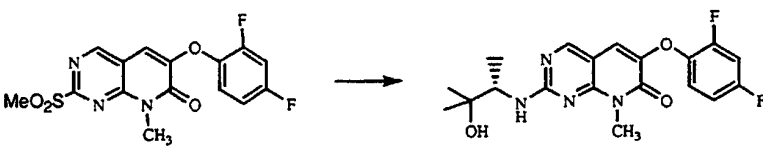
질소 분위기하에 염화 메틸렌 96ml중의 카바메이트(9.6g, 47.3mmol)의 0℃ 용액에 트리플루오로아세트산(4ml, 51.9mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 2시간동안 교반하였다. t-부탄올(2 내지 3ml)을 반응액에 첨가하고, 감압하에 용매/휘발성 물질을 제거하였다. 증발시키면서 톨루엔(3회, 75ml)을 가한 후에 진공 오븐에서 건조시켜 고체인 조질의 아민을 수득하였다. 이 물질을 플라스크로 옮기고, 이어서 메탄올(10ml) 및 염산(12M, 5 내지 7ml)을 교반하면서 첨가하였다. 30분 후, 아민의 염산 염이 침전물로서 형성되었고, 이를 톨루엔(50ml) 및 Et₂O(2회, 150ml)로 세정하고, 이어서 감압하에 건조하였다(질량 스펙트럼 M⁺: 104, 융점: 128.1 내지 130.1℃). 주의: 이 아민은 흡습성이고, 단리동안 공기/물에 과도하게 노출되지 않도록 주의하였다.

단계 C: 6-(4-클로로페녹시)-2-[[[(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



실온에서 클로로포름 3ml중의 (3S)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올 염산 염(0.077g, 0.55mmol)의 용액에 MP 카보네이트 수지(아르고나우트 테크놀로지스 인코포레이티드, 0.75g)를 첨가하였다. 이를 1시간동안 교반하고, 이어서 설폰 7(0.1g, 0.28mmol)을 첨가하였다. 반응액을 60℃까지 올리고, 24시간동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 수지를 제거하였다. 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂)하여 조질의 생성물을 수득하였으며, 이를 재차 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/헥산-1/1 내지 CH₂Cl₂/MeOH-99/1 구배)하였다. 적절한 분획을 단리한 후에 감압하에 용매를 증발시켜 아민(0.032g, 질량 스펙트럼 M⁺: 389)을 수득하였다.

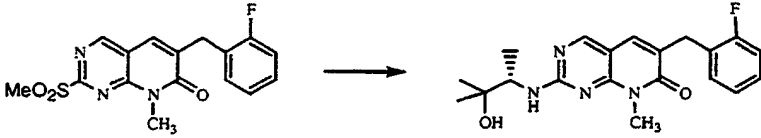
실시예 53: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-[[[(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



실온에서 아세트니트릴 3ml중의 (3S)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올 염산 염(0.24g, 1.77mmol)의 용액에 시안화메틸실릴(알드리치, 0.7ml, 5.2mmol)을 첨가하였다. 이를 30분동안 환류하고, 실온까지 냉각하고, 이어서 설폰 5(0.367g, 1.0mmol)를 첨가하였다. 반응액을 2시간동안 환류하고, 실온까지 냉각하였다. 메탄올(2ml) 및 수산화 나트륨 수용액(2N, 1 내지 3ml)을 첨가하고, 혼합물을 30분동안 환류하였다. 반응액을 증발시키고, 에틸 아세테이트(25ml)를 첨가하였다. 유기층을 건조시킨(염수, 3회) 후에 감압하에 증발시키고, 크로마토그래피(SiO₂, 제조용 TLC 플레이트, EtOAc/헥산-75/

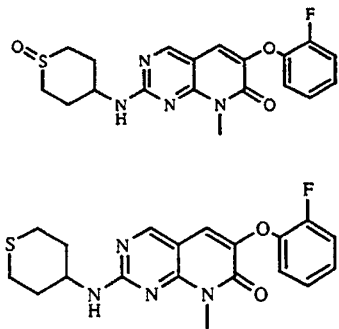
25)하여 조질의 생성물을 수득하였다. 이를 염화 메틸렌(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하였다. 여과를 통해 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^{+1} : 391, 용점: 104.3 내지 107.5°C) 0.16g을 수득하였다.

실시예 54: 6-(2-플루오로벤질)-2-[[[(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온]의 제조

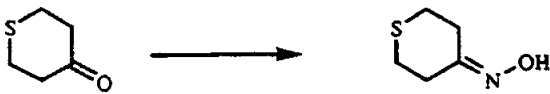


실온에서 아세트니트릴 3ml중의 (3S)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올 염산 염(0.31g, 2.21mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.7ml, 4mmol)을 첨가하였다. 이를 30분동안 환류하고, 실온까지 냉각하고, 이어서 설폰 8(0.4g, 1.15mmol)을 첨가하였다. 반응액을 2시간동안 환류하고, 실온까지 냉각하였다. 에틸 아세테이트(25ml)을 첨가하고, 이 용액을 건조하였다(염수: 3회, $MgSO_4$). 감압하에 증발시키고, 크로마토그래피(SiO_2 , 제조용 TLC 플레이트, EtOAc/헥산 -75/25)하여 조질의 생성물을 수득하였다. 이를 염화 메틸렌(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하였다. 여과를 통해 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^{+1} : 371, 용점: 162.9 내지 170.5°C) 0.25g을 수득하였다.

실시예 55: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



단계 A: 테트라하이드로-4H-티오피란-4-온 옥심의 제조



에탄올 200ml중의 테트라하이드로티오피란-4-온(5g, 43mmol), 아세트산 나트륨 삼수화물(29.26g, 215mmol) 및 하이드록실아민 염산 염(14.9g, 215mmol)의 현탁 혼합물을 6시간동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 감압하에 용매/휘발성 물질을 제거하였다. 잔류물을 빙수(400ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3회, 150ml)로 추출하였다. 유기 용액을 건조하고(염수 및 $MgSO_4$), 증발시켜 백색 고체로서 티아논 옥심(질량 스펙트럼 M^{+} : 131) 5.6g을 수득하였다.

단계 B: 4-아미노테트라하이드로티오피란의 제조



질소 분위기하에 실온에서 테트라하이드로푸란(1M, 76ml, 76mmol)중의 수소화알루미늄리튬(1M, 76ml, 76mmol)의 용액에 테트라하이드로푸란 30ml중의 티아논 옥심(2g, 15mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 7시간동안 환류

하에 교반하고, 이어서 실온에서 12시간동안 교반하였다. 물(2.9ml)을 현탁액에 천천히 가한(적가) 후에 수산화 나트륨 수용액(15%, 2.9ml)을 첨가하였다. 이어서, 추가의 물(8.7ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(200ml)로 세정하였다. 여액을 건조하고(염수 및 MgSO₄), 감압하에 증발시켜 4-아미노테트라하이드로티오피란(질량 스펙트럼 M⁺¹: 118) 1.62g을 수득하였다.

단계 C: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 1ml중의 설폰 2(1.0g, 2.9mmol)와 4-아미노테트라하이드로티오피란(0.67g, 5.8mmol)의 혼합물을 1시간동안 80°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하고, 유기 용액을 물(3회, 75ml)로 세척하고, 이어서 건조하였다(염수 및 MgSO₄). 감압하에 용매를 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/헥산40/60)하여 단계 D에서 사용된 백색 고체로서 황화물 0.84g을 수득하였다.

단계 D: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



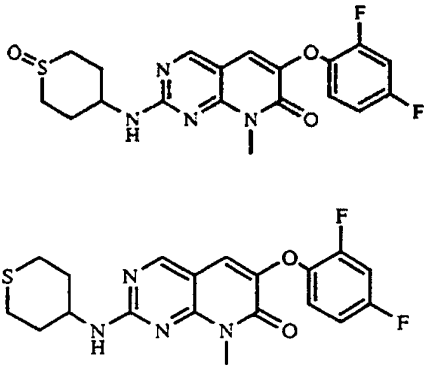
황화물(0.84g, 2.2mmol)을 디클로로메탄 80ml에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 0.5g, 2.2mmol)을 30분에 걸쳐 3회 분량으로 첨가하면서 5°C까지 냉각하였다. 반응을 30분내에 완료하고, 혼합물을 아황산 나트륨 수용액(10%, 100ml)으로 세척한 후에 차가운 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하였다. 용액을 건조하고(염수 및 Na₂SO₄), 감압하에 증발시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)에 의해 정제하여 설폭시화아민을 수득하였다. 이 생성물(0.4g)을 에틸 아세테이트/디클로로메탄(1/1, 1ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 1.2ml, 1.2당량)중의 염산을 첨가하였다. 백색 현탁액을 형성하고, 이를 15분동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 에테르로 세정하여 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺¹: 403, 융점: 188.8 내지 189.7°C) 385mg을 수득하였다.

실시예 56: 2-[(1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

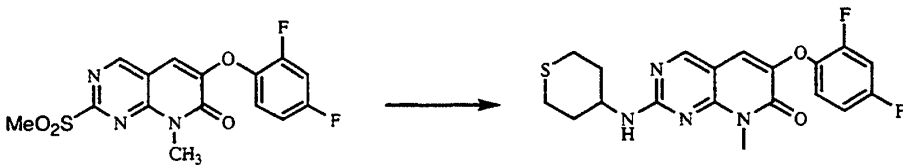


질소 분위기하에 디클로로메탄 50ml중의 황화물(0.47g, 1.2mmol)과 3-클로로퍼벤조산(0.26g, 1.2mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 이어서, 반응액을 아황산 나트륨 수용액(10%, 100ml)으로 급냉시키고, 이어서 차가운 포화 중탄산 나트륨 수용액(100ml)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조하고(염수 및 Na₂SO₄), 감압하에 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-97/3)를 통해 정제하여 설폰 0.45g을 수득하였다. 이를 메탄올/디클로로메탄(5/95, 1ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 1.3ml)중의 염산을 첨가하였다. 현탁액을 형성하고, 이를 30분동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 에테르로 세정하여 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺¹: 419, 융점: 186.2 내지 230.7°C, 전 범위에 걸쳐 부분적으로 용융된 시료) 413mg을 수득하였다.

실시예 57: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-옥시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

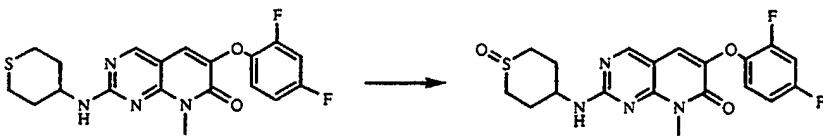


단계 A: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-티오피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



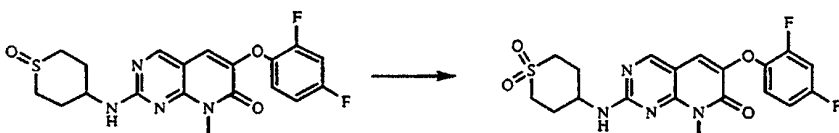
1-메틸-2-피롤리디논 2ml중의 설폰 5(1.14g, 3.1mmol)와 4-아미노테트라하이드로티오피란(0.73g, 6.2mmol)의 혼합물을 70°C에서 15분동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하였다. 이어서, 유기 용액을 물(3회, 75ml)로 세척하고, 건조하였다(염수 및 $MgSO_4$). 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 /EtOAc-90/10)하여 단계 B에서 사용되는 황화물(용점: 230.7 내지 232.8, $MS(M^+H)$: 405) 0.9g을 수득하였다.

단계 B: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-옥시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



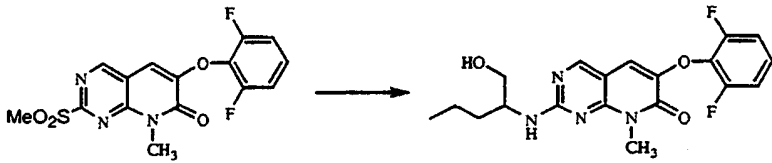
황화물(0.9g, 2.2mmol)을 디클로로메탄 80ml에 용해시키고, 3-클로로퍼벤조산(77%, 0.5g, 2.2mmol)을 30분에 걸쳐 3회 분량으로 첨가하면서 5°C까지 냉각하였다. 반응을 20분내에 완료하고, 혼합물을 아황산 나트륨 수용액(10%, 100ml)에 이어 차가운 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 급냉시켰다. 용액을 건조하고(염수 및 Na_2SO_4), 감압하에 증발시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-95/5)에 의해 정제하여 설폭시화아민을 수득하였다. 이 생성물(0.35g, 0.8mmol)을 디클로로메탄 1ml에 용해시키고, 에테르(1M, 1.0ml)중의 염산을 첨가하였다. 현탁액을 형성하고, 이를 15분 동안 교반하였다. 고체를 에테르(10ml)로 희석하고, 여과하고, 에테르로 세정하여 염산 염(질량 스펙트럼 M^+1 : 421, 용점: 201.8 내지 202.5°C) 344mg을 수득하였다.

실시예 58: 2-[(1,1-디옥시테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아미노]-6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



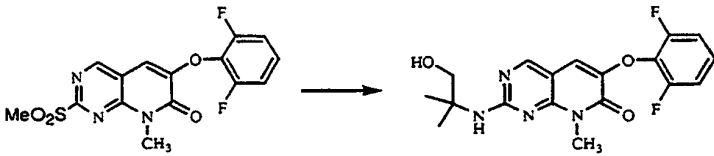
질소 분위기하에 디클로로메탄 50ml중의 황화물(0.6g, 1.4mmol)과 3-클로로퍼벤조산(0.48g, 1.5mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반하였다. 이어서, 반응액을 아황산 나트륨 수용액(10%, 100ml)으로 급냉시키고, 이어서 차가운 포화 중탄산 나트륨(100ml)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조하고(염수 및 Na₂SO₄), 감압하에 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)를 통해 정제하여 설폰 0.41g을 수득하였다. 이를 메탄올/디클로로메탄(5/95, 1ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 1.1ml)중의 염산을 첨가하고, 용액을 15분동안 교반하였다. 감압하에 증발시킨 후에 에테르(10 ml)를 첨가하고, 교반하여 고체를 수득하였다. 침전물을 여과하고, 에테르로 세정하여 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺: 437, 용점: 251.7 내지 254.9℃) 382mg을 수득하였다.

실시예 59: 6-(2,6-디플루오로페녹시)-2-{[1-(하이드록시메틸)부틸]아미노}-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



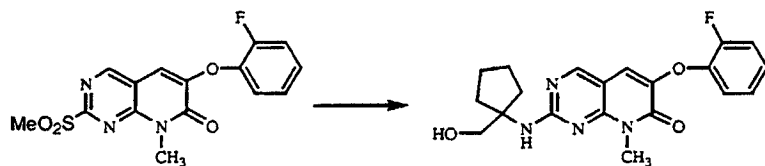
1-메틸-2-피롤리디논 0.5ml중의 설폰 4(0.38g, 1mmol)와 2-아미노펜탄-1-올(0.35g, 3.4mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 메탄올/물(9/1, 1 내지 2ml)을 첨가하고, 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고, 에테르에 이어 물로 침전물을 완전히 세척한 후에 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2 ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 유기 화합물을 증발시킨 후에 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 수득하였다. 여과를 통해 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺: 391, 용점: 176.7 내지 177.7℃) 0.28g을 수득하였다.

실시예 60: 6-(2,6-디플루오로페녹시)-2-[2-하이드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 0.4ml중의 설폰 4(0.38g, 1mmol)와 2-아미노-2-메틸프로판-1-올(0.35g, 3.4mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 메탄올/물(9/1, 1 내지 2ml)을 첨가하고, 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고, 에테르에 이어 물로 침전물을 완전히 세척한 후에 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르(1M)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 유기 화합물을 증발시킨 후에 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 수득하였다. 여과를 통해 이 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺: 377, 용점: 212.8 내지 213.5℃) 0.212g을 수득하였다.

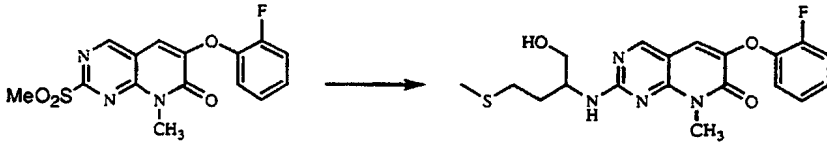
실시예 61: 6-(2-플루오로페녹시)-2-{[1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리디논 0.4ml중의 설폰 2(0.353g, 1mmol)와 (1-아미노사이클로펜틸)메탄올(0.154g, 1.42mmol)의 혼합물을 1시간동안 80℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 이어서 물(50ml) 및 에틸 아세테이트(50ml)를 첨가하고, 반응액을 2개의 상 사이에 분배하였다. 유기층을 건조하고(염수, MgSO₄), 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를

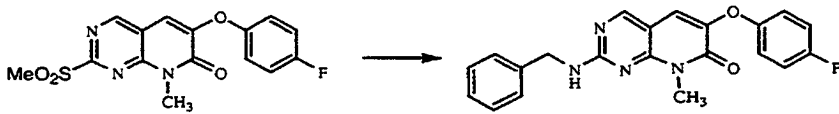
컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -90/10)를 통해 정제하였다. 컬럼 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁하고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 유기 화합물을 증발시킨 후에 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 수득하였다. 여과를 통해 이 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^+1 : 385, 용점: 198.6 내지 200.3°C) 0.279g을 수득하였다.

실시예 62: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[[1-(하이드록시메틸)-3-(메틸티오)프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리딘-7(8H)-온의 제조



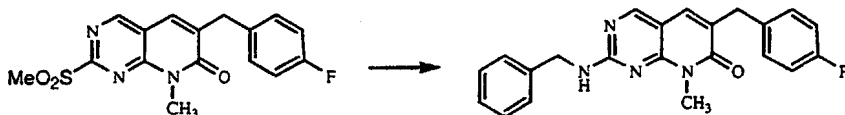
1-메틸-2-피롤리디논 1.0ml중의 설폰 2(1.04g, 2.94mmol)와 2-아미노-4-(메틸티오)부탄-1-올(1.0g, 9.7mmol)의 혼합물을 1시간동안 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올/물(9/1, 5 내지 7ml)을 가했지만 침전물은 형성되지 않았다. 따라서, 감압하에 증발을 통해 모든 용매를 제거하고, 물(25ml) 및 에틸 아세테이트(25ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2개의 층 사이에 분배시키고, 수성층을 제거하였다. 에틸 아세테이트 용액을 건조하고(염수 및 MgSO_4), 감압하에 증발시켰다. 조질의 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5)를 통해 정제하고, 컬럼 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 유리 아민 0.8g을 수득하였다. 이 생성물(0.2g)을 메탄올(1 내지 3ml)에 현탁하고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 유기 화합물을 증발시킨 후에 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 수득하였다. 여과를 통해 이 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^+1 : 405, 용점: 130.6 내지 132.2°C) 0.125g을 수득하였다.

실시예 63: 2-(벤질아미노)-6-(4-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8F)-온의 제조



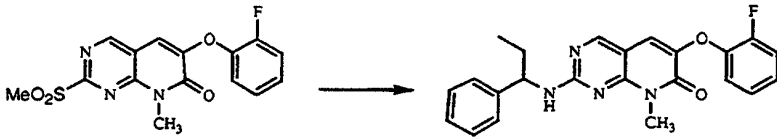
1-메틸-2-피롤리디논 0.5ml중의 설폰 2(0.35g, 1.0mmol)와 벤질아민(0.33ml, 3mmol)의 혼합물을 110°C에서 12시간동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고, 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고, 메탄올로 침전물을 완전히 세척한 후에 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 1.5당량)중의 염산을 첨가하였다. 여과를 통해 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^+1 : 377, 용점: 203.2 내지 204°C) 0.317g을 수득하였다.

실시예 64: 2-(벤질아미노)-6-(4-플루오로벤질)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



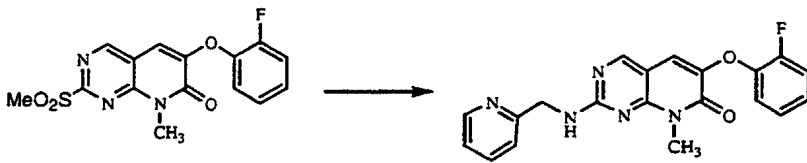
1-메틸-2-피롤리디논 0.3ml중의 설폰 9(0.36g, 1.03mmol)와 벤질아민(0.35ml, 3mmol)의 혼합물을 80°C에서 1시간동안 교반하고, 이어서 실온까지 냉각하였다. 에테르(2ml)를 첨가하고, 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고, 에테르로 침전물을 완전히 세척한 후에 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 과량)중의 염산을 첨가하였다. 감압하에 증발시킨 후에 에테르/메탄올(1 내지 3ml)로 교반하여 침전물을 수득하였다. 여과를 통해 이 고체를 단리하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M^+1 : 375) 0.193g을 수득하였다.

실시예 65: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-페닐프로필)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



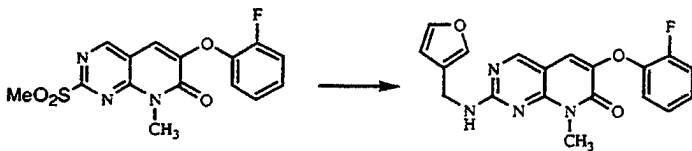
1-메틸-2-피롤리디논 2ml중의 설폰 2(0.1g, 0.286mmol)와 α-에틸벤질아민 (0.088ml, 0.573mmol)의 혼합물을 12시간 동안 120℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산/아세톤-80/20)를 통해 정제하였다. 컬럼 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 유리 아민을 수득하였다. 이 생성물을 메탄올(1 내지 3ml)에 용해시키고, 에테르(1M, 1당량)중의 염산을 첨가하고, 반응액을 30분동안 교반하였다. 여과를 통해 이 고체를 분리하고, 에테르로 세정하고, 건조시켜 염산 염(질량 스펙트럼 M⁺: 405, 용점: 109.4 내지 111.3℃) 0.084g을 수득하였다.

실시예 66: 6-(2-(플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(피리딘-2-일메틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



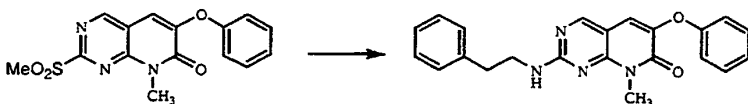
클로로포름 0.2ml중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)와 피리딘-2-일메틸아민 (0.154g, 1.42mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발을 통해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고, 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세척하고, 염화 메틸렌에 용해시키고, 증발시켜 아민(0.035g, 질량 스펙트럼 M⁺: 378)을 수득하였다.

실시예 67: 6-(2-(플루오로페녹시)-2-[(3-푸릴메틸)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



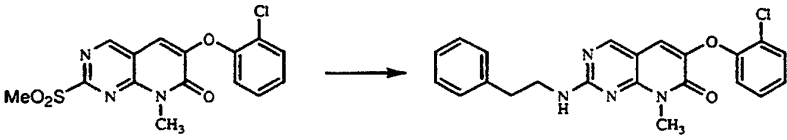
0.2ml의 클로로포름 중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol) 및 3-푸릴메틸아민(0.023g, 0.23mmol)의 혼합물을 12시간동안 65℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 증발에 의해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하여 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세정하고 염화 메틸렌에 용해시키고 증발시켜 아민을 수득하였다(0.042g, 질량 스펙트럼 M⁺=367).

실시예 68: 8-메틸-6-페녹시-2-[(2-페닐에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



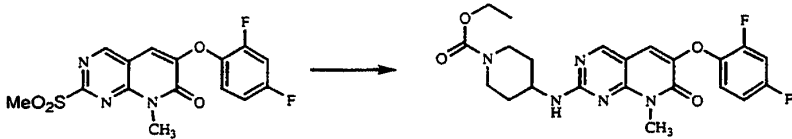
0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 설폰 1(0.33g, 1mmol) 및 페닐에틸아민(0.380ml, 3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 침전물을 메탄올로 철저히 세정하고 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이를 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고 에테르중의 염산(1M, 2ml)을 첨가하였다. 여과에 의해 고체를 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.127g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=373, 용점: 211.8 내지 213℃).

실시예 69: 6-(2-(클로로페녹시)-8-메틸-2-[(2-페닐에틸)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



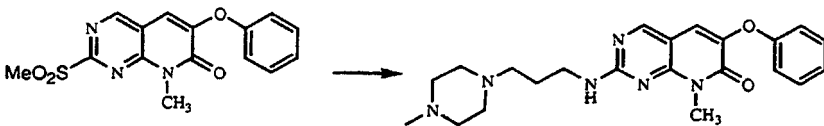
0.4ml의 1-메틸-2-피롤리딘논 중의 설폰 6(0.365g, 1mmol) 및 페네틸아민(0.4ml, 3.3mmol)의 혼합물을 1시간동안 80℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 에테르(2 내지 3ml)를 첨가하였지만 침전물은 형성되지 않았다. 그러므로, 감압 하에서 증발에 의해 용매를 제거하고 물(5ml) 및 에틸 아세테이트(5ml)를 첨가하였다. 반응을 두 개의 층 사이로 분배시키고 수성 상을 제거하였다. 에틸 아세테이트 용액을 건조(염수, MgSO₄)시키고, 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 에테르(2 내지 3ml)를 상기에 첨가하여 침전물을 형성시켰다. 여과하고 추가의 에테르로 세정하고 건조시켜 유리 아민을 얻었다. 상기 고체를 메탄올(1 내지 3ml)에 현탁시키고, 에테르중의 염산(1M, 과량)을 첨가하고 반응을 30분동안 교반하였다. 여과하고 에테르로 세정하고 건조시켜 염산 염 0.321g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=407, 융점: 210 내지 211℃).

실시예 70: 에틸 4-({[6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-*d*]피리미딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트)의 제조



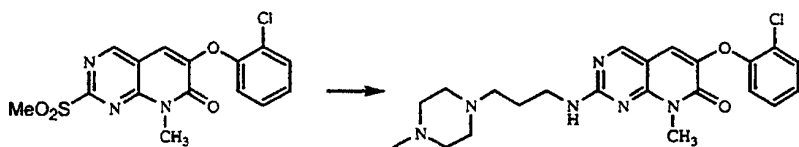
5ml의 1-메틸-2-피롤리딘논 중의 설폰 5(1.0g, 2.72mmol) 및 에틸 4-아미노-1-피페리딘카복실레이트(0.93ml, 5.44mmol)의 혼합물을 17시간동안 80℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 물(200ml)를 첨가하고 현탁액을 하룻밤 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 얻었다. 일부의 상기 생성물(0.100g, 0.216mmol)을 메탄올(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르중의 염산(1M, 1당량)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고, 에테르로 세정하고 건조시켜 염산 염 0.317g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=462, 융점: 197.0 내지 204.0℃).

실시예 71: 8-메틸-2-({[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}-6-페녹시피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온)의 제조



0.5ml의 1-메틸-2-피롤리딘논 중의 설폰 1(0.33g, 1mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-4-메틸피페라진(0.51ml, 3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)를 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르중의 염산(1M, 2ml)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.183g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=409, 융점: 180.2 내지 182.2℃).

실시예 72: 6-(2-클로로페녹시)-8-메틸-2-({[3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필]아미노}피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온)의 제조



0.4ml의 1-메틸-2-피롤리딘논 중의 설폰 6(0.38g, 1mmol) 및 1-(3-아미노프로필)-4-메틸피페라진(0.46ml, 2.9mmol)의 혼합물을 1시간동안 80℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 에테르(200ml)를 첨가하고 현탁액을 2시간동안 교반하

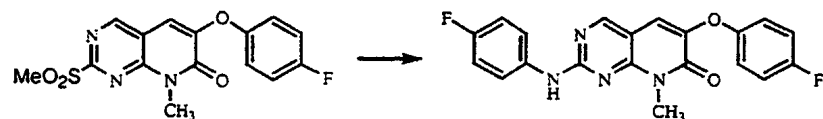
였다. 여과하고 에테르로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 용해시키고, 에테르층의 염산(1M, 과량)을 첨가하고 반응 혼합물을 30분동안 교반하였다. 유기물을 증발시키고, 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 얻었다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조하여 염산 염 0.44g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=443$, 용점: 233.9 내지 235.5°C).

실시에 73: 2-(4-플루오로벤질)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



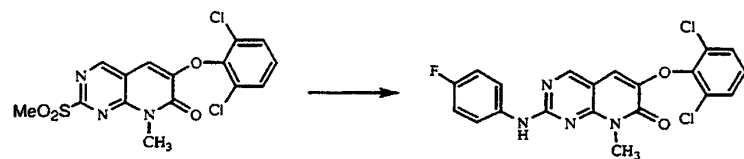
0.4ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 설폰 9(0.4g, 1.15mmol) 및 아닐린(0.4ml, 4.3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110°C에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르층의 염산(1M, 과량)을 첨가하고 반응을 30분동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고, 에테르로 세정하고 건조시켜 염산 염 0.167g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=361$, 용점: 243.1 내지 246.3°C).

실시에 74: 6-(4-플루오로페녹시)-2-[(4-플루오로페닐)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



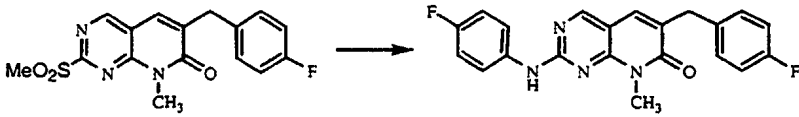
0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 6-(4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(실시에 8에서 메틸 2-플루오로페녹시아세테이트를 메틸 4-플루오로페녹시아세테이트로 치환함-단계 A 내지 B 참조, 0.35g, 1mmol) 및 4-플루오로아닐린(0.284ml, 3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110°C에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 조질의 생성물을 수득하고 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-95/5)에 의해 정제하였다. 칼럼 분류물을 조합하고 감압하에서 농축시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르층의 염산(1M, 1.2당량)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.101g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=381$, 용점: 242.3 내지 242.6°C).

실시에 75: 6-(2,6-디클로로페녹시)-2-[(4-플루오로페닐)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



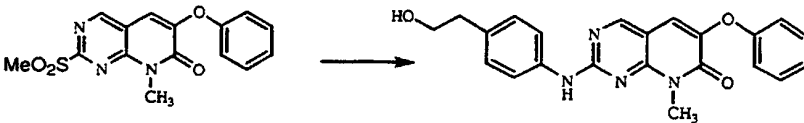
0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 6-(2,6-디클로로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(실시에 12-단계 A 내지 B 참조, (메틸 2-플루오로페녹시아세테이트를 메틸 2,6-디클로로페녹시아세테이트로 치환함), 0.35g, 1mmol) 및 4-플루오로아닐린(0.284ml, 3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110°C에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 조질의 생성물을 수득하고 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , CH_2Cl_2 /MeOH-95/5)에 의해 정제하였다. 칼럼 분류물을 조합하고 감압하에서 농축시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르층의 염산(1M, 1.2당량)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.131g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=430$, 용점: 248.2 내지 249.1°C).

실시에 76: 6-(4-플루오로벤질)-2-[(4-플루오로페닐)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



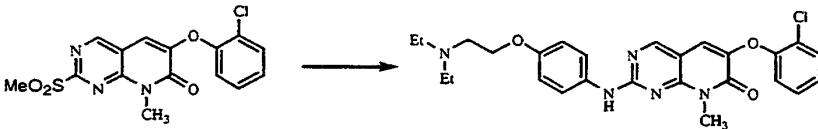
0.4ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 설폰 9(0.36g, 1mmol) 및 4-플루오로아닐린(0.8ml, 7.2mmol)의 혼합물을 12시간 동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)를 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 조질의 생성물을 수득하였다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르중의 염산(1M, 과량)을 첨가하고 반응을 1시간동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 에테르로 세정하고 건조시켜 염산 염 0.207g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=379$, 융점: 246 내지 250℃).

실시예 77: 2-([4-(2-하이드록시에틸)페닐]아미노)-8-메틸-6-페녹시피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 제조



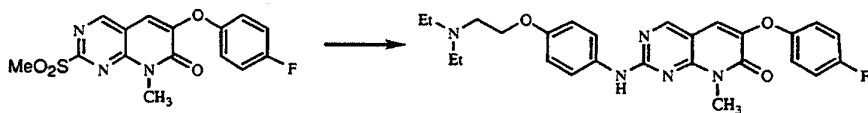
0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 설폰 1(0.331g, 1mmol) 및 2-(4-아미노페닐)에탄올(0.411g, 3mmol)의 혼합물을 12시간동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)를 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르중의 염산(1M, 1.5ml)을 첨가하고 반응을 30분동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.127g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=389$).

실시예 78: 6-(2-클로로페녹시)-2-([4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐]아미노)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 제조



0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 설폰 6(0.4g, 1.1mmol) 및 4-(2-디에틸아미노에톡시)아닐린(0.8g, 3.8mmol)의 혼합물을 12시간동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올/물(9/1, 1 내지 2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 물로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 조질의 생성물을 수득하고 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)에 의해 정제하였다. 칼럼 분류물을 조합하고 감압하에서 농축시켜 유리 아민을 얻었다. 이것을 메탄올(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르중의 염산(1M, 1.2당량)을 첨가하고 반응을 30분동안 교반하였다. 유기물을 증발시키고 에테르/메탄올(1 내지 2ml)을 첨가하여 침전물을 얻었다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.16g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=494$, 융점: 255.5 내지 261.4℃).

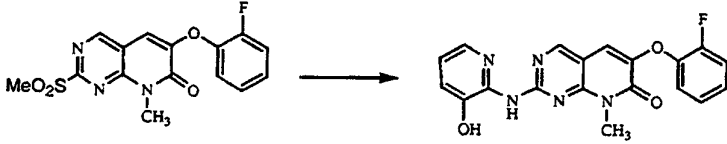
실시예 79: 2-([4-[2-(디에틸아미노)에톡시]페닐]아미노)-6-(4-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온의 제조



0.5ml의 1-메틸-2-피롤리디논 중의 6-(4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-*d*]피리미딘-7(8*H*)-온(실시예 8-단계 A 내지 B 참조, 0.35g, 1mmol) 및 4-(2-디에틸아미노에톡시)아닐린(0.625g, 3mmol)의 혼합물을 12시간 동안 110℃에서 교반하고 실온으로 냉각하였다. 메탄올(2ml)을 첨가하고 현탁액을 30분동안 교반하였다. 여과하고 메

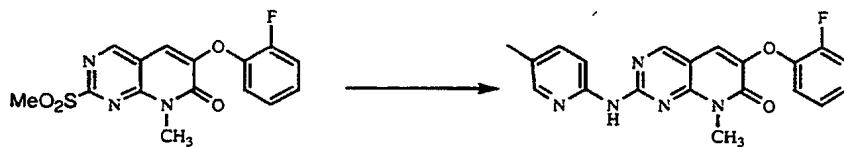
탄올로 철저히 침전물을 세정하고 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이것을 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)에 현탁시키고, 에테르층의 염산(1M, 1.2당량)을 첨가하고 반응을 30분동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 유리시키고 건조시켜 염산 염 0.085g을 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^{+1}=478$, 융점: 245.2 내지 246.1°C).

실시예 80: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(3-하이드록시피리딘-2-일)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



0.1ml의 1-메틸-2-피롤리돈 중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol) 및 2-아미노피리딘-3-올(0.047g, 0.43mmol)의 혼합물을 3시간동안 80°C로 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하고 침전물을 형성하였다. 생성물을 물로 세정하고 염화 메틸렌에 용해시키고 건조제($MgSO_4$)를 통해 여과하고 증발시켜 아민을 수득하였다(0.040g, 질량 스펙트럼 $M^{+1}=380$).

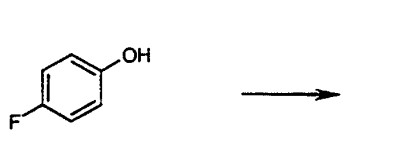
실시예 81: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(5-메틸피리딘-2-일)아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



실온에서 2ml의 클로로포름 중의 5-메틸피리딘-2-아민 염산 염(0.025g, 0.17mmol)의 용액에 수산화 바륨 일수화물(0.16g, 0.86mmol)을 첨가하였다. 이것을 1시간동안 교반하고 여과한 후 감압하에서 증발시켰다. 1ml의 클로로포름 중의 설폰 2(0.05g, 0.143mmol)를 잔류물에 첨가하고 반응을 65°C로 한후 24시간동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 증발에 의해 용매를 제거하였다. 메탄올/물(90/10, 1ml)을 첨가하여 침전물을 형성하였다. 생성물을 메탄올/물로세정하고 염화 메틸렌에 용해시키고 증발시켜 아민을 수득하였다(0.034g, 질량 스펙트럼 $M^{+1}=378$).

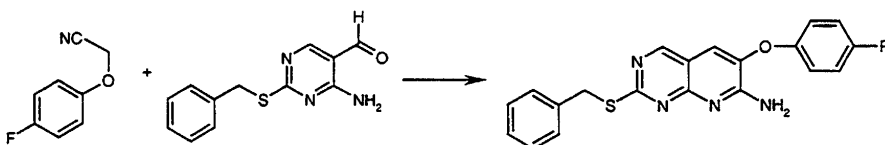
실시예 82: 2-(벤질티오)-6-(4-플루오로페녹시)피리도[2,3-d]피리미딘-7-아민의 제조

단계 A: 4-(플루오로페녹시)아세토니트릴의 제조



요오도아세토니트릴(2.14ml, 29mmol)을 10ml의 DMF 중의 4-플루오로페놀(0.3g, 27mmol) 및 K_2CO_3 (4.85g, 35mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응을 15시간동안 60°C로 가열하고, 혼합물을 냉각하고 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트-헥산(1:1, 150ml, 3회)로 추출하였다. 유기 용액을 조합하고 물(200ml, 2회)로 세정하고 건조하였다(염수, $MgSO_4$). 용매를 감압하에서 제거하여 생성물 4.1g을 수득하였다.

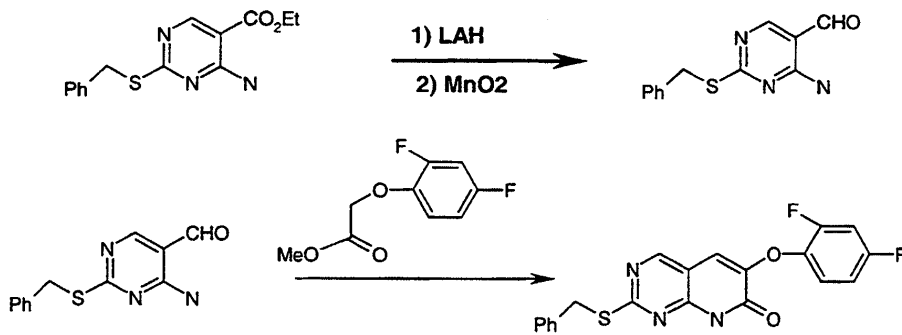
단계 B: 2-(벤질티오)-6-(4-플루오로페녹시)피리도-[2,3-d]피리미딘-7-아민의 제조



30ml의 디메틸포름아미드 중의 니트릴(단계 A에서 제조됨, 1.83g, 12mmol), 아미노피리미딘 알데하이드(2.48g, 10mmol) 및 K₂CO₃(7.0g, 50mmol)의 혼합물을 4시간동안 120℃의 오일 베스에서 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 물로 희석하고 에틸 아세테이트(125ml, 3회)로 추출하였다. 유기 용액을 조합하고 물(120ml, 3회)로 세정하고 건조(염수, MgSO₄)시키고 실리카로 충전된 짧은 칼럼을 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고 조질의 물질을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, 80/20 내지 95/5)에 의해 정제하여 생성물 1.3g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=379, 융점: 186.2 내지 192.2℃).

상술한 바에 따라 벤질티오 기(또는 대응하는 설폭사이드 또는 설포닐)를 화학식 R¹NH₂의 아민으로 치환하여 R⁸ 및 R⁹가 모두 수소인 화학식 II의 화합물을 수득하였다. 추가의 알킬화, 아실화, 설포닐화, 환원성 아민화 등에 의해 R⁸ 및 R⁹가 본 발명의 개요에서 기술된 바와 같은 화학식 II의 화합물을 제조하였다.

실시예 83: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(벤질티오)-피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



단계 A: 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-카복살데하이드의 제조

디에틸 에테르중의 수소화 리튬 알루미늄(185ml, 185mmol)의 1M 용액에 500ml의 무수 테트라하이드로푸란 중의 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-카복살레이트(46g, 159mmol)의 용액을 0℃에서 1.5시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 천천히 가온시킨 다음 0℃로 다시 냉각하고 7ml의 물, 7ml의 2M 수산화 나트륨 용액 및 14ml의 물로 차례로 주의하여 켄칭시켰다. 생성된 현탁액을 여과하고 필터 잔류물을 2 x 300ml의 에틸 아세테이트로 세정하였다. 수취된 분류물을 농축시켜 45.7g의 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-메탄올을 백색 고체로서 수득하였다.

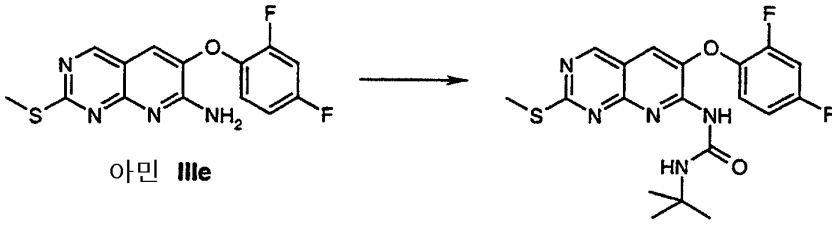
800ml의 염화 메틸렌 중에 현탁된 상기 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-메탄올(45.7g)의 현탁액을 활성 산화 망간 분말(87g)로 처리하였다. 반응 혼합물을 18시간동안 교반하고 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 필터 잔류물을 뜨거운 염화 메틸렌 및 메탄올 용액으로 반복하여 세정하였다. 조합된 분류물을 농축시켜 백색 고체로서 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-카복살데하이드 25g을 수득하였다.

단계 B: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(벤질티오)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

NMP(50ml) 중의 4-아미노-2-벤질티오피리미딘-5-카복살데하이드(19.5g, 80mmol) 및 메틸 2,4-디플루오로페녹시아세테이트(25.6g, 119mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(16.5g, 119mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80 내지 90℃에서 2일동안 가열하고 실온으로 냉각하였다. 냉각 수(1000g)를 첨가하고 1시간동안 교반하였다. 고체를 여과하고 물 및 에테르로 세정하고 건조시켜 설파이드 27g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=398, 융점: 240 내지 244℃).

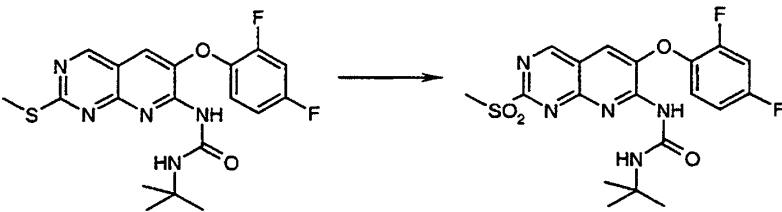
실시예 84: 1-3급-부틸-3-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-우레아의 제조

단계 A: 1-3급-부틸-3-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-메틸설파닐-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-우레아의 제조



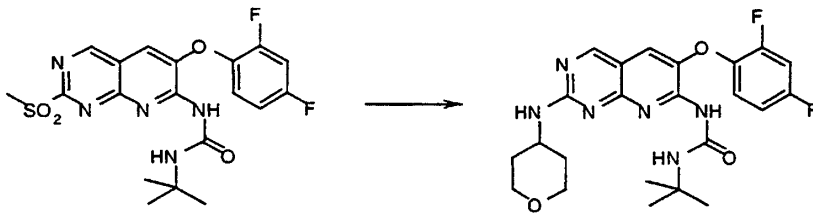
실온에서 5ml의 1-메틸-2-피롤리딘 중의 아민 IIIe(실시에 82에 기술된 바와 유사한 방식에 따라 제조됨)(0.32g, 1.0mmol) 용액에 수소화 나트륨(60%, 0.04g, 1.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. t-부틸이소시아네이트(0.01g, 0.11ml, 1.0mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 암갈색 용액을 2시간 이상동안 교반시킨 후 50ml의 1M HCl에 붓고 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 조합된 에틸 아세테이트 용액을 물(3회, 75ml)로 세정하고 건조(염수, MgSO₄)시켰다. 용매를 증발시키고 생성물을 디클로로메탄 중의 10% 에틸 아세테이트로 용출하는 실리카 겔로의 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 바라는 설파이드 0.164g을 수득하였다.

단계 B: 1-3급-부틸-3-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-메탄설폰닐-피리도-[2,3- d]피리미딘-7-일]우레아의 제조



디클로로메탄(50ml) 중의 설파이드(0.164g, 0.4mmol)의 용액에 5℃에서 메타-클로로퍼벤조산(최대 77%, 0.19g, 0.88mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15시간동안 실온에서 교반시킨 후 10% 수성 NaHSO₃에 부었다. 유기 용액을 10% 수성 NaHCO₃로 세정하고 건조(염수, MgSO₄)시켰다. 용매를 증발시켜 설폰 0.176g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=452).

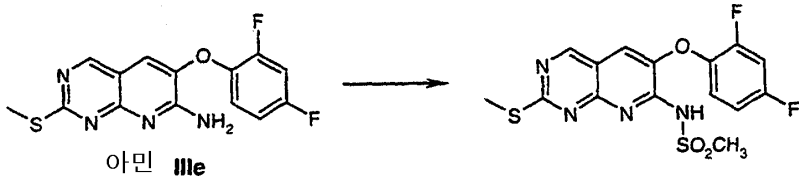
단계 C: 1-3급 부틸-3-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-피리도[2,3- d]피리미딘-7-일]우레아의 제조



2ml의 1-메틸-2-피롤리딘 중의 설폰(0.17g, 0.4mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(0.24g, 2.3mmol) 용액을 3시간동안 80℃에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 물에 붓고 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 유기 용액을 물(5회, 50ml)로 세정하고 건조(염수, MgSO₄)시켰다. 감압하에서 용매를 증발시키고 칼럼 크로마토 그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/에틸 아세테이트-50/50)에 의해 정제하여 바라는 생성물 0.123g을 수득하였다(질량 스펙트럼 M⁺=473, 융점: 195 내지 201℃).

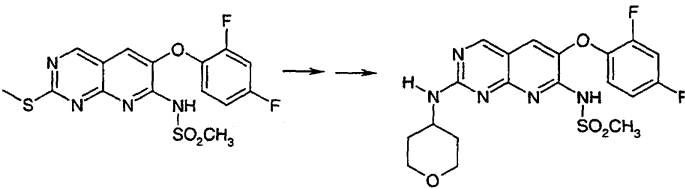
실시에 85: N-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(테트라하이드로피란-4-일아미노)-피리도[2,3- d]피리미딘-7-일]-메탄설폰아미드의 제조

단계 A: N-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-메틸설폰아미드-피리도[2,3- d]피리미딘-7-일]-메탄설폰아미드의 제조



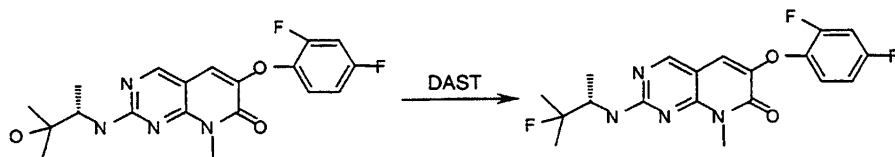
5°C에서 디클로로메탄 10ml중의 아민 IIIe(실시에 82에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조됨)(0.32g, 1.0mmol)의 현탁액에 트리메틸알루미늄 시약(톨루엔중의 2M, 0.5ml, 1.0mmol)을 적가하였다. 흑색 용액을 주위 온도에서 30분동안 교반하였다. 메탄설폰산 무수물(0.174g, 1.0mmol)을 첨가하고 용액을 환류가열하였다. 반응 진행중 TLC를 수행하였고 반응의 완결시까지 추가의 메탄설폰산 무수물이 요구되었다. 총 3.6당량의 무수물을 첨가하고 5시간동안 환류후, 반응 혼합물을 수성 1M HCl(50ml)에 붓고 에틸 아세테이트(2회, 50ml)로 추출하였다. 용매를 건조(염수, MgSO₄)하고 증발시킨 후, 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-97/3)로 정제하여 설포나미드-설파이드(질량 스펙트럼 M⁺=399) 0.164g을 수득하였다.

단계 B: N-[6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-메탄설포나미드



디클로로메탄 20ml중의 설포나미드-설파이드(0.164g, 0.4mmol)의 용액에 메타-클로로퍼벤조산(0.2g, 0.9mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간동안 교반하고 10% 수성 NaHSO₃으로 세척하고 건조(염수 및 MgSO₄)하였다. 이 때, NaHCO₃으로 세척하지 않아야 한다. 설포나미드는 염기 민감성이다. 용매를 감압제거하고 1-메틸-2-피롤리디논 1.0ml중의 설포나미드-설포나미드(0.4mmol) 및 4-아미노테트라하이드로피란(0.5g)을 12시간동안 100°C로 가열한 후, 용매를 고진공하에서 증발시키고 화합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-97/3)로 정제하여 목적 생성물(질량 스펙트럼 M+H=452, 융점: 199 내지 204°C) 90mg을 수득하였다.

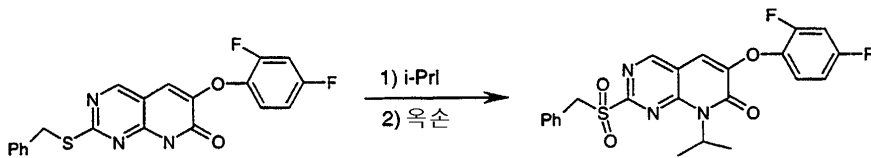
실시에 86: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-[(1S)-2-플루오로-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



-78°C에서 염화 메틸렌(5ml)중의 실시에 53에서 수득된 화합물(유리 염기, 0.28g)에 DAST(알드리치, 0.14ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 승온시켰다. 이를 염화 메틸렌과 물에 분배하였다. 유기층을 분리하고 포화 수성 탄산 나트륨으로 세척하고 건조하고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였다. 제조용 TLC(실리카겔, 45% EtOAc/헥산)를 수행하여 순수한 생성물(0.16g)을 수득하였다. 이를 에테르중의 1M HCl로 처리하여 염산 염으로 전환시켜 RO3310297-001(질량 스펙트럼 M⁺=393, 융점: 196 내지 197.2°C)을 수득하였다.

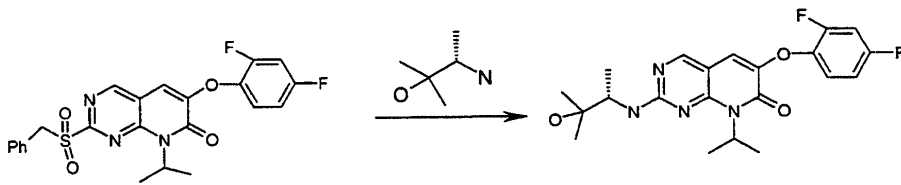
실시에 87: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-[(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노]-8-이소프로필피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 6-(2,3-디플루오로-페녹시)-8-이소프로필-2-페닐메탄설폰닐-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



무수 DMF(5ml)중의 상기 설과이드(2.2g, 5.5mmol), 탄산 칼륨(0.84g, 6.1mmol) 및 2-요오도프로판(0.58ml, 5.8mmol)을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 수성 후처리를 수행하여 조질의 설과이드를 수득하였다. 이를 THF(50ml)에 용해시키고 0 내지 5°C에서 물중(50ml)의 옥손(상표명; 8g)으로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 서서히 실온으로 승온시키고 추가로 5시간동안 교반하였다. 수성 후처리를 수행하여 조질의 설폰을 수득하였다.

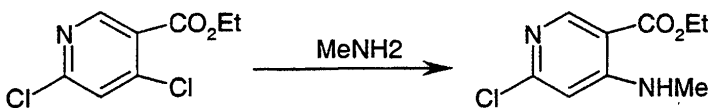
단계 B: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-([(1S)-2-하이드록시-1,2-디메틸프로필]아미노)-8-이소프로필피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



이소프로필 알코올(10ml)중의 상기 설폰(0.93g, 2.05mmol), (3S)-3-아미노-2-메틸부탄-2-올 염산 염(0.54g, 4mmol) 및 트리에틸아민(1ml)을 10시간동안 환류하였다. 수성 후처리를 수행하여 조질의 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 35% 내지 45% EtOAc/헥산)하여 순수한 생성물(0.386g)을 수득하였다. 이를 에테르중의 1M HCl로 처리하여 염산 염으로 전환시키고 이소프로필 알코올로부터 재결정하여 R03310294-001(0.29g)(질량 스펙트럼 $M^+1=419$, 융점: 200 내지 202°C)을 수득하였다.

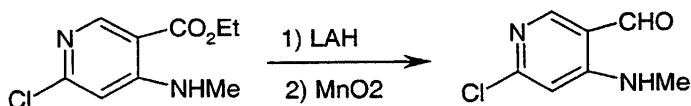
실시에 88: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 6-클로로-4-메틸아미노-니코틴산의 제조



4,6-디클로로-3-니코틴산 에틸 에스테르(스펙스(Specs), 7.37g, 33.5mmol)를 0 내지 5°C에서 아세토니트릴(50ml)중의 수성 메틸 아민(40%, 14.5ml)과 교반한 후, 실온에서 6시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 염수(2회)로 세척하고 건조하고 증발시켜 목적 생성물(7.12g; 융점: 61.4 내지 63.1°C)을 수득하였다.

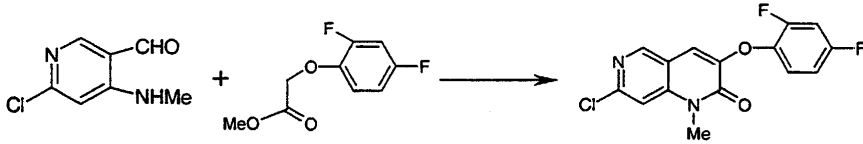
단계 B: 6-클로로-4-메틸아미노-피리딘-3-카브알데하이드의 제조



THF(100ml)중의 상기 에스테르(7.1g, 33.2mmol)에 -78°C에서 LAH(THF중의 1.0 M, 70ml)를 서서히 첨가하고 3시간동안 교반하였다. 온도를 -10°C로 서서히 올리고 TLC로 확인한 결과, 에스테르가 소비된 것을 나타냈다. MeOH/EtOAc(각각 5ml)를 첨가하여 과량의 LAH를 파괴하고 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 물(50ml) 및 EtOAc(500ml)를 첨가하고 셀라이트 패드로 여과하였다. 여액을 분리하고 건조하였다. 조질의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 40 내지 75% EtOAc/헥산, 이어서 5% MeOH/CH₂Cl₂)로 추가로 정제하여 고체 3.3g(질량 스펙트럼 $M^+1=173.1$, 융점: 168.8 내지 169.6°C)을 수득하였다.

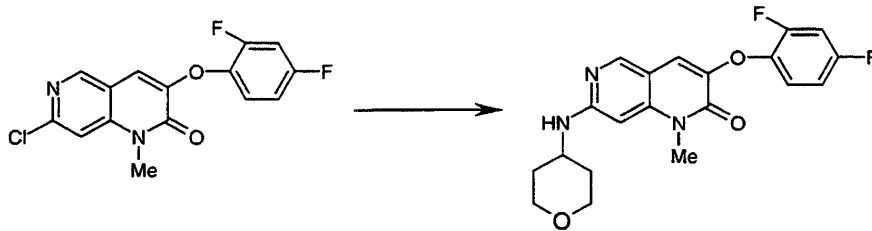
수득된 알코올(3.2g)을 염화 메틸렌(800ml)중의 MnO₂(16.2g)와 실온에서 2시간동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축하여 알데하이드(2.8g, 용점: 77.2 내지 80.8℃)를 수득하였다.

단계 C: 7-클로로-3-(2,4-디플루오로페녹시)-1메틸-1H-[1,6]나프티리딘-2-온의 제조



수득된 알데하이드(1.8g)를 NMP(20ml)중의 메틸 2,4-디플루오로페녹시아세테이트(4.1g) 및 탄산 칼륨(4.1g)과 70℃에서 2일동안 가열하였다. EtOAc(200ml)를 첨가하고 염수(3회)로 세척하고 건조하고 농축하여 조질의 생성물을 수득하였다. 헥산으로 연화하여 백색 고체(질량 스펙트럼 M⁺=323, 용점: 168 내지 170.5℃) 3.07g을 수득하였다.

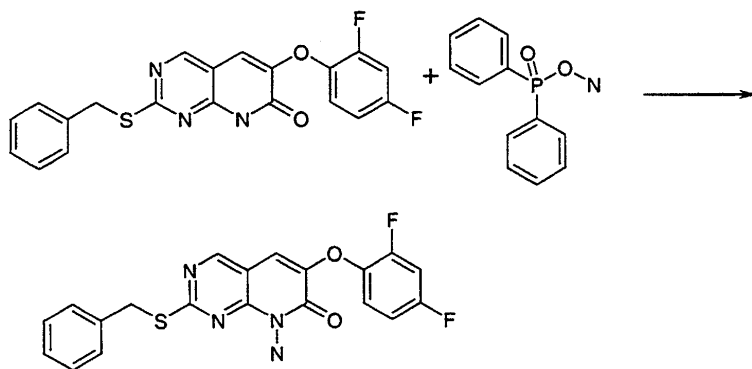
단계 D: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리딘-7(8H)-온의 제조



수득된 생성물(2.06g, 6.4mmol)을 4-아미노테트라하이드로피란(3.4g, 33.6mmol)과 함께 150 내지 160℃에서 3일동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(200ml) 및 염수(50ml)와 교반하였다. 유기층을 분리하고 건조하고 농축하였다. 수득된 조질의 생성물을 컬럼 크로마토그래피(40 내지 60% EtOAc/헥산)하여 고체 1.65g을 수득하였다. 이를 CH₂Cl₂/MeOH(각각 5ml)에 용해시키고 에테르중의 1M HCl 4.5ml로 처리하였다. 용매를 제거하고 생성된 고체를 이소프로필 알코올로부터 재결정하여 백색 고체(질량 스펙트럼 M⁺=388.2, 용점: 237.5 내지 239℃) 1.3g을 수득하였다.

실시예 89: 8-아미노-6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

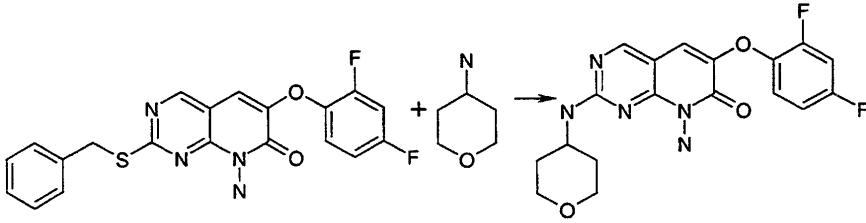
단계 A: 8-아미노-2-벤질설파닐-6-(2,4-디플루오로페녹시)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



DMF(120ml)중의 설파이드(이의 제조에 관해서는 실시예 83 참조)(2.67g, 6.72mmol)의 용액에 0℃에서 교반하면 60% NaH(375mg, 1.4당량)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반하였다. 이어서, 디페닐 포스포닐-O-하이드록실아민(문헌[Tet. Let., vol. 23, No. 37, 3835-3836, 1982] 참조)(2.34g, 1.5당량)을 한 번에 첨가하였다. 약 1분후, 혼합물이 매우 진하게 변하여 교반이 어려웠다. TLC 분석 결과 모든 출발 NH 설파이드가 소비된 것으로 나타났

다. 반응물에 에틸 아세테이트(650ml) 및 물(250ml)을 첨가하고 분배하고 층을 분리하였다. 에틸 아세테이트층을 물(4X200ml)로 추가로 세척한 후 염수(1X200ml)로 최종적으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 고진공하에서 펌핑하여 질은 황갈색 분말로서 하이드라지도 설파이드(2.683g, (M+ H)⁺=413, 용점: 179.3 내지 182.3℃)를 수득하였다.

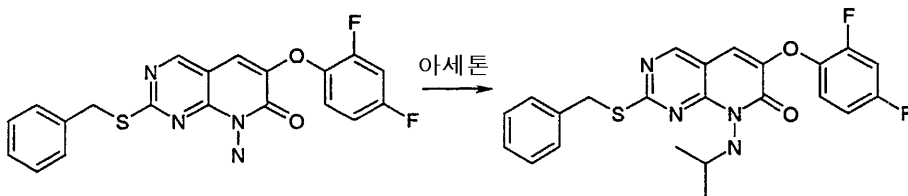
단계 B: 8-아미노-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



설파이드(820mg, 1.99mmol) 및 4-아미노테트라하이드로피란(500mg, 2.5 eq)에 NMP(0.8ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 교반하면서 150℃에서 24시간동안 가열하였다. TLC로 출발 하이드라지도 설파이드가 소비된 것으로 나타났다. 에틸 아세테이트(175ml) 및 물(50ml)을 첨가하고 층을 분배한 후, 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트(100ml)로 추가로 추출하고 합한 에틸 아세테이트층을 물(2X200ml)로 세척하였다. 최종적으로 유기층을 염수(1X150ml)로 세척한 후 에틸 아세테이트층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하여 조질의 생성물 882mg을 수득하였다. 디클로로메탄중의 6% 메탄올로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피를 수행하여 질은 황갈색 분말로서 유리 아민(44mg)을 수득하였다. 이 유리 아민을 디클로로메탄(15ml)에 녹인 후, 교반하면서 디에틸 에테르(0.17ml, 1.5당량)중의 1M HCl을 첨가하였다. 5분동안 교반한 후, 50℃에서 용매를 감압제거하였다. 고진공하에서 56℃에서 24시간동안 건조하여 황갈색 분말로서 목적 생성물(43mg, (M+ H)⁺=390)을 수득하였다.

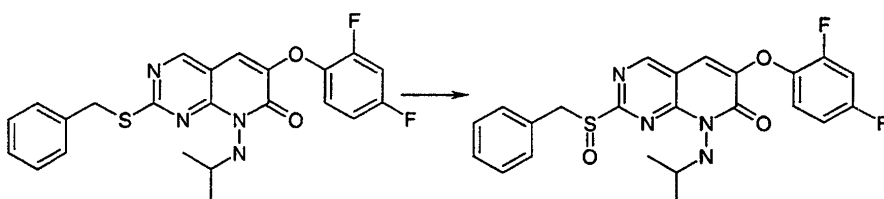
실시에 90: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-이소프로필아미노-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온

단계 A: 2-벤질설파닐-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-이소프로필아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온



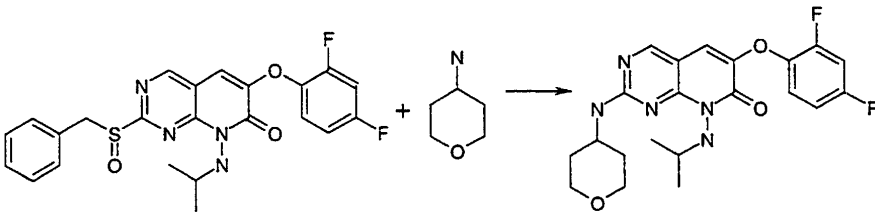
메탄올(70ml) 및 아세트산(16ml)중의 하이드라지도 설파이드(300mg, 0.73mmol)에 아세톤(0.16ml), 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드(55mg, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간동안 교반하였다. 다음날 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨(100ml)에 부은 후, 에틸 아세테이트(2X100ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출물을 염수(1X50ml)로 세척한 후, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하여 조질의 생성물 323mg을 수득하였다. 헥산중의 30% 에틸 아세테이트로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(64mg, (M+ H)⁺=455)을 수득하였다.

단계 B: 2-벤질설파닐-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-이소프로필아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



THF(10ml)중의 N-이소프로필 하이드라지도 설펜사이드(64mg, 0.141mmol)에 0℃에서 교반하면 물(10ml)중의 옥손(130mg, 1.5당량)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 생성된 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이튿날 TLC 분석 결과, 반응이 완료되었다. 에틸 아세테이트(75ml) 및 물(25ml)을 첨가한 후 분배하고 층을 분리하였다. 물(2X25ml)로 추가로 세척하고 염수(1X75ml)로 최종적으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하여 N-이소프로필 하이드라지도 설펜사이드(74mg, (M+H)⁺=471)를 수득하였다.

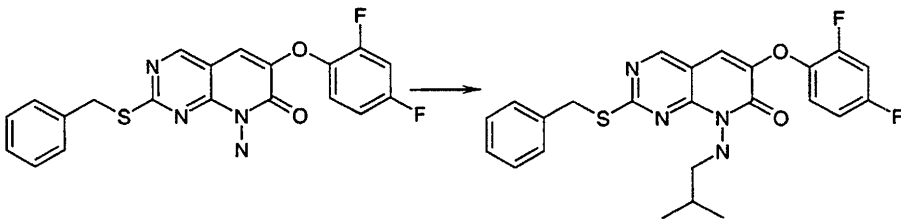
단계 C: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-이소프로필아미노-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



설펜사이드(74mg, 0.157mmol), 4-아미노테트라하이드로피란(80mg, 5당량) 및 NMP(0.1ml)를 혼합하고 30분동안 교반하면서 80℃로 가열하였다. TLC 분석 결과, 반응이 완결되었고 실온으로 냉각하였다. 에틸 아세테이트(35ml) 및 물(25ml)을 첨가한 후 분배하고 층을 분리하였다. 유기층을 물(2X25ml), 및 최종적으로 염수(1X25ml)로 세척하였다. 이어서, 에틸 아세테이트층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 고진공하에서 펌핑하여 조질의 생성물 75mg을 수득하였다. Hexan층의 75% 에틸 아세테이트로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 유리 아민으로서 목적 화합물(39mg)을 수득하였다. 이 유리 아민을 디클로로메탄(5ml)에 취하고, 교반하면 디에틸 에테르중의 1M HCl(0.14ml, 1.2당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분동안 교반하였다. 이어서, 용매를 50℃에서 감압제거하였다. 고진공하에서 56℃에서 24시간동안 건조하여 회백색 분말로서 표제 화합물(39mg, (M+H)⁺=432)을 수득하였다.

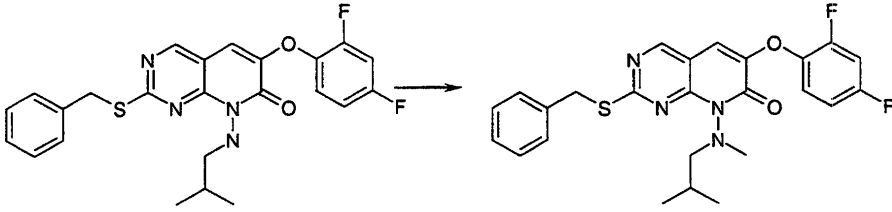
실시예 91: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-[N-메틸-(N-3-메틸-부틸)-아미노]-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

단계 A: 2-벤질설펜사이드-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-N-이소부틸아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



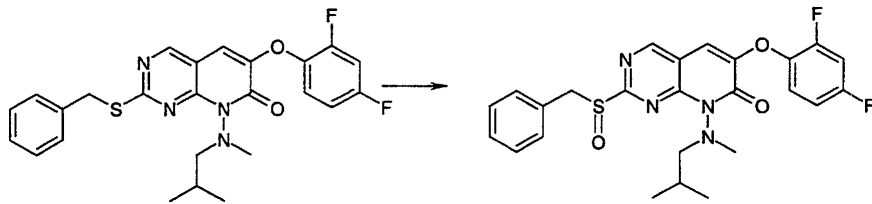
메탄올(200ml) 및 아세트산중의 하이드라지도 설펜사이드(1g, 2.52mmol)의 혼합물에 이소부티르알데하이드(0.3ml, 1.3당량), 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드(159mg, 1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3.5시간동안 교반하였다. 이어서, 에틸 아세테이트(500ml)를 첨가하고 약간 염기성이 될 때까지 포화 중탄산 나트륨(5X200ml)으로 세척하였다. 최종적으로 염수(1X150ml)로 세척하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하여 황갈색 고체로서 조질의 생성물(1.083g)을 수득하였다. Hexan층의 15% 에틸 아세테이트로 용리시킨 실리카겔상 속성 크로마토그래피로 정제하여 발포성 고체로서 목적 생성물(487mg, (M+H)⁺=469, 용점: 132.1 내지 133.9℃)을 수득하였다.

단계 B: 2-벤질설펜사이드-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-(N-이소부틸-N-메틸-아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



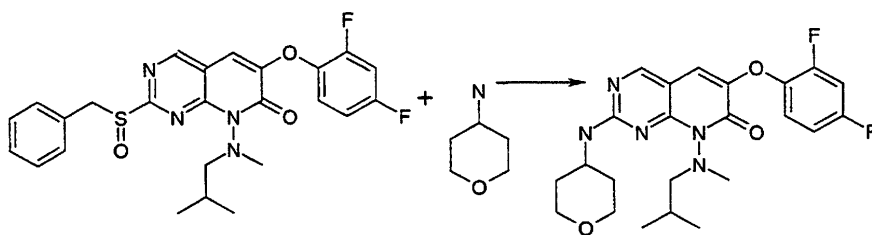
0℃에서 메탄올(10.5ml)중 N-이소부틸 하이드라지도 설펜사이드(100mg, 0.213mmol)에 아세트산(3ml), 이어서 37% 포름알데하이드(수성)(25 μ l, 1.6당량), 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드(20mg, 1.4당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이튿날 TLC 분석 결과, 흔적량의 출발 물질만이 검출되었다. 반응물을 포화 중탄산 나트륨(150ml)에 부은 후, 에틸 아세테이트(3X75ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 염수(1X50ml)로 세척한 후, 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 이 조질의 물질을 헥산중의 20% 에틸 아세테이트로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 백색 발포성 고체로서 목적 화합물(96mg, (M+H)⁺=483)을 수득하였다.

단계 C: 2-벤질설피닐-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-(N-이소부틸-N-메틸-아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



0℃에서 THF(10ml)중의 설펜사이드(96mg, 0.199mmol)에 교반하면서 물(10ml)중의 옥손(185mg, 1.5당량)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 생성된 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이튿날 TLC 분석 결과 반응이 완결되었다. 에틸 아세테이트(75ml)를 첨가하고 물(4X30ml), 및 최종적으로 염수(1X30ml)로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하여 백색 발포성 고체로서 목적 화합물(95mg, (M+H)⁺=499)을 수득하였다.

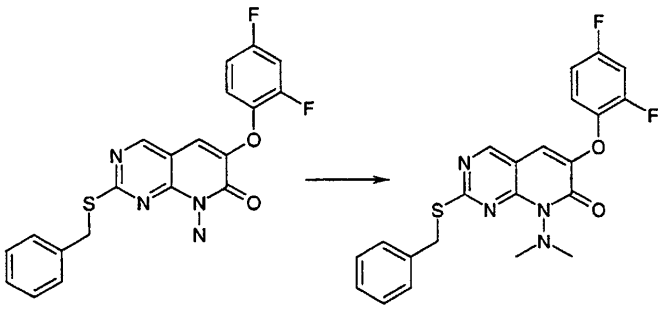
단계 D: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-[N-메틸-(N-3-메틸-부틸)-아미노]-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



N-이소부틸, N-메틸 하이드라지도 설펜사이드(95mg, 0.191mmol), 4-아미노 테트라하이드로피란(97mg, 5당량) 및 NMP(0.1ml)를 혼합하고 교반하면서 80℃에서 30분동안 가열하였다. TLC 결과, 모든 출발 설펜사이드가 소비되었다. 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(35ml) 및 물(25ml)을 첨가하였다. 분배하고 층을 분리한 후, 물(2X25ml), 이어서 염수(1X25ml)로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하였다. 헥산중의 40% 에틸 아세테이트로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 유리 아민으로 목적 생성물(82mg)을 수득하였다. 유리 아민(82mg)을 디클로로메탄(5ml)에 취한 후, 디에틸 에테르(0.2ml, 1.2당량)중의 1M HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분동안 교반한 후, 50℃에서 용매를 감압제거하였다. 고진공하에서 56℃에서 24시간동안 건조하여 회백색 분말로서 표제 화합물(60mg, (M+H)⁺=460)을 수득하였다.

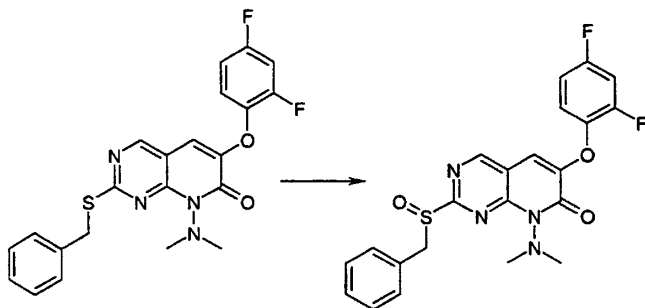
실시예 92: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-N,N-디메틸아미노-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

단계 A: 2-벤질설파이드-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-N,N-디메틸아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



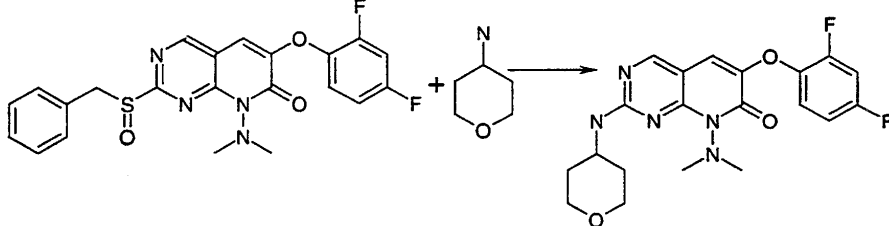
하이드라지도 설파이드(1.5g, 3.64mmol)를 메탄올(200ml) 및 아세트산(60ml)에 취한 후, 37% 포름알데하이드(수성)(0.5 ml, 4당량), 이어서 나트륨 시아노보로하이드라이드(458mg, 2eq)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이튿날 일부 출발 설파이드가 잔류하여 추가로 37% 포름알데하이드(수성)(0.5ml, 4당량)를 첨가하고 반응물을 실온에서 하루 더 교반하였다. 둘째날, TLC 결과, 반응이 완결되었다. 에틸 아세테이트(300ml) 및 포화 중탄산 나트륨(150 ml)을 첨가하고 분배하였다. 이어서, 층을 분리하고 약간 염기성이 될 때까지 추가의 포화 중탄산 나트륨(3X150ml)으로 세척하였다. 최종적으로 염수(1X150ml)로 세척하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하여 조질의 생성물(1.93g)을 수득하였다. Hexan 중의 15% 에틸 아세테이트로 용리시킨 실리카겔상 속성 크로마토그래피로 정제하여 발포성 희백색 고체로서 목적 생성물(740mg, (M+H)⁺=441, 융점: 63.0 내지 66.0°C)을 수득하였다.

단계 B: 2-벤질설파이드-6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-N,N-디메틸아미노-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



0°C에서 THF(30ml)중의 설파이드(725mg, 1.65mmol)에 물(20ml)중의 옥손(1.0lg, 1당량)의 용액을 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 생성된 혼합물을 0°C 내지 실온에서 6시간동안 교반하였다. 이어서, 에틸 아세테이트(100ml)를 첨가하고 물(3X50ml), 이어서 염수(1X50ml)로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하여 발포성 백색 고체로서 목적 화합물(727mg, (M+H)⁺=457, 융점: 80.5 내지 89.9°C)을 수득하였다.

단계 C: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-8-N,N-디메틸아미노-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

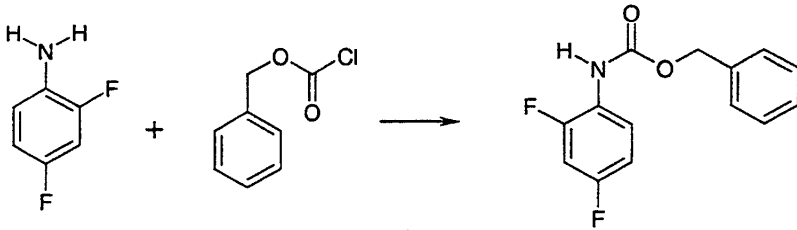


설파이드(308mg, 0.675mmol), 4-아미노 테트라하이드로피란(205mg, 3eq) 및 NMP(0.3ml)를 혼합하고 80°C에서 교반하면서 30분동안 가열하였다. TLC 분석 결과, 반응이 완결되었다. 에틸 아세테이트(35ml) 및 물(25ml)을 첨가하고 분배하고 층을 분리하였다. 유기층을 물(2X25ml), 및, 최종적으로 염수(1X25ml)로 세척하였다. 에틸 아세테이트층을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하고 농축하고 펌핑하여 조질의 생성물(571mg)을 수득하였다. Hexan 중의 70% 에틸 아세테이트

로 용리시킨 제조용 박층 크로마토그래피로 정제하여 유리 아민으로서 생성물(185mg)을 수득하였다. 이 유리 아민을 디클로로메탄(20ml)에 취한 후, 디에틸 에테르(1.2당량, 0.5ml)중의 1M HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5분동안 교반한 후, 50℃에서 용매를 감압제거하였다. 고진공하에서 56℃에서 24시간동안 건조하여 회백색 분말로서 표제 화합물 (195mg, (M+H)⁺=418, 융점: 126.4 내지 131.0℃)을 수득하였다.

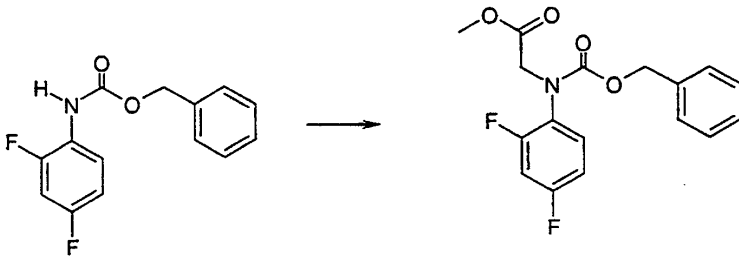
실시예 93: 6-(2,4-디플루오로-페닐아미노)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

단계 A: (2,4-디플루오로-페닐)-카바산 벤질 에스테르의 제조



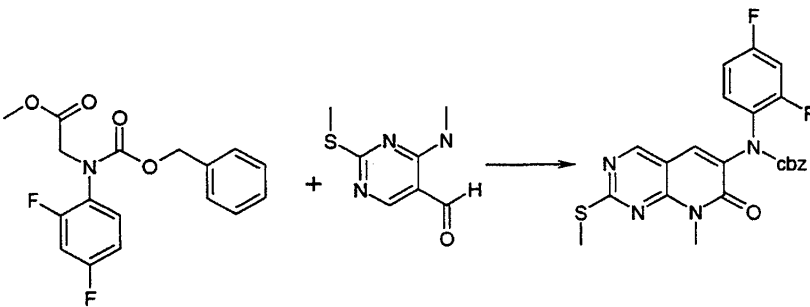
2,4-디플루오로 아닐린(5.06ml, 49.6mmol)을 10% NaOH 용액(76ml)에 넣었다. 빙욕에서 냉각하고 벤질 클로로포르메이트(7.85ml, 55mmol)를 첨가하였다. 2시간동안 교반한 후, 생성물을 여과하고 헥산과 교반하고 건조하였다(수득량 9.4g).

단계 B: [벤질옥시카보닐-(2,4-디플루오로-페닐)-아미노]-아세트산 메틸 에스테르의 제조



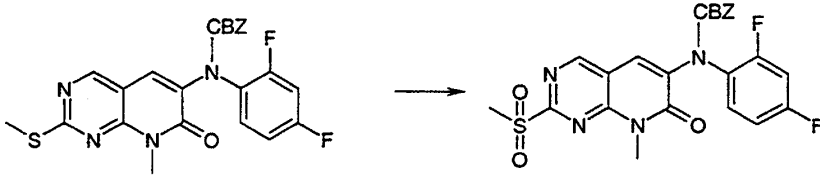
CBZ 보호된 아닐린(7.89g 30mmol)을 1-메틸-2-피롤리디논(NMP)에 용해시키고 빙욕에서 0℃로 냉각하였다. 이 용액에 수소화 나트륨(1.3g, 60% 오일 분산액, 32.5mmol)을 첨가하고, 이를 30분동안 교반하였다. 이 용액에 메틸 브로모아세테이트(3.0ml, 31mmol)를 첨가하고 실온으로 승온시키고 12시간동안 교반하였다. 물에 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 5회 세척하고 건조(황산 마그네슘)하고 증발건조하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(80: 20 헥산:에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물(수득량: 8.2g)을 수득하였다.

단계 C: (2,4-디플루오로-페닐)-(8-메틸-2-메틸설파닐-7-옥소-7,8-디하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-카바산 벤질 에스테르의 제조



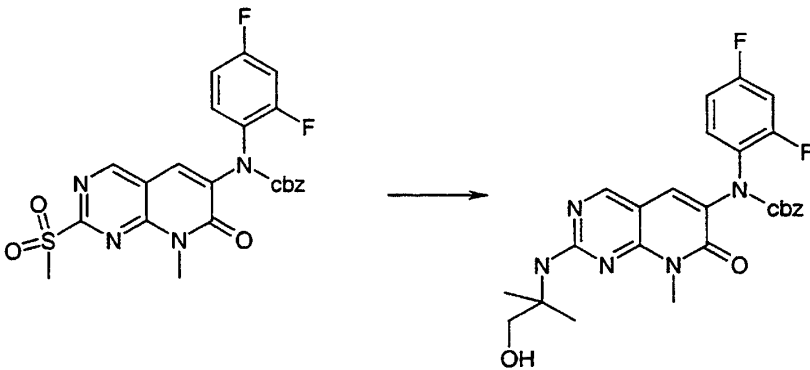
NMP 및 CBZ 보호된 아닐린(3.5g, 10.5mmol)중의 알데하이드(1.69g, 10mmol)의 용액에 탄산 칼륨(2.0g, 14.5mmol)을 첨가하고 120℃에서 12시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물에 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 5회 세척하고 건조(MgSO₄)하고 증발건조하였다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(75:25 EtOAc:헥산)로 정제하였다(수득량: 1.9g (M+H)⁺=469).

단계 D: (2,4-디플루오로-페닐)-(8-메틸-2-메틸설포닐-7-옥소-7,8-디하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-6-일)-카바산 벤질 에스테르의 제조



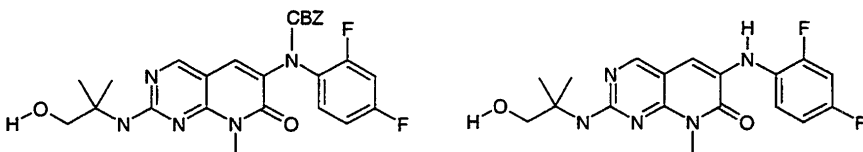
CH₂Cl₂(100ml)중의 설파이드(8.5g, 18mmol)의 용액에 메탄-클로로퍼벤조산(9.0g, 약 75%, 39mmol)을 첨가하고 실온에서 12시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NaSO₃ 10% 용액으로 세척한 후, NaHCO₃ 10% 용액으로 3회 세척하고 건조(MgSO₄)하고 증발건조하였다. 조질의 생성물을 에틸 에테르(100ml)와 1시간동안 교반하고 여과하고 건조하였다(수득량: 7.9g).

단계 E: (2,4-디플루오로-페닐)-[2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-6-일]-카바산 벤질 에스테르의 제조



설파이드(0.5g 1mmol)을 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(0.5g, 5.5mmol) 및 NMP 0.5ml와 합하고 이 용액을 80℃에서 1시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각하고 MeOH(2ml) 및 물(4ml)을 첨가하고 1시간동안 교반하고 여과하여 고체로서 생성물(수득량: 450mg, (M+H)⁺ 510)을 수득하였다.

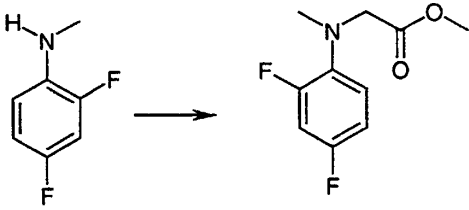
단계 F: 6-(2,4-디플루오로-페닐아미노)-2-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



CBZ 보호된 아민(450mg, 0.8mmol)을 EtOH(20ml)에 용해시키고, 여기에 5% Pd/탄소(50mg)를 첨가하고 주위 기압에서 수소화하였다. 12시간후 셀라이트로 여과하고 증발건조하였다. 이 물질을 MeOH에 현탁하고 염산(1.0M/Et₂O, 1당량)으로 산성화하고 20분동안 교반하고 감압증발시키고 Et₂O/MeOH의 혼합물과 2시간동안 교반하고 여과하여 염산 염(수득량: 140mg, 융점: 216 내지 217.9℃, MS(M+H)⁺ 376)을 수득하였다.

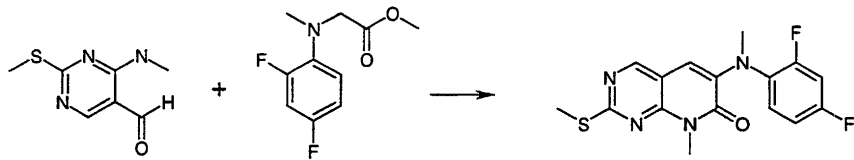
실시예 94: 6-[(2,4-디플루오로-페닐)-메틸-아미노]-8-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

단계 A: [(2,4-디플루오로-페닐)-메틸-아미노]아세트산 메틸 에스테르의 제조



NMP중의 2,4-디플루오로-N-메틸아닐린(아바카도 리서치 케미칼(Avacado Research Chemical), 영국 헤이삼 소재) (1.43g, 10mmol) 및 K₂CO₃의 혼합물에 메틸 브로모아세테이트(0.945ml, 10mmol)를 첨가하고 실온에서 24시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고 에틸 아세테이트(3회, 50ml)로 추출하고 유기 추출물을 물로 6회 세척하고 건조(MgSO₄)하고 증발시켜 오일로서 생성물(수득량: 2.0g)을 수득하였다.

단계 B: 6-[(2,4-디플루오로-페닐)-메틸-아미노]-8-메틸-2-메틸설파닐-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



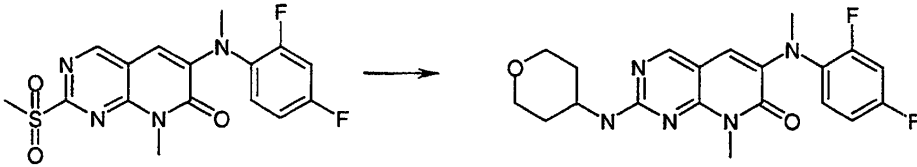
NMP 10ml중의 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복살데하이드(915mg, 5mmol), 아닐린(1.1g, 5.1mmol) 및 K₂CO₃(1.5g, 10.8mmol)의 혼합물을 120℃에서 가열하였다. 12시간후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 100ml를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3회, 100ml)로 추출하고 유기층을 물로 6회 세척하고 건조(MgSO₄)하고 감압증발시켰다. 생성물 잔사를 에테르(50ml)와 1시간동안 교반하고 여과하여 고체로서 생성물(수득량: 1.07g, MS(M+H)⁺ 349)을 수득하였다.

단계 C: 6-[(2,4-디플루오로-페닐)-메틸-아미노]-8-메틸-2-메틸설폰닐-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



설파이드(1.0g, 2.8mmol)를 디클로로메탄 25ml에 용해시키고, 이 용액에 3-클로로퍼벤조산(77%, 1.4g, 6.2mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 6시간동안 교반한 후, 아황산 나트륨 수용액(2회, 10ml) 및 포화 중탄산 나트륨 용액(3회, 10ml)으로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 건조(MgSO₄)하고 증발시켜 고체 잔사를 수득하였다. 이 잔사를 에테르(25ml)와 교반하고 여과하고 건조하여 고체로서 설폰(수득량: 870mg, MS(M+H)⁺ 381)을 수득하였다.

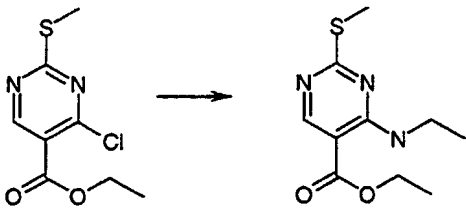
단계 D: 6-[(2,4-디플루오로-페닐)-메틸-아미노]-8-메틸-2-(테트라하이드로-피란-4-일아미노)-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



설펜(0.4g, 1.05mmol), 4-아미노-테트라하이드로피란(0.35g, 3.47mmol) 및 NMP 0.3ml를 80℃에서 1시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각하고 MeOH 1.0ml 및 물 2.0ml를 첨가하고 실온에서 1시간동안 교반하고 여과하고 물로 세척하고 건조하여 고체로서 생성물을 수득하였다. 이 생성물을 MeOH에 현탁하고 염산(1.0M/Et₂O 1당량)으로 산성화하고 1시간동안 교반하였다. 유기 용매를 증발시키고 잔사를 MeOH/Et₂O 혼합물과 1시간동안 교반하고 여과하여 염산 염으로서 생성물(수득량: 0.358g, 용점: 197 내지 198.5℃, MS(M+H)⁺ 402)을 수득하였다.

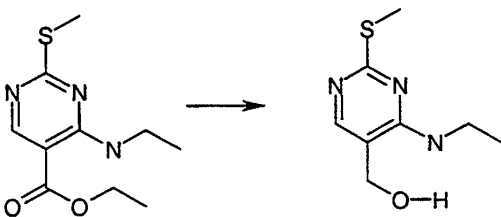
실시예 95: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-에틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 에틸 4-에틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트의 제조



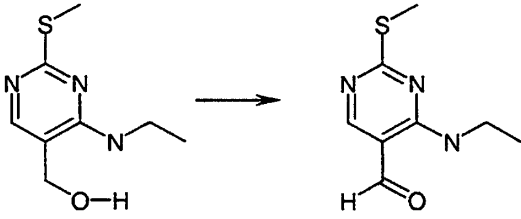
테트라하이드로푸란 250ml중의 에틸 4-클로로-2-메틸티오-5-피리미딘카복실레이트 25g(107mmol)의 용액에 47ml (337mmol) 및 70% 에틸아민 용액(668mmol) 43ml를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 증발건조시킨 물질을 에틸 아세테이트/물의 혼합물에 용해시키고 10% NaHCO₃ 용액으로 2회 세척하고 건조(MgSO₄)하고 증발건조하여 고체로서 생성물(수득량: 24.1g)을 수득하였다.

단계 B: 4-에틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-메탄올의 제조



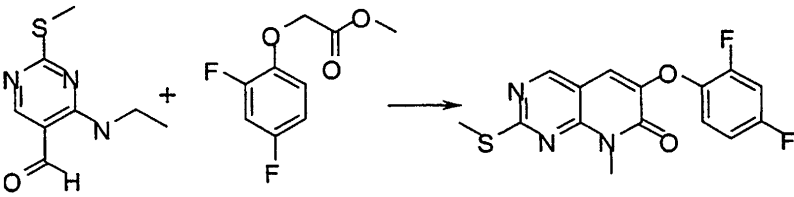
테트라하이드로푸란(250ml)중의 에틸 4-에틸아미노-2-메틸티오-피리미딘카복실레이트(24.1g, 100mmol)의 용액을 빙욕에서 0℃로 냉각하였다. 이 용액에 수소화 리튬 알루미늄(4.3g, 113mmol)을 1시간에 걸쳐 소량씩 조심스럽게 첨가하고, 첨가 완료 1시간후, 물(4.3ml)을 서서히 첨가한 후, NaOH(4.3ml, 15%) 용액, 및 이어서 추가로 물 13ml를 첨가하고 1시간동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 여과 잔기를 테트라하이드로푸란 100ml로 2회 세척하였다. 이 용액을 감압증발시켰다. 잔사를 Et₂O 150ml와 교반하고 여과하고 건조하였다(수득량: 19.1g).

단계 C: 4-에틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복실레이트의 제조



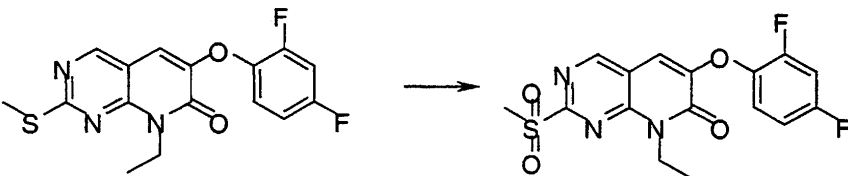
디클로로메탄 1000ml중의 4-에틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-메탄올(19.1g, 96mmol)의 용액에 이산화 마그네슘 87g을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 20시간동안 교반하고 셀라이트로 여과하였다. 잔사를 디클로로메탄 100ml로 2회 세척하고 합한 여액 및 세척액을 감압증발시켜 고체로서 생성물(수득량: 12.8g)을 수득하였다.

단계 D: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-에틸-2-메틸티오피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



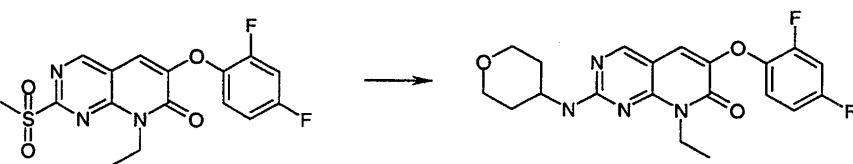
NMP 50ml중의 4-에틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(5.0g, 25.5mmol) 및 페녹시 아세테이트(6.0g, 29.7mmol)의 혼합물에 K₂CO₃(6.0g, 43.4mmol)을 첨가하고 120℃에서 가열하였다. 2시간후, 에스테르 1.5g을 추가로 첨가하고 추가로 2시간동안 가열하였다. 이 시점에서 에스테르 1.5g 및 K₂CO₃ 2.0g을 추가로 반응물에 첨가하고 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 물(300ml)에 첨가하고 2시간동안 교반하였다. 여과하고 에틸 에테르로 세척하고 건조하였다(수득량: 8.7g, 융점: 122 내지 127.9℃, MS(M+H)⁺ 350).

단계 E: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-에틸-2-(메틸설포닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



설파이드(8.7g, 24.9mmol)를 디클로로메탄 100ml에 용해시키고 3-클로로퍼벤조산(77%, 11.5g, 50mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 8시간동안 교반한 후, 아황산 나트륨 용액(2회, 75ml), 이어서 포화 수성 중탄산 나트륨(3회, 75ml)으로 세척하였다. 이어서, 유기 용액을 건조(MgSO₄)하고 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르와 1시간동안 교반하고 여과하여 백색 고체로서 설포닐(수득량: 6.9g, 융점: 128 내지 129.1℃, MS(M+H)⁺ 381)을 수득하였다.

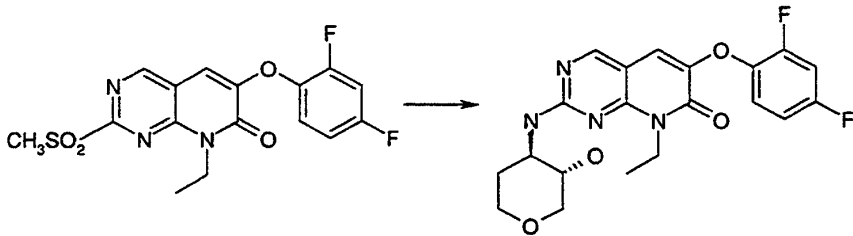
단계 F: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-에틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



설포닐(6.0g, 15.7mmol) 및 4-아미노-테트라하이드로피란(5.0g, 49.5mmol)의 혼합물과 NMP 6.0ml를 80℃에서 가열하였다. 1시간후 실온으로 냉각하고 MeOH 12ml 및 물 24ml를 첨가하고 1시간동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과하고 물로

세척하고 건조하였다. 고체 잔사를 MeOH(60ml)에 현탁하고 염산(1.0M/Et₂O 1당량)을 첨가하고 이 혼합물을 1시간동안 교반하고 증발시켰다. 고체 잔사를 MeOH/Et₂O 혼합물과 1시간동안 교반하고 여과하고 에테르로 세척하고 건조하였다 (수득량: 5.9g, 융점: 199.1 내지 205.9°C, MS(M+H)⁺ 403).

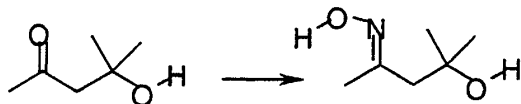
실시예 96: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-에틸-2-(3-하이드록시-테트라하이드로-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



1-메틸-2-피롤리돈중의 설포(제조에 관해서는 실시예 95 참조)(0.50g, 1.31mmol) 및 트랜스-4-아미노-3-하이드록시-테트라하이드로피란(0.23g, 1.97mmol)(제조에 관해서는 문헌[(a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 725-736; (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 pp; (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8] 참조)의 혼합물을 100°C에서 12시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트 (15ml)를 첨가하고 이 유기 용액을 물(3회, 15ml) 및 염수로 세척한 후, 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 감압증발시키고 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂/메탄올- 97/3)하여 생성물 120mg(융점: 174.9-176.3°C, MS(M+H)=419)을 수득하였다.

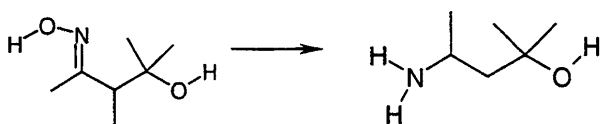
실시예 97: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(3-하이드록시-1,3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조

단계 A: 4-하이드록시-4-메틸-펜탄-2-온 옥심의 제조



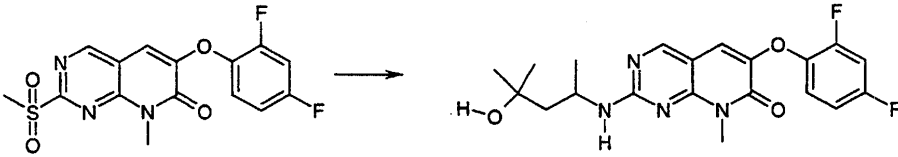
물 90ml중의 4-하이드록시-4-메틸-2-펜탄온(10. Og, 85.7mmol) 및 하이드록실아민 염산 염(22.17g, 343mmol)의 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반하였다. 이 용액에 1시간에 걸쳐 고체 중탄산 나트륨(26.8g, 343mmol)을 서서히 첨가하였다. 3시간후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3회, 100ml)로 추출하고 건조(MgSO₄)하고 감압증발시켜 오일로서 생성물 (수득량: 11.2g)을 수득하였다.

단계 B: 4-아미노-2-메틸-펜탄-2-올의 제조



옥심(11. 2g, 85mmol)을 에탄올 150ml에 용해시키고, 여기에 50% 라니 니켈/물의 슬러리 20ml를 첨가하고 50psi에서 파 (Parr) 수소화기에 넣었다. 6시간후 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 증발시켜 오일로서 아민(수득량: 9.9g)을 수득하였다.

단계 C: 6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(3-하이드록시-1,3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온의 제조



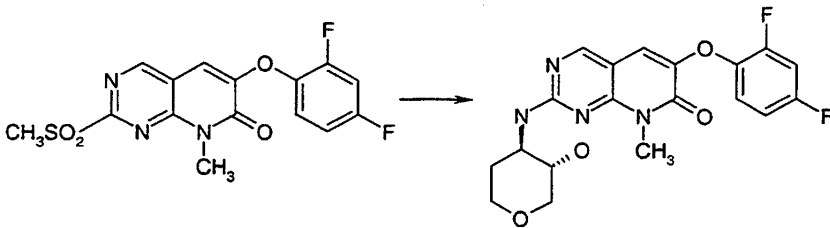
설펜(1.0g, 2.7mmol), 4-아미노-2-하이드록시-2-메틸 펜탄(1.0g, 8.5mmol) 및 NMP 1.0ml의 혼합물을 80℃에서 2시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 물에 첨가하고 에틸 아세테이트(3회, 75ml)로 추출하고 물(6회, 75ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하고 증발시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)로 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다. 이 잔사를 MeOH에 현탁하고 염산(Et₂O/HCl, 1.0M, 1당량)으로 산성화하고 30분동안 교반한 후, 증발시켰다. 이 잔사를 메탄올/에테르 혼합물에서 1시간동안 교반하고 여과하고 건조하여 백색 고체로서 생성물(수득량: 818mg, 용점: 158.9 내지 161℃, Ms(M+H)⁺ 405)을 수득하였다.

또한, 상기 절차에 따라 단계 B의 아미노 알코올을 단계 C에 사용하기 전에 분해하여 하기 화합물들을 제조하였다:

6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(3-하이드록시-1(S),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온, 및

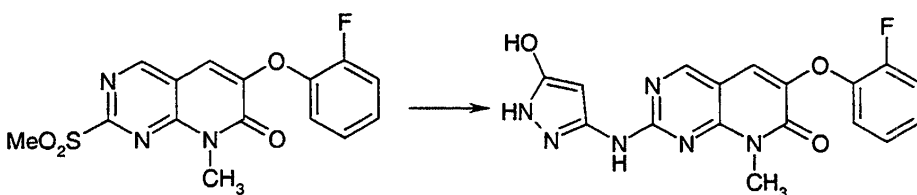
6-(2,4-디플루오로-페녹시)-2-(3-하이드록시-1(R),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온.

실시예 98: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(3-하이드록시-테트라하이드로-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



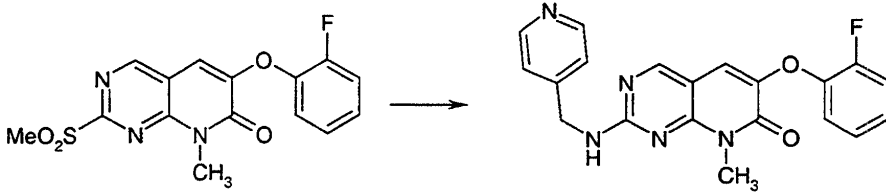
1-메틸-2-피롤리디논 2ml중의 설펜 5(0.70g, 1.4mmol) 및 트랜스-4-아미노-3-하이드록시테트라하이드로피란(0.33g, 2.85mmol)(제조에 관해서는 문헌[(a) Marquis, Robert W et al J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 725-736; (b) Gribble, Andrew D et al PCT Int. Appl. (1998), 74 pp; (c) Mochalin, V. B et al Zh. Org. Khim. (1971), 7 (4), 825-8] 참조)의 혼합물을 100℃에서 12시간동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트(20ml)를 첨가하였다. 이어서, 이 유기 용액을 물(3회, 30ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 증발시키고 박층 크로마토그래피(CH₂Cl₂/EtOAc-95/5)하여 생성물 0.25g을 수득하였다. 염산(1.0M/Et₂O, 1.2당량)을 첨가하여 염을 수득하고, 이를 여과하고 건조하여 목적 생성물 185mg(용점: 226.4-227.7℃, MS(M+H)=405)을 수득하였다.

실시예 99: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(5-하이드록시피라졸-3-일)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



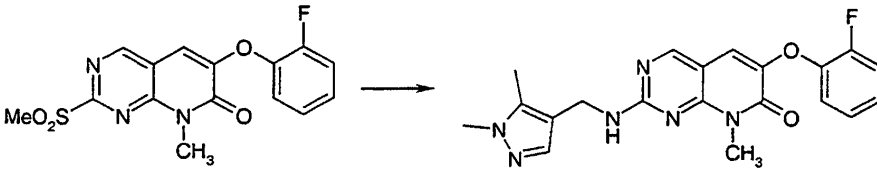
DMF(1.0ml)중 설폰 2(0.05g, 0.142mmol), 3-아미노-5-하이드록시 피라졸(0.017g, 0.0172mmol)의 혼합물을 42시간 동안 65°C로 가열하고 용매의 증발물을 냉각시켜 잔류물을 수득하고 크로마토그래피로 정제하였다(수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)-(CH₂Cl₂ 내지 4% MeOH/CH₂Cl₂) 및 MS/HPLC-(0.0013g, 질량 스펙트럼 M⁺= 369)).

실시예 100: 6-(2-플루오로페녹시)-2-[(피리딘-2-일-메틸)아미노]-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



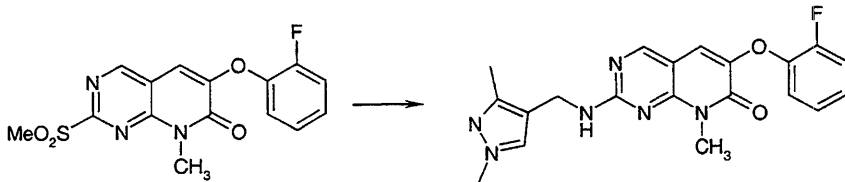
DMF(1ml)중 설폰 2(0.05g, 0.142mmol) 및 4-(아미노메틸)피리딘(0.019g, 0.0172mmol)의 혼합물을 18시간동안 65°C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 각각 2ml의 H₂O 및 EtOAc로 희석하고 2개의 상 사이에 분배하였다. EtOAc를 MgSO₄(0.5g)의 충전물로 여과하고 증발시키고 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 2% MeOH/CH₂Cl₂) 및 MS/HPLC(0.0068g, 질량 스펙트럼 M⁺= 378)로 정제하였다.

실시예 101: 2-[(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



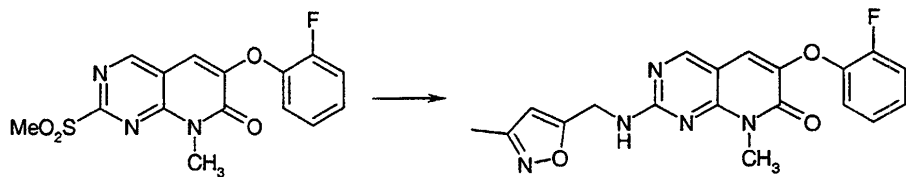
(1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸아민 HCl·H₂O(0.031g, 0.172mmol)를 1M KOH/MeOH(0.0172ml)와 반응시키고 증발시켰다. 아민을 DMF(1ml)중의 설폰 2(0.05g, 0.142mmol)와 65°C에서 18시간동안 혼합하였다. 냉각된 반응 혼합물을 각각 2ml의 H₂O 및 EtOAc로 희석하고 2개의 상 사이에 분배하였다. EtOAc를 MgSO₄(0.5g)의 충전물로 여과하고 증발시키고 생성된 혼합물을 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 2% MeOH/CH₂Cl₂)으로 크로마토그래피하였다(0.005g, 질량 스펙트럼 M⁺= 395).

실시예 102: 2-[(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]아미노-6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



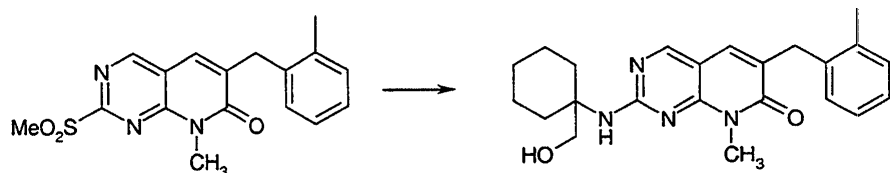
(1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일)메틸아민 1.8HCl·1.5H₂O(0.037g, 0.172mmol)를 1M KOH/MeOH(0.0172ml)와 반응시키고 증발시켰다. 유리 아민을 DMF(1ml)중의 설폰 2(0.05g, 0.142mmol)와 65°C에서 18시간동안 혼합하였다. 냉각된 반응 혼합물을 각각 2ml의 H₂O 및 EtOAc로 희석하고 2개의 상 사이에 분배하였다. 유기 상을 MgSO₄(0.5g)의 충전물로 여과하고 증발시켰다. 생성된 혼합물을 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 2% MeOH/CH₂Cl₂)으로 크로마토그래피하였다(0.0266g, 질량 스펙트럼 M⁺= 395).

실시예 103: 6-(2-플루오로페녹시)-2-{[(3-메틸-이속사졸-5-일)메틸]아미노}-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



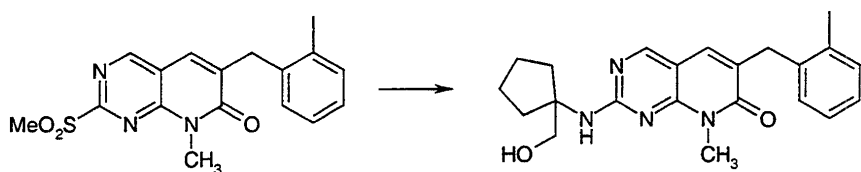
(3-메틸-이속사졸-5-일)메틸아민 HCl(0.026g, 0.172mmol)을 1M KOH/MeOH(0.0172ml)와 반응시키고 증발시켰다. 유리 아민을 DMF(1ml)중의 설폰 2(0.05g, 0.142mmol)와 65°C에서 18시간동안 혼합하였다. 냉각된 반응 혼합물을 각각 2ml의 H₂O 및 EtOAc로 희석하고 2개의 상 사이에 분배하였다. EtOAc를 증발시키고 생성된 혼합물을 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 2% MeOH/CH₂Cl₂)으로 크로마토그래피하였다(0.0094g, 질량 스펙트럼 M⁺ = 382).

실시예 104: 2-{[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]아미노}-6-(2-메틸벤질)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



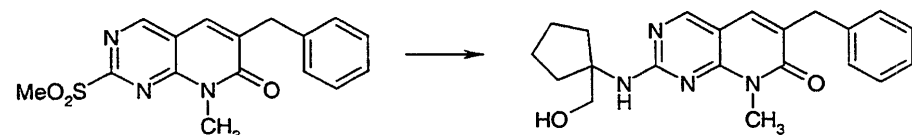
CHCl₃(2ml)중 설폰(설폰 8과 유사한 방법으로 제조함)(0.05g, 0.146mmol) 및 (1-아미노사이클로헥실)메탄올(0.038g, 0.291mmol)의 혼합물을 18시간동안 65°C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 증발시킨 후 MeOH(1ml)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 수거하고 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 4% MeOH/CH₂Cl₂) 및 MS/HPLC(0.0249g, 질량 스펙트럼 M⁺ = 393)로 정제하였다.

실시예 105: 2-{[1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}-6-(2-메틸벤질)-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



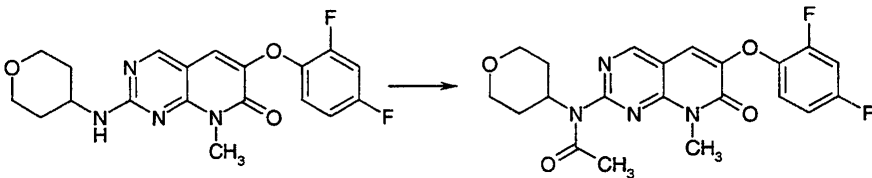
CHCl₃(2ml)중 설폰(설폰 8과 유사한 방법으로 제조함)(0.05g, 0.146mmol) 및 (1-아미노사이클로펜틸)메탄올(0.033g, 0.291mmol)의 혼합물을 18시간동안 65°C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 증발시킨 후 MeOH(1ml)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 수거하고 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 4% MeOH/CH₂Cl₂) 및 MS/HPLC(0.0155g, 질량 스펙트럼 M⁺ = 379)로 정제하였다.

실시예 106: 6-벤질-2-{[1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]아미노}-8-메틸피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



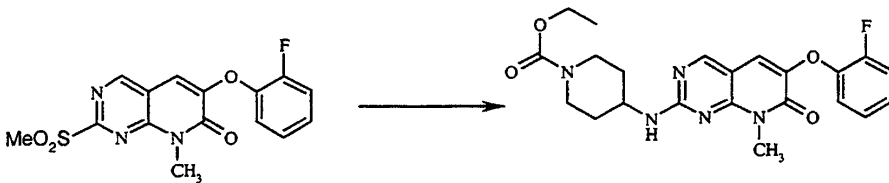
CHCl₃(1ml)중 설폰(설폰 8과 유사한 방법으로 제조함)(0.05g, 0.152mmol) 및 (1-아미노사이클로펜틸)메탄올(0.033g, 0.291mmol)의 혼합물을 18시간동안 65°C로 가열하였다. (1-아미노사이클로펜틸)메탄올(0.020g)을 추가로 첨가하고 혼합물을 18시간동안 65°C로 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 증발시킨 후 MeOH(1ml)를 첨가하였다. 생성된 침전물을 수거하고 수펠코 수펠클린(등록상표) LC-Si SPE 튜브, 6ml(1g)(CH₂Cl₂ 내지 4% MeOH/CH₂Cl₂) 및 MS/HPLC (0.0345g, 질량 스펙트럼 M⁺¹= 365)로 정제하였다.

실시예 107: N-[6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-4a,7,8,8a-테트라하이드로-피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]-N-(테트라하이드로피란-4-일)아세트아미드의 제조



아세트산 무수물(1.42g, 1.02ml, 13.9mmol)중 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일 아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(실시예 23)(1.0g, 2.57mmol) 및 (N,N-디이소프로필에틸아민)(0.498g, 0.67 ml, 3.86mmol)의 혼합물을 2시간동안 123 내지 127°C로 가열하였다. 휘발성 물질을 60°C에서 증발시켜 진한 잔류물을 수득하고 67 내지 70°C에서 아세톤(4ml)중에 용해시켰다. 53 내지 55°C의 온도를 유지하면서 생성된 용액에 헥산(5ml)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각하였다. 생성된 고체를 여과하고 1:2의 아세톤:헥산(3ml)으로 3회 세척하였다. 세척된 고체를 헥산(5ml)중에 현탁시키고 45분동안 환류하에 가열하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후 슬러리를 여과하고 고체를 헥산으로 세척하고 진공하에 건조하였다(0.903g, 질량 스펙트럼 M⁺¹= 431, 융점: 185.3 내지 186.9°C).

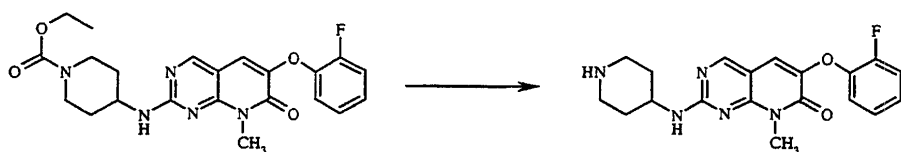
실시예 108: 에틸 4-{[6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트의 제조



1-메틸-2-피롤리돈(5ml)중 설폰 2(1.0g, 2.86mmol) 및 에틸 4-아미노-1-피페리딘카복실레이트(0.98ml, 5.73mmol)의 혼합물을 120°C에서 2시간동안 교반한 후 물(200ml)중에 붓고 실온에서 1시간동안 교반하였다. 여과한 후 건조시켜 유리 아민을 수득하였다. 이 생성물의 일부(0.050g, 0.113mmol)를 메탄올(1 내지 2ml)중에 용해시키고 에테르중의 염화수소산(1M, 1당량)을 첨가하였다. 고체를 여과하여 단리한 후 에테르로 세척하고 건조시켜 하이드로클로라이드 염(융점: 171.2 내지 183.5°C)으로서 목적 생성물(0.038g)을 수득하였다.

실시예 109: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[[1-(벤질설포닐)피페리딘-4-일]아미노]피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

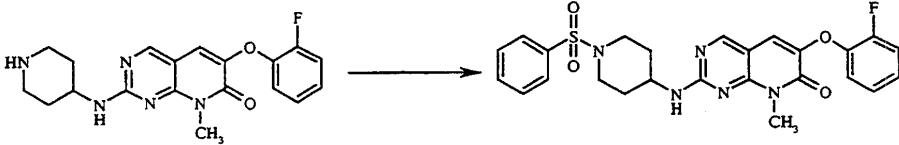
단계 A: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(4-피페리딜아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



디클로로메탄(5ml)중 에틸 4-{[6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트(0.500g, 1.13mmol) 및 요오도트리메틸실란(0.32ml, 2.27mmol)의 혼합물을 환류

하였다. 4시간 후 요오도트리메틸실란(0.32ml, 2.27mmol)을 추가로 첨가하고 반응물을 실온에서 3일동안 교반하였다. 반응물을 메탄으로 희석하고 증발시키고 잔류물을 나트륨 메톡사이드(0.5M, 9.1ml)중에 용해시키고 재증발시켰다. 생성된 고체를 디클로로메탄으로 세척하고 진공하에 건조시켜 목적하는 유리 아미노피페리딘(540mg)을 수득하였다.

단계 B: 6-(2-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-벤질설폰닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



디클로로메탄(4ml)중 아미노피페리딘(0.125g, 0.338mmol), 탄산 나트륨(0.072g, 0.677mmol) 및 벤질설폰닐 클로라이드(0.052ml, 0.406mmol)의 혼합물을 실온에서 4일동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃OH-95/4/1)로 정제하였다. 칼럼 분획을 합하고 감압하에 농축하여 유리 아민을 수득하였다. 이 유리 아민(0.040g, 0.078mmol)을 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)중에 용해시키고 에테르중의 염화수소산(1M, 1당량)을 첨가하였다. 여과하여 고체를 단리한 후 에테르로 세척하고 건조시켜 하이드로클로라이드 염(용점: 130.0 내지 135.0°C)으로서 목적 생성물(0.032g)을 수득하였다.

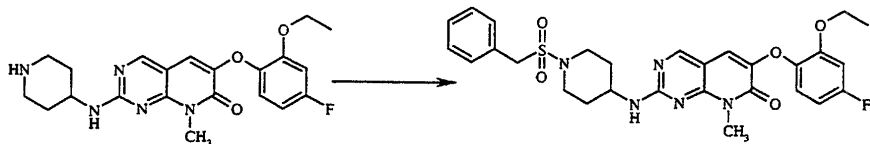
실시예 110: 6-(2-에톡시-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-벤질설폰닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 6-(2-에톡시-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(4-피페리딜아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



에탄올(20ml)중 에틸 4-[[6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로피리도[2,3-d]피리미딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카복실레이트(실시예 70, 1.0g, 2.16mmol) 및 수산화 칼륨(2.43g, 43.2mmol)의 혼합물을 17시간동안 환류한 후 물(0.5ml)을 첨가하고 감압하에 반응 부피를 증발시키기 전에 20시간동안 추가로 환류를 계속하였다. 잔류물을 물(100ml)중에 용해시키고 빙욕에서 냉각시킨 후 진한 HCl을 적가하여 산성화하였다. 산성 수용액을 디클로로메탄으로 2회 추출한 후 수산화 나트륨으로 알칼리화하고 디클로로메탄으로 2회 재추출하였다. 알칼리 수용액으로부터의 유기 추출물을 합하고 황산 마그네슘으로 건조하고 진공하에 건조시켜 아미노피페리딘을 수득하였다(M⁺¹= 414.1).

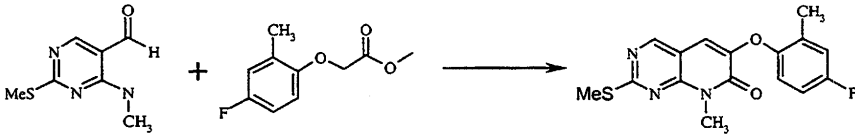
단계 B: 6-(2-에톡시-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-벤질설폰닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



상기 피페리딘의 일부(0.150g, 0.387mmol)를, 탄산 나트륨(0.082g, 0.774mmol) 및 α-톨루엔설폰닐 클로라이드(0.085 ml, 0.465mmol)를 포함하는 디클로로메탄(2ml)중에 용해시키고 실온에서 17시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)로 정제하였다. 칼럼 분획을 합하고 감압하에 농축하여 유리 아민을 수득하였다. 이 유리 아민(0.076g, 0.140mmol)을 메탄올(1 내지 2ml)중에 용해시키고 에테르중의 염화수소산(1M, 1당량)을 첨가한 후 감압하에 증발시켰다. 에테르로 세척하여 고체를 단리한 후 여과하고 진공하에 건조시켜 하이드로클로라이드 염(용점: 134.6 내지 187.3°C)의 목적 생성물(0.031g)을 수득하였다.

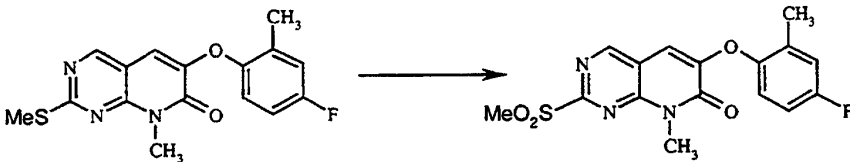
실시에 111: 6-(2-메틸-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-벤질설폰닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 6-(2-메틸-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-메틸티오}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



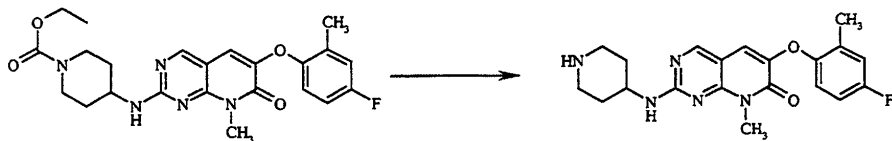
1-메틸-2-피롤리디논(80ml)중 4-메틸아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카복스알데하이드(실시에 1에서 기재된 제조 방법)(7.3g, 39.6mmol) 및 메틸 2-메틸-4-플루오로페녹시아세테이트(2-플루오로페놀 대신에 2-메틸-4-플루오로페놀을 사용하여 실시에 4에 기재된 바와 같이 제조함)(11.8g, 59.4mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(11.0g, 79.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃로 가열하고 3일 후에 페녹시아세테이트(15.0g, 75.7mmol)를 첨가하였다. 120℃에서 18시간동안 교반한 후 반응물을 실온으로 냉각하고 물(1ℓ)을 첨가하였다. 현탁액을 2시간동안 교반한 후 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 3회 및 포화 식염수로 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 진공하에 증발시켰다. 조질 고체(10.1g)를 에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척한 후 진공하에 건조시켜 순수한 설파이드(2.3g)를 수득하였다(질량 스펙트럼 $M^+ = 332$).

단계 B: 6-(2-메틸-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(메틸설폰닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



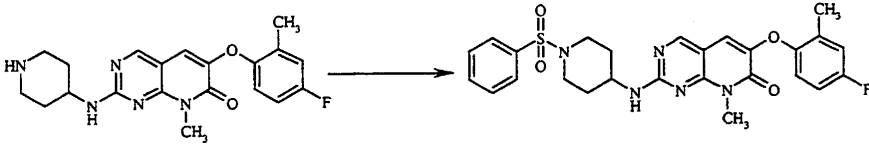
설파이드(2.3g, 6.9mmol)을 염화 메틸렌(100ml)중에 용해시키고 3-클로로퍼벤조산(77%, 3.6g, 20.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한 후 아황산 나트륨 수용액(10%, 100ml)중에 붓고 실온에서 2시간동안 교반한 후 분배하였다. 유기 층을 반-포화 중탄산 나트륨 수용액(100ml)으로 3회 세척하고 황산 마그네슘으로 건조하고 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르로 1시간동안 교반하고 여과하여 설폰을 수득하였다.

단계 C: 6-(2-메틸-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-(4-피페리딜아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



피페리딘 에틸 카복실레이트(실시에 70에 기재된 바와 같은 방법으로 단계 B에 기재된 설폰 및 에틸 4-아미노-1-피페리딘 카복실레이트로부터 제조함)를 하이드로클로라이드 염(융점: 184.0 내지 210.3℃)으로서 단리하였다. 에탄올(60ml)중 에틸 카바메이트(1.03g, 2.26mmol) 및 수산화 칼륨(4.81g, 85.7mmol)의 혼합물을 3일동안 환류하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 수성 염화수소산(2M)중에 용해시키고 디클로로메탄으로 2회 추출한 후 병육에서 냉각하고 고체 수산화 나트륨으로 재알칼리화하였다. 생성된 오일성 침전물을 따라내고 메탄올 및 디클로로메탄으로 세척하고 탄산 나트륨으로 건조하고 진공하에 증발시켜 목적 피페리딘(0.550g)을 수득하였다.

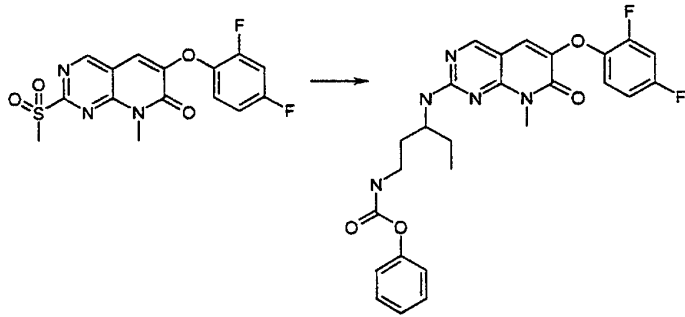
단계 D: 6-(2-메틸-4-플루오로페녹시)-8-메틸-2-[(1-벤질설폰닐)피페리딘-4-일]아미노}피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



디클로로메탄(2ml)중 피페리딘(0.125g, 0.326mmol), 탄산 나트륨(0.069g, 0.652mmol) 및 벤젠설포닐 클로라이드(0.050ml, 0.391mmol)의 혼합물을 실온에서 5일동안 교반하고 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)로 정제하였다. 칼럼 분획을 합하고 감압하에 농축하여 유리 아민을 수득하였다. 이 유리 아민(0.185g, 0.353mmol)을 에틸 아세테이트(1 내지 2ml)중에 용해시키고 에테르중의 염화수소산(1M, 1당량)을 첨가하였다. 여과하여 고체를 단리한 후 에테르로 세척하고 진공하에 건조시켜 하이드로클로라이드 염(0.156g)을 수득하였다(용점: 115.2 내지 122.9℃).

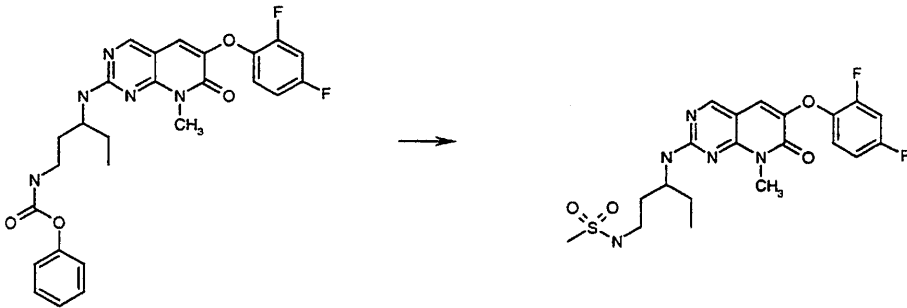
실시예 112: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-메틸설포닐)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조

단계 A: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-(카보벤질옥시)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



설피온 5(0.47g, 6.4mmol)를 무수 THF중에 용해시키고 N¹-(카보벤질옥시)-1,3-디아미노펜탄(문헌[Org. Prep. and Proceed. Int., 30(3), 339-348, 1998] 참조)(1.52g, 6.4mmol)을 첨가하고 질소하에 23℃에서 하룻밤 교반하였다. 진공하에 농축시켜 조질 오일을 수득하고 디클로로메탄중에 용해시키고 포화 중탄산 나트륨으로 세척하고 식염수로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 여과하고 농축시켜 조질 오일을 수득하고 디클로로메탄중의 2% 메탄올로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-(카보벤질옥시)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(질량 스펙트럼 M⁺ = 524)을 수득하였다.

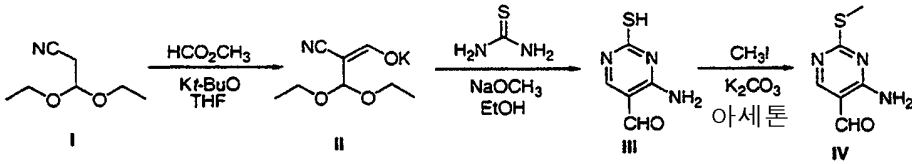
단계 B: 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-메틸설포닐)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온의 제조



6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-(카보벤질옥시)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(0.65g, 1.2mmol)의 THF 용액에 10% Pd-C(0.13g)를 첨가하고 수소 기체하에 23℃에서 4시간동안 교반하였다. 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(10ml)중에 용해시키고 -10℃로 냉각하고 피리딘(5ml, 62mmol) 및 메탄

설폰닐 클로라이드(0.070ml, 0.86mmol)를 첨가하고 교반하였다. 진공하에 농축시키고 디클로로메탄중의 1% 메탄올로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(N¹-메틸설폰닐)-1,3-디아미노펜탄)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온(0.121g)을 수득하고 무수 에테르중에 용해시켜 하이드로클로라이드 염으로 전환하였다(질량 스펙트럼 M⁺1= 468, 용점: 178.6 내지 181.2℃).

실시예 113: 4-아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카르보알데하이드의 제조



3,3-디에톡시-2-포르밀프로피오니트릴 칼륨 염(II)의 제조

무수 THF(1ℓ)중 3,3-디에톡시프로판-니트릴(I, 283.80g, 1.98mol) 및 메틸 포르메이트(148.80g, 2.48mol)의 교반 용액에, 10℃에서 THF((2.2ℓ, 2.2mol))중의 1.0M 칼륨 t-부톡사이드를 첨가하였다. 45분동안 첨가하면서 온도를 10 내지 15℃의 범위로 유지하였다. 첨가한 후 생성된 슬러리를 주위 실온에서 2시간동안 교반하였다. 이어서, 헥산(400ml)을 첨가하고 20분동안 추가로 계속하여 교반하였다. 슬러리를 여과하고 여과박을 1/1의 헥산/THF로 세척하고 진공 오븐에서 60℃에서 하룻밤 건조하였다. 옅은 황갈색 분말의 수율은 302.5g(73.0%)이었다. ¹H-NMR(CD₃OD)은 목적하는 구조 II와 일치하였다.

4-아미노-2-설파닐피리미딘-5-카르보알데하이드(III)의 제조

에탄올(90ml)중 티오우레아(92.8g, 1.22mol)의 슬러리를 환류하에 가열하고 격렬하게 교반하였다. 이 슬러리에, 25% 나트륨 메톡사이드/메탄올(85.5ml, 0.37mol) 및 에탄올(285ml)중 3,3-디에톡시-2-포르밀프로피오니트릴 칼륨 염 II (222.20g, 1.06mol)의 현탁액을 10분동안에 걸쳐 5회의 분취액으로, 환류 조건(다르게는, 후자의 슬러리를 50℃로 가열시켜 첨가하는 동안 균질 용액을 수득할 수 있다)을 유지하면서 첨가하였다. 추가분의 에탄올(150ml)을 첨가하여 교반을 촉진하였다. 걸쭉한 슬러리는 밝은 황색으로 된 후 첨가하고 1시간동안 추가로 환류하였다. 혼합물을 냉각하고 회전식 증발기로 거의 건조물로 증발시켰다. 잔류물을 물(940ml)중에 용해시켰다. 30% 아세트산(280ml)을 첨가하여 용액으로부터 조생성물을 침전시키고 중간 정도의 프리트 소결 유리 여과 깔때기로 여과하여 단리하였다. 여과박을 물(800ml)로 세척하였다. 30분동안 순수(1ℓ)중에 분쇄하여 정제한 후 냉각하고 여과하고 진공 오븐에서 60℃에서 하룻밤 건조시킨 후 밝은 황색 고체로서 생성물(118.9g, 72.3%)을 수득하였다(후속적인 제조 방법은 상기 분쇄가 필요하지 않음을 입증한다). HPLC에 의해 순도 98.67%를 수득하였다. ¹H-NMR(DMSO-d₆)은 목적하는 구조 III과 일치하였다.

4-아미노-2-메틸티오피리미딘-5-카르보알데하이드(IV)의 제조

아세트(1.5ℓ)중 4-아미노-2-설파닐-피리미딘-5-카르보알데하이드 III(100.00g, 644.4mmol) 및 325메쉬 탄산 칼륨 (178.10g, 1.29mol)의 용액에 요오도메탄(128.10g, 902.2mmol)을 온화하게 냉각하면서 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 주위 실온에서 주말동안 교반하였다. TLC로 분석한 결과, III이 여전히 남아 있어 분취액의 요오도메탄(8ml)을 추가로 첨가하고 하룻밤 계속하여 교반하였다. 다시 TLC로 분석한 결과, 약간의 III이 남아 있어 추가분의 요오도메탄(8ml)을 첨가하고 24시간동안 추가로 계속하여 교반하였다. HPLC로 분석한 결과, 95.9% S-알킬화 생성물 및 3.7% 화합물 III으로 존재하였다. 반응 혼합물을 회전식 증발기로 거의 건조물로 증발시켰다. 물(1ℓ)을 잔류물에 첨가하고 생성물을 여과하여 회수하고 물(200ml)로 세척하였다. 생성물을 진공 오븐에서 60℃에서 하룻밤 건조하였다. 수율은 103.37g(94.8%)이었다. HPLC로 분석한 결과, 95.8% IV 및 4.2% III으로 존재하였다.

실시예 114

본 실시예는 본 발명의 화합물을 평가하는데 유용한 p38 MAP 키나제 시험관내 분석을 예시한다.

본 발명의 화합물의 시험관내 p38 MAP 키나제 저해 활성은 문헌[Ahn, et al., J. Biol. Chem., 266, 4220-4227, 1991]에 기재된 방법을 약간 변형시킨 방법을 사용하여 p38 키나제에 의해 γ -포스페이트의 γ -³³P-ATP로부터 마이엘린 기본단백질(MBP)로의 이동을 측정함으로써 결정되었다.

재조합형 p38 MAP 키나제의 재조합 인산화된 형태는 이. 콜라이(E. Coli)에서 SEK-1 및 MEKK로 공동 발현된 후(문헌 [Khokhlatchev, et al., J. Biol. Chem., 272, 11057-11062, 1997] 참조), 니켈 칼럼을 사용하여 친화성 크로마토그래피로 정제하였다.

인산화된 p38 MAP 키나제를 키나제 완충액(20mM 3-(N-모르폴리노)프로판설폰산, pH 7.2, 25mM β -글리세롤 포스페이트, 5mM 에틸렌 글리콜-비스(β -아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산, 1mM 나트륨 o-바나테이트, 1mM 디티오프레이톨 및 40mM 염화 마그네슘)으로 희석하였다. 시험 화합물을 DMSO중에 용해시키거나, 또는 DMSO(대조구) 단독을 첨가하고 시료를 30°C에서 10분동안 항온 처리하였다. MBP 및 γ -³³P-ATP를 함유하는 기질 각테일을 첨가하여 키나제 반응을 개시하였다. 30°C에서 20분동안 추가로 항온 처리한 후 0.75% 인산을 첨가하여 반응을 종료하였다. 이어서, 포스포셀룰로스 막(미국 매사추세츠주 베드포드 소재의 밀리포아(Millipore))를 사용하여 잔류하는 γ -³³P-ATP로부터 인산화된 MBP를 분리하고 심광 계수기(미국 코네티컷주 메리덴 소재의 팩커드(Packard))를 사용하여 양을 측정하였다.

실시예 115

본 실시예는 THP1 세포에서 LPS-유도된 TNF- α 생산의 억제를 평가하는 시험관내 분석을 예시한다.

TNF- α 방출을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 문헌[Blifeld, et al., Transplantation, 51, 498-503, 1991]에 기재된 방법을 약간 변형시킨 방법을 사용하여 측정되었다.

(a) TNF 생합성의 유도

배지[15% 소태아 혈청 및 0.02mM 2-머캅토에탄올을 포함하는 RPMI(미국 메릴랜드주 게일더스버그 소재의 깁코(Bibco)-BRL)]중에 THP-1 세포를 2.5×10^6 세포/ml의 농도로 현탁시킨 후 96 웰 플레이트(각각의 웰에 0.2ml의 분취액)에 도포하였다. 시험 화합물을 DMSO중에 용해시킨 후 최종 DMSO 농도가 5%되도록 배지로 희석하였다. 25 μ l의 시험 용액 또는 DMSO를 포함하는 배지 단독(대조구)을 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 37°C에서 30분동안 항온 처리하였다. LPS(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마(Sigma))를 0.5 μ l/ml의 최종 농도로 웰에 첨가하고 세포를 2시간동안 추가로 항온 처리하였다. 항온 처리 기간의 종료 시점에서, 하기 기재된 바와 같은 엘리사(ELISA) 분석을 이용하여 배양액 상청액을 회수하고 존재하는 TNF- α 의 양을 측정하였다:

(b) 엘리사 분석

문헌[Reimund, J. M., et al., GUT. Vol. 39(5), 684-689, 1996]에 기재된 2개의 항-TNF- α 항체(2TNF-H12 및 2TNF-H34)를 사용하여 특이적 트래핑(trapping) 엘리사 분석에 의해 존재하는 인간 TNF- α 의 양을 측정하였다.

폴리스티렌 96-웰 플레이트를 웰 당 50 μ l의 PBS(10 μ l/ml)중의 항체 2TNF-H12로 피복하고 습한 챔버에서 4°C에서 하룻밤 항온 처리하였다. 플레이트를 PBS로 세척한 후 PBS중의 5% 탈지-건조유로 실온에서 1시간동안 차단하고 PBS중의 0.1% BSA(소혈청 알부민)로 세척하였다.

인간 재조합형 TNF- α (미국 미네소타주 미니애폴리스 소재의 R & D 시스템즈(Systems))의 모 용액으로부터 TNF 표준물을 제조하였다. 분석에서 표준물의 농도는 10 ng/ml으로 시작한 후 6회의 $\frac{1}{2}$ 로그 연속 희석법(6 half log serial dilution)으로 하였다.

25 μ l의 상기 배양 상청액 또는 배지 단독(대조구)의 분취액을 25 μ l의 비오틴화 단클론 항체 2TNF-H34의 분취액(0.1% BSA를 포함하는 PBS중의 2 μ g/ml)과 혼합한 후 각각의 웰에 첨가하였다. 시료를 온화하게 진탕하면서 실온에서 2시간동안 항온 처리한 후 PBS중의 0.1% BSA로 3회 세척하였다. 0.416 μ g/ml의 퍼옥시다제-스트렙트아비딘 및 PBS중의 0.1% BSA를 포함하는 50 μ l의 퍼옥시다제-스트렙트아비딘(미국 캘리포니아주 에스. 샌프란시스코 소재의 자이메드

(Zymed)) 용액을 각각의 웰에 첨가하였다. 시료를 실온에서 1시간동안 추가로 향온 처리한 후의 0.1% BSA로 4회 세척하였다. 50 μ l의 O-페닐렌디아민 용액(0.2M 시트레이트 완충액(pH 4.5)중의 1 μ l/ml O-페닐렌-디아민 및 0.03% 과산화수소)을 각각의 웰에 첨가하고 시료를 암실에서 실온에서 30분동안 향온 처리하였다. 시료 및 기준물의 광학 밀도는 각각 450nm 및 650nm에서 관독되었다. TNF- α 수준은 450nm에서의 광학 밀도를 사용된 농도와 관련시키는 그래프로부터 측정되었다.

IC₅₀ 값은 450nm 흡광도에서 1/2-최대 환원에 상응하는 시료 화합물의 농도로서 정의된다.

실시예 116

본 실시예는 마우스(또는 래트)에서 LPS-유도된 TNF- α 생산의 억제를 평가하는 생체내 분석을 예시한다.

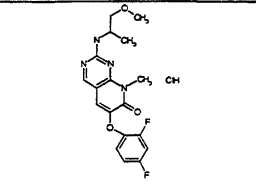
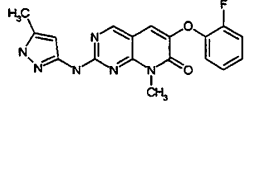
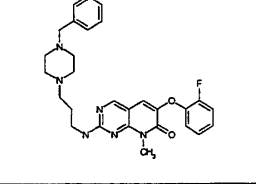
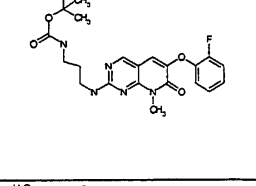
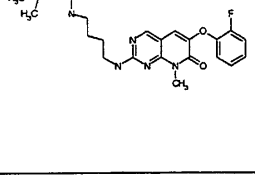
TNF- α 방출을 억제하는 본 발명의 화합물의 능력은 문헌[Zanetti, et. al., J. Immunol., 148, 1890, 1992] 및 [Sekut, et. al., J. Lab. Clin. Med., 124, 813, 1994]에 기재된 방법을 약간 변형시킨 방법을 사용하여 측정되었다.

체중 18 내지 21g의 암컷 BALB/c 마우스(미국 캘리포니아주 홀리스터 소재의 칼즈 리버(Charles River))는 1주일동안 환경에 적응시켰다. 8 마리의 마우스를 포함하는 군은 각각 0.9% 염화 나트륨, 0.5% 나트륨 카복시메틸-셀룰로스, 0.4% 폴리소르베이트 80 및 0.9% 벤질 알콜(CMC 비히클(vehicle))을 포함하는 수성 비히클, 또는 비히클 단독(대조군)중에 현탁되거나 용해시킨 시험 화합물로 경구 투여되었다. 30분 후 20 μ l의 LPS(미국 미주리주 세인트루이스 소재의 시그마)를 마우스에 복막내 주입하였다. 1.5시간 후 마우스를 CO₂ 흡입으로 희생시키고 혈액을 카디오센테시스(cardiodentesis)로 수확하였다. 혈액을 15,600 \times g로 5분동안 원심 분리하여 정화한 후 혈청을 깨끗한 튜브로 옮기고 엘리사 분석에 의해 TNF- α 를 분석할 때까지 -20 $^{\circ}$ C에서 냉동시킨 후 제조업자의 규약에 따른다.

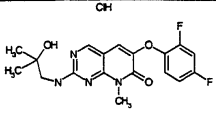
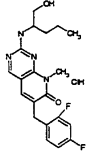
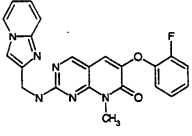
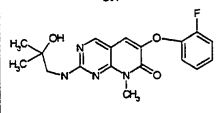
본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 1 및 2에 제시된다. 표 1 및 2의 화합물은 약 0.1 내지 5000nM의 범위에서 p38 키나제에 대한 IC₅₀ 활성을 갖고, 대부분은 1 내지 1000nM이며, 놀랍게도 사이클린-의존성 키나제 및 타이로신 키나제에 비하여 p38 키나제에 대하여 선택적이었다. 특정 화합물에 대한 IC₅₀ 자료는 단위로 제공되지만, 하기 표에서 "0.01"의 단위(마이크로몰)는 10nM에 상응한다.

[표 1a]

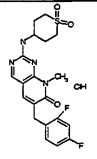
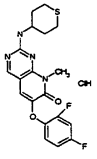
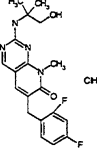
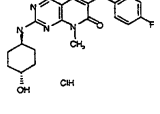
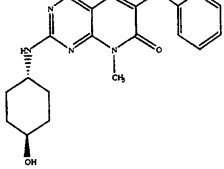
대표적인 화학식 I의 화합물

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-1		182.1-183.8			0.014
I-2					> 10
I-3					0.163
I-4					0.175
I-5					0.053

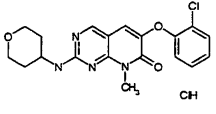
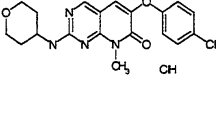
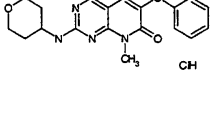
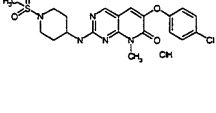
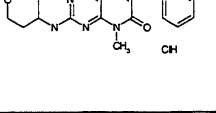
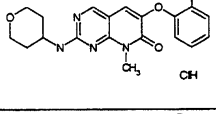
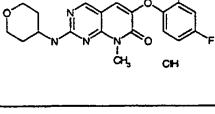
[표 1b]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-6		200.9 to 201.6			0.074
I-7		197-197.4			
I-8					
I-9					0.321
I-10		210.4-231.5			0.149

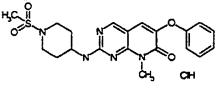
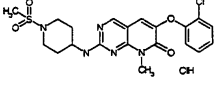
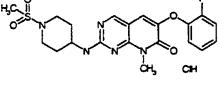
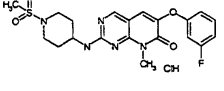
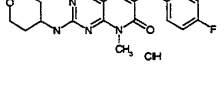
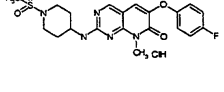
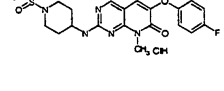
[표 1c]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-11		235-253			0.121
I-12		230.7-232.8		57	0.008
I-13		224.2-225			0.145
I-14		253.2-253.9	M+1=385	26	0.003
I-15		253.8-254.7			0.393

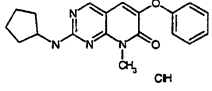
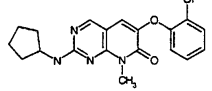
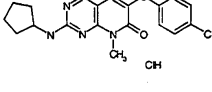
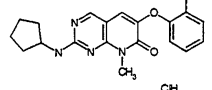
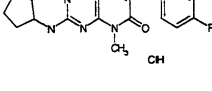
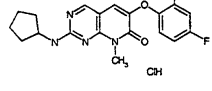
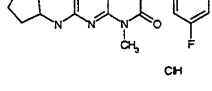
[표 1d]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		
I-18			M+1=353	21	0.232
I-19			M+1=465	33	0.224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0.024
I-22		208-211	M+1=389	23	0.010

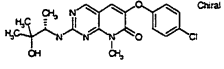
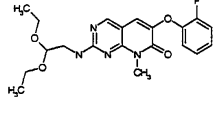
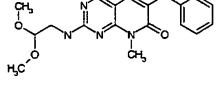
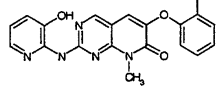
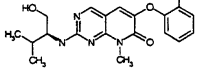
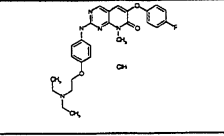
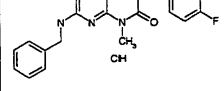
[표 1e]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-23			M+1=430		0.011
I-24			M+1=465	32	0.006
I-25			M+1=448	29	0.001
I-26			M+1=448		0.028
I-27			M+1=371		0.003
I-28			M+1=448		0.01
I-29			M+1=466		0.001

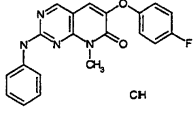
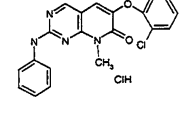
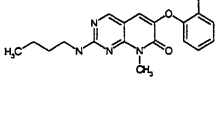
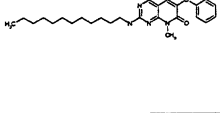
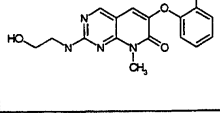
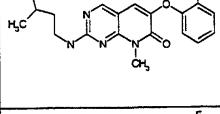
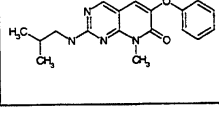
[표 1f]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-30			M+1=337		0.039
I-31			M+1=371		0.129
I-32			M+1=371		0.119
I-33			M+1=355		0.018
I-34			M+1=355	35	0.080
I-35			M+1=373		0.002
I-36			M+1=355	36	0.958

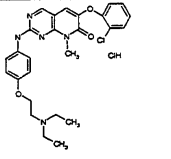
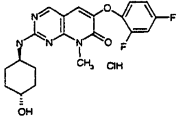
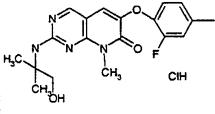
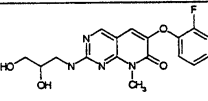
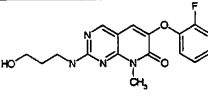
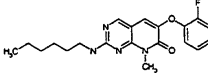
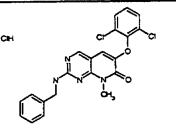
[표 1g]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-37			M+1=389	52	3.93
I-38			M+1=403		0.621
I-39			M+1=375		1.07
I-40			M+1=380	80	10.77
I-41			M+1=373	40	0.220
I-42		245.2-246.1	M+1=478	79	0.254
I-43		203.2-204	M+1=377	63	0.356

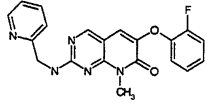
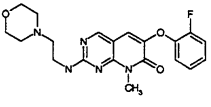
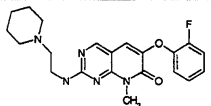
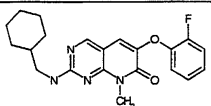
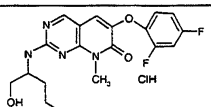
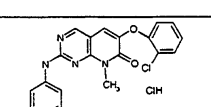
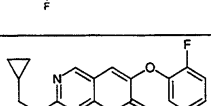
[표 1h]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-44		245.2-246.1			
I-45		214.7-226.8			0.273
I-46			M+1=343	37	0.066
I-47			M+1=456		0.648
I-48			M+1=331	38	0.372
I-49			M+1=356		0.066
I-50			M+1=343	39	0.028

[표 1i]

	분자 구조	응점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-51		255.5-261.4	M+1=494	78	0.246
I-52		249.4- 251.2			0.011
I-53		215.2-218.1			0.073
I-54			M+1=361	41	1.09
I-55			M+1=345		0.263
I-56			M+1=371		0.038
I-57		122.1-161.2			0.181

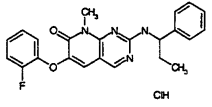
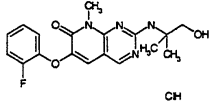
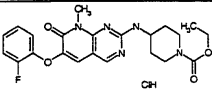
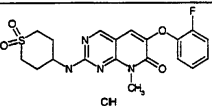
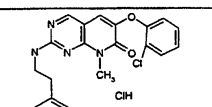
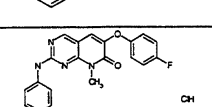
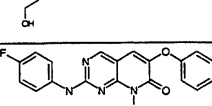
[표 1j]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-58			M+1=378	66	0.309
I-59			M+1=400		2.42
I-60			M+1=398	42	5.45
I-61			M+1=383	43	0.171
I-62		210.4-211.2			0.017
I-63		207.2-207.5			0.203
I-64			M+1=341	44	0.113

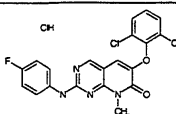
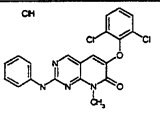
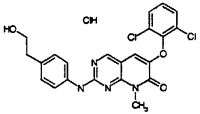
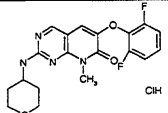
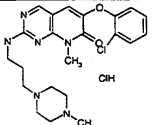
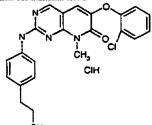
[표 1k]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-65			M+1=345	45	0.475
I-66			M+1=372	46	1.14
I-67			M+1=329		0.018
I-68			M+1=301		1.13
I-69			M+1=477		0.410
I-70			M+1=367	67	0.095
I-71		188.8-189.7	M+1=403	55	0.130

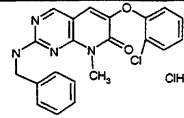
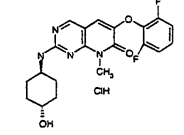
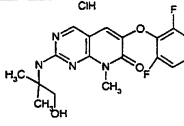
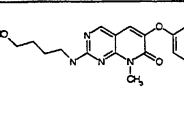
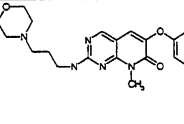
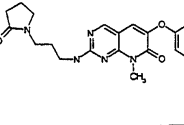
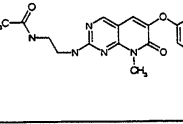
[표 11]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-72		109.4-111.3	M+1=405	65	0.014
I-73		180.2-183.9	M+1=359		0.060
I-74			M+1=442		0.002
I-75			M+1=419	56	0.095
I-76		210-211	M+1=407	69	0.410
I-77		222.7-224.8	M+ =407		0.019
I-78		242.3-242.6	M+1=381	74	0.017

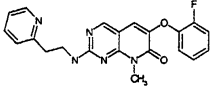
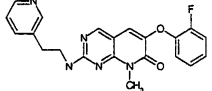
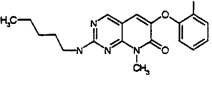
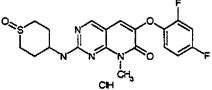
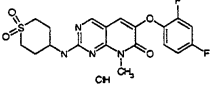
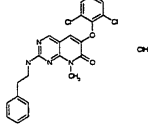
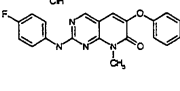
[표 1m]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-79		248.2-249.1	M+1=430	75	0.029
I-80		239.3-240.5			0.135
I-81		266-268	M+ =457		0.724
I-82		234.9-236.1			0.029
I-83		233.9-235.5	M+1=443	72	0.341
I-84		239.7-240.4			0.054

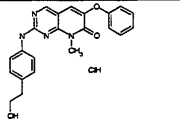
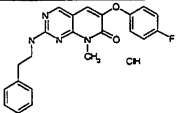
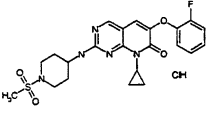
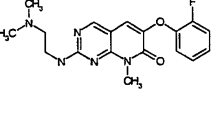
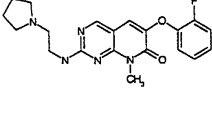
[표 1n]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-85		188-196			0.085
I-86		243.6-244.7			0.051
I-87		212.8-213.5	M+1=377	60	0.162
I-88			M+1=359		0.113
I-89			M+1=414		1.81
I-90			M+1=412	47	0.045
I-91			M+1=373	48	0.613

[표 10]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-92			M+1=392		0.003
I-93			M+1=392	49	0.006
I-94			M+1=357		0.006
I-95		201.8-202.5	M+1=421	57	0.027
I-96		251.7-254.9	M+1=437	58	0.031
I-97		216.3-218.1	M+ =441		0.056
I-98		253.4-257.8	M+ =363		0.113

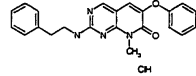
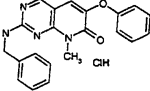
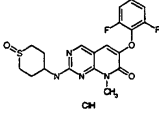
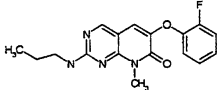
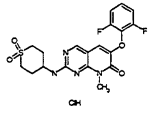
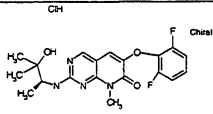
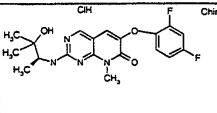
[표 1p]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-99					
I-100		227.9-228.8	M+1=389	77	0.030
I-101					
I-102		210.8-211.8	M+1=391		0.025
I-103			M+1=474	31	0.001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10

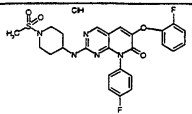
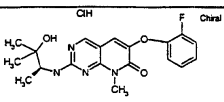
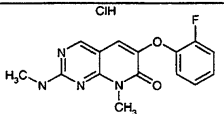
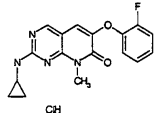
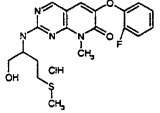
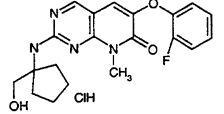
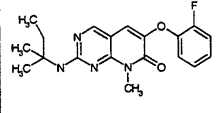
[표 1q]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-106			M+1=398		0.345
I-107			M+1=315		0.074
I-108			M+1=378	81	1.07
I-109		180.2-182.2	M+1=409	71	0.368
I-110		176.7-177.7	M+1=391	59	0.121
I-111		208.7-212.4			4.88
I-112		242.7-243.1			0.993

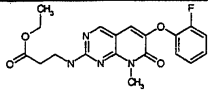
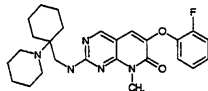
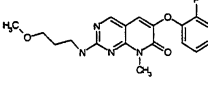
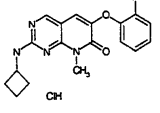
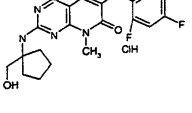
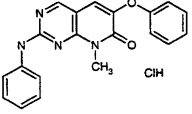
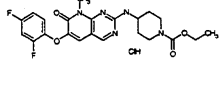
[표 1r]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-113		211.8-213	M+1=373	68	0.020
I-114		193.7-194.3			0.147
I-115		207.3-207.6	M+1=421		0.699
I-116			M+1=329		0.145
I-117		222.1-222.8	M+1=437		0.823
I-118		174.6-175.2	M+1=391		0.643
I-119		104.3-107.5	M+1=391	53	0.045

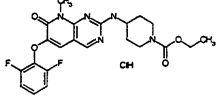
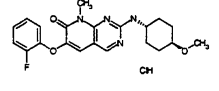
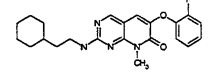
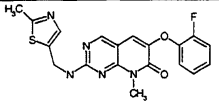
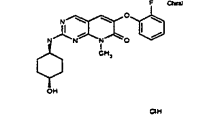
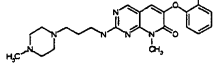
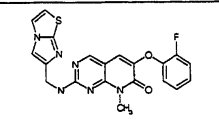
[표 1s]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-120		223.4-225	M+1=528	30	0.001
I-121		107.2-111.4	M+1=373		0.107
I-122		250.5-253.7			1.13
I-123		178.2-179.6	M+1=327	34	0.092
I-124		130.6-132.2	M+1=405	62	0.031
I-125		198.6-200.3	M+1=385	61	0.110
I-126			M+1=357		0.008

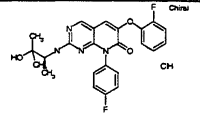
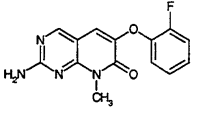
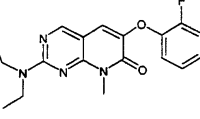
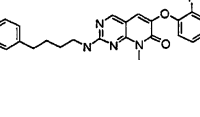
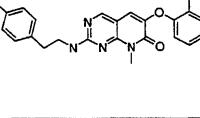
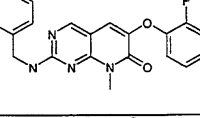
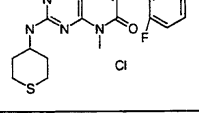
[표 1t]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-127			M+1=387	50	0.080
I-128			M+1=466		2.54
I-129			M+1=359	51	0.046
I-130		203.6-207.5			0.035
I-131		224-224.9			0.073
I-132		232.4-233.7			0.260
I-133		197-204	M+1=462	70	0.002

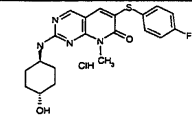
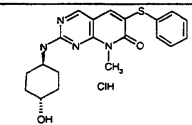
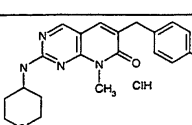
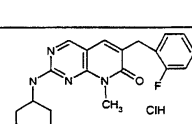
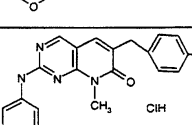
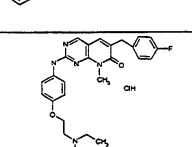
[표 1u]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-134		197.0-204.0			0.034
I-135		mp=135-145	M+1=399	28	2.0
I-136			M+1=397		0.101
I-137			M+1=398		0.567
I-138		205.0-207.0			0.099
I-139			M+1=427		0.200
I-140			M+1=423		1.41

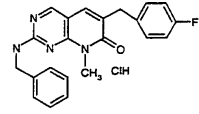
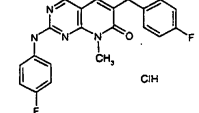
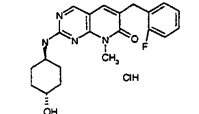
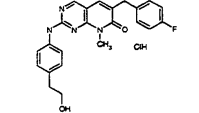
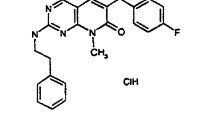
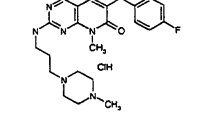
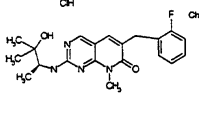
[표 1v]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시예	IC50
I-141		149-180	M+1=453		0.073
I-142		240.8-242.6	M+1=287	20	1.83
I-143					> 10
I-144					0.066
I-145					0.026
I-146					0.266
I-147		60.3-61.4	(M+H)+=3 87	55	0.008

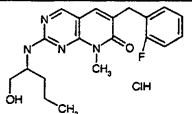
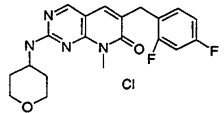
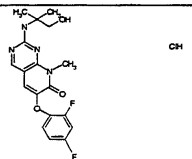
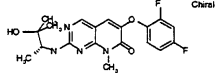
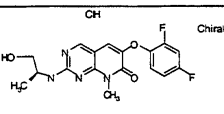
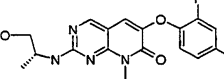
[표 1w]

	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-148		246-247.5	M+1=401	25	0.489
I-149		233-235.7			1.22
I-150		209-211.2			0.219
I-151		198.4-201.6	M+1=369	24	0.057
I-152		243.1-246.3	M+1=361	73	0.189
I-153		254.5-256.1			0.958

[표 1x]

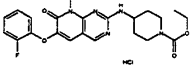
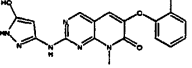
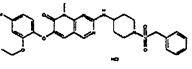
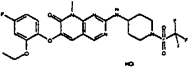
	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-154		154-175	M+1=375	64	0.621
I-155		246-250	M+1=379	76	0.410
I-156		229.5-230.2	M+1=383	27	0.054
I-157		243.2-243.8			0.163
I-158		179.6-182.7			0.060
I-159		254.4-255.7			0.364
I-160		162.9-170.5	M+1=371	54	0.448

[표 1y]

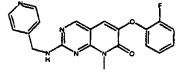
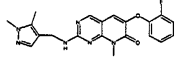
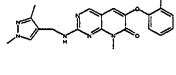
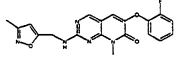
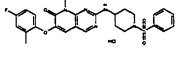
	분자 구조	용점	질량 스펙트럼	실시에	IC50
I-161		178.3-179.3			0.118
I-162		233.8-234.6			0.054
I-163		215.2-218.1			0.073
I-164		85.0-89.0			0.009
I-165		201.5-203.0			0.055
I-166			363		0.011

[표 2a]

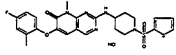
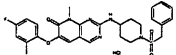
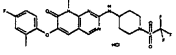
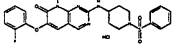
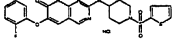
추가적 대표적 화학식 I의 화합물 및 대표적 화학식 II의 화합물

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-1			171.2 – 183.5	108	0.016
2-2		M+1=369		99	> 10
2-3			134.6- 187.3	110	0.081
2-4			155.0- 185.8		1.15

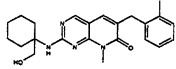
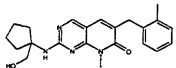
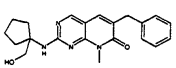
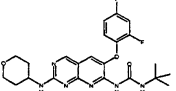
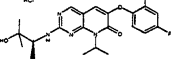
[표 2b]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-5		M+1=378		100	0.246
2-6		M+1=395		101	0.719
2-7		M+1=395		102	0.213
2-8		M+1=382		103	0.571
2-9			115.2- 122.9	111	0.008

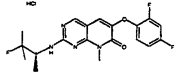
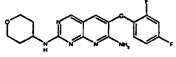
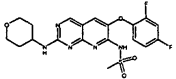
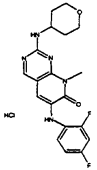
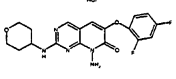
[표 2c]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-10			136.0- 140.0		0.004
2-11			194.0- 197.0		0.001
2-12			150.5- 153.0		0.034
2-13			130.0- 135.0	109	> 0.001
2-14			130.0- 135.0		> 0.001

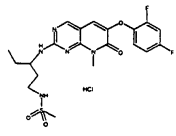
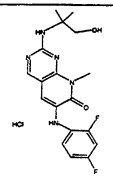
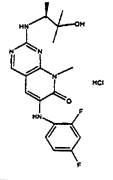
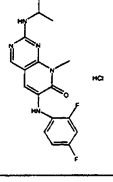
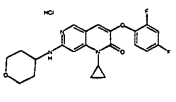
[표 2d]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-15		M+1=393		104	3.74
2-16		M+1=379		105	> 10
2-17		M+1=365		106	7.19
2-18		(M+H)+416	195-201	84	0.005
2-19		419.1MH+	200-202	87	

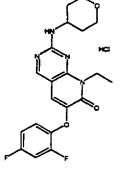
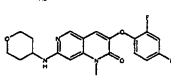
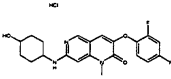
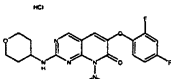
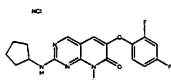
[표 2e]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-20		393MH+	196-197.2	86	0.005
2-21		(M+H)+374			0.073
2-22		(M+H)+452	199-204		0.037
2-23		(M+H)+388	257.1- 257.8		0.002
2-24		(M+H)=390		89	0.116

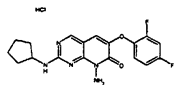
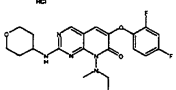
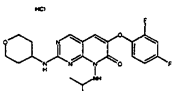
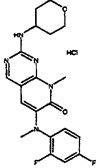
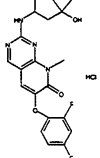
[표 2f]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-25		467	178.6- 181.2	112	0.002
2-26		(M+H)+376	216-217.9	93	0.051
2-27		(M+H)+389	200.9- 206.7		0.092
2-28		(M+H)+346	222-230.6		0.003
2-29		414.43MH	239-244		0.004

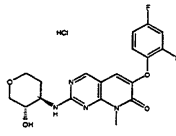
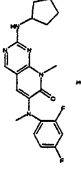
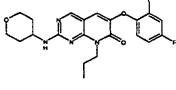
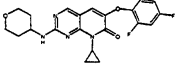
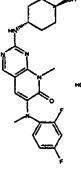
[표 2g]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-30		(M+H)+403	199.1- 205.9	95	0.001
2-31		388MH	237.5-239	88	0.006
2-32		402MH	151-164.8		0.043
2-33		(M+H)=418	136.4- 131.0	92	0.004
2-34		(M+H)=402	198.1- 199.7		0.002

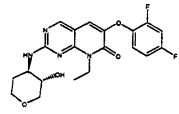
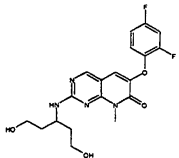
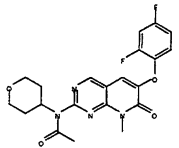
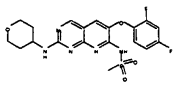
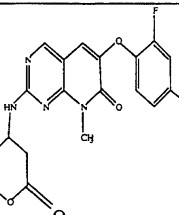
[표 2h]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-35		(M+H)=374	212.2- 214.0		0.507
2-36		(M+H)=460		91	0.008
2-37		(M+H)=432		90	0.003
2-38		(M+H)+402	197-198.5	94	0.125
2-39		(M+H)+405	154.5- 156.0	97	0.003

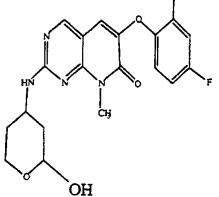
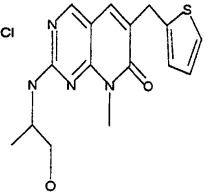
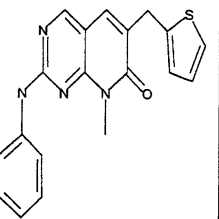
[표 2i]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-40		M+H=405	226.4- 227.7	98	0.014
2-41		(M+H)+386	210.3- 219.8		0.227
2-42		M+1=417	175.3°- 176.9°		< 0.001
2-43					0.001
2-44			239.5 to 249.7		0.052

[표 2j]

	분자 구조	MS	MP	실시예	IC50
2-45		(M+H) = 419	174.9- 176.3	96	0.010
2-46			148-152		0.006
2-47			185.3- 186.9	107	0.001
2-48		(M+H)=452	199-204	85	0.037
2-49					

[표 2k]

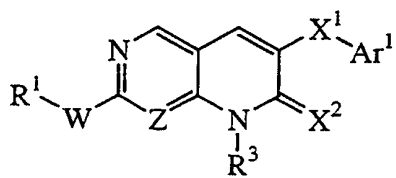
	분자 구조	MS	MP	실시에	IC50
2-50					
2-51					6.93
2-52					1.29

(57) 청구의 범위

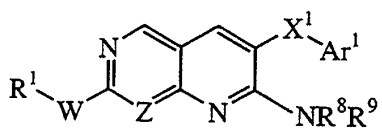
청구항 1.

하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR²이고;

X^1 은 O, NR^4 (이때, R^4 는 수소 또는 알킬이다), S, CR^5R^6 (이때, R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 $C=O$ 이고;

X^2 는 O 또는 NR^7 이고;

Ar^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R^2 는 수소, 알킬, 아실, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알킬옥시카보닐 또는 $-R^{21}-R^{22}$ (이때, R^{21} 은 알킬렌 또는 $-C(=O)-$ 이고, R^{22} 는 알킬 또는 알콕시이다)이고;

R^1 은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, $R^{12}-SO_2$ -헤테로사이클로아미노(이때, R^{12} 는 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬이다), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (이때, Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 알킬렌기이고, R^{11} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R^3 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌- $C(O)-R^{31}$ (이때, R^{31} 은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (이때, Y^3 은 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ 또는 $S(O)_2NR^{35}$ 이고, 이때 R^{32} , R^{34} 및 R^{35} 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R^{33} 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다) 또는 아실이고;

R^7 은 수소 또는 알킬이고;

R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설폰닐, 아릴설폰닐, $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 함께 $=CR^{82}R^{83}$ (이때, R^{82} 및 R^{83} 은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다)을 형성하되, 여기서

상기 "알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 일가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 일가 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "아릴"이라는 용어는 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 탄소수 6 또는 10의 일환 또는 이환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "사이클로알킬"이라는 용어는 고리 탄소수가 3 내지 7인 포화 일가 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하고;

상기 "아실"이라는 용어는 라디칼 $-C(O)R$ (이때, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다)를 의미하고;

상기 "알콕시"라는 용어는 라디칼 $-OR$ (이때, R은 알킬이다)을 의미하고;

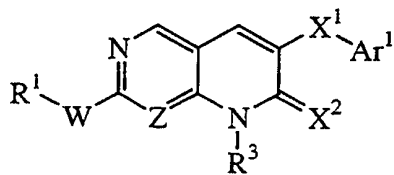
상기 "헤테로알킬"이라는 용어는 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 $-OR^a$, $-N(O)_nR^bR^c$ (이때 R^b 및 R^c 가 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬인 경우 n 은 0 또는 1이고, 그렇지 않은 경우에는 0이다) 및 $-S(O)_nR^d$ (이때, n 은 0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 것(이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소 원자이다)인 알킬 라디칼을 의미하고(이때, R^a 은 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b 및 R^c 은 서로 독립적으로 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설포닐, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬설포닐 또는 알콕시알킬설포닐이고; n 이 0인 경우, R^d 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, n 이 1 또는 2인 경우, R^d 는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다);

상기 "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 또는 S중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 고리 헤테로 원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 12개의 고리 원자의 일가 일환 또는 이환 라디칼을 의미한다.

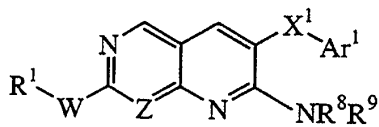
청구항 2.

하기 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



화학식 II



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 NR^2 또는 O이고;

X^1 은 O, NR^4 (이때, R^4 는 수소 또는 알킬이다), S, CR^5R^6 (이때, R^5 및 R^6 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X^2 는 O 또는 NR^7 이고;

Ar^1 은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R²는 수소 또는 알킬이고;

R¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹(이때, Y¹ 및 Y²는 독립적으로 존재하지 않거나 알킬렌기이고, R¹¹은 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), (헤테로사이클릴)(사이클로알킬)알킬 또는 (헤테로사이클릴)(헤테로아릴)알킬이고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다), 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다)을 형성하되, 여기서

상기 "알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 일가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 일가 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "아릴"이라는 용어는 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 탄소수 6 또는 10의 일환 또는 이환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "사이클로알킬"이라는 용어는 고리 탄소수가 3 내지 7인 포화 일가 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하고;

상기 "아실"이라는 용어는 라디칼 -C(O)R(이때, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다)를 의미하고;

상기 "알콕시"라는 용어는 라디칼 -OR(이때, R은 알킬이다)을 의미하고;

상기 "헤테로알킬"이라는 용어는 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 -OR^a, -N(O)_nR^bR^c(이때 R^b 및 R^c가 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬인 경우 n은 0 또는 1이고, 그렇지 않은 경우에는 0이다) 및 -S(O)_nR^d(이때, n은 0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 것(이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소 원자이다)인 알킬 라디칼을 의미하고(이때, R^a은 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b 및 R^c은 서로 독립적으로 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설포닐, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬설포닐 또는 알콕시알킬설포닐이고; n이 0인 경우, R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, n이 1 또는 2인 경우, R^d

는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다);

상기 "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 또는 S중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 고리 헤테로 원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 12개의 고리 원자의 일가 일환 또는 이환 라디칼을 의미한다.

청구항 3.

청구항 3은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

Z가 N인 화합물.

청구항 4.

청구항 4은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

W가 NH인 화합물.

청구항 5.

청구항 5은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

Ar¹이, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌 디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 6.

청구항 6은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

X¹이 O 또는 CH₂인 화합물.

청구항 7.

청구항 7은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 6 항에 있어서,

X¹이 O인 화합물.

청구항 8.

청구항 8은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

R^1 이 아틸, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬인 화합물.

청구항 9.

청구항 9은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 8 항에 있어서,

R^1 이 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 10.

청구항 10은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 9 항에 있어서,

R^1 이 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 11.

청구항 11은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 9 항에 있어서,

R^1 이 헤테로알킬인 화합물.

청구항 12.

청구항 12은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시알킬인 화합물.

청구항 13.

청구항 13은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

Ar^1 이 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐 또는 2-플루오로-4-메틸페닐인 화합물.

청구항 14.

청구항 14은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 13 항에 있어서,

Ar^1 이 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐 또는 2,4-디플루오로페닐인 화합물.

청구항 15.

청구항 15은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

X^2 가 O이고, R^3 이 메틸, 프로필 또는 사이클로프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 16.

청구항 16은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

X^2 가 NR^7 이고, R^3 이 메틸, 프로필 또는 사이클로프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 17.

청구항 17은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

R^8 이 수소이고, R^9 가 알킬, 알킬설폰닐 또는 $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다)인 화학식 II의 화합물.

청구항 18.

청구항 18은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 15 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 19.

청구항 19은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 15 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 20.

청구항 20은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 15 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-사이클로프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 21.

청구항 21은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 15 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 1,3-디메틸-3-하이드록시-부틸, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1,3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.

청구항 22.

청구항 22은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 21 항에 있어서,

6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(S),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.

청구항 23.

청구항 23은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 21 항에 있어서,

6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(R),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.

청구항 24.

청구항 24은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 1 항에 있어서,

R^2 가 아실, 알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로알킬카보닐, 헤테로알킬옥시카보닐 또는 $-R^{21}-R^{22}$ (이때, R^{21} 은 알킬렌 또는 $-C(=O)-$ 이고, R^{22} 는 알킬 또는 알콕시이다)인 화학식 I의 화합물.

청구항 25.

청구항 25은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 24 항에 있어서,

R^1 이 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 26.

청구항 26은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 25 항에 있어서,

R¹이 헤테로사이클릭인 화합물.

청구항 27.

청구항 27은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

X¹이 O이고, X²가 O이고, R³이 메틸인 화합물.

청구항 28.

청구항 28은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 24 항에 있어서,

R²가 아실인 화합물.

청구항 29.

청구항 29은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 2 항에 있어서,

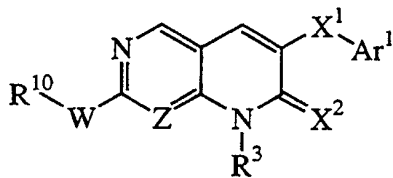
Ar¹이 2,4-디플루오로-페닐이고, R¹이 테트라하이드로-2H-피란-4-일이고, R²가 아세틸인 화합물.

청구항 30.

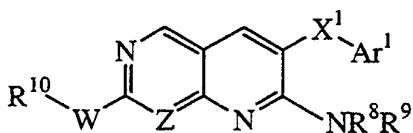
청구항 30은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

하기 화학식 I' 또는 II"의 화합물:

화학식 I'



화학식 II"



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

W는 S, S(O), S(O)₂ 또는 O이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬이다), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O 또는 NR⁷이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁰은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나, 또는 R¹⁰ 및 W는 함께 이탈기 또는 하이드록시기를 형성하고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다) 또는 아실이고;

R⁷은 수소 또는 알킬이고;

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알킬설포닐, 아릴설포닐, -C(O)-R⁸¹(이때, R⁸¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노, 아릴아미노 또는 아릴(알킬)아미노이다)이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 =CR⁸²R⁸³(이때, R⁸² 및 R⁸³은 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다)을 형성하되, 여기서

상기 "알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 일가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 일가 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "아릴"이라는 용어는 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 탄소수 6 또는 10의 일환 또는 이환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "사이클로알킬"이라는 용어는 고리 탄소수가 3 내지 7인 포화 일가 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하고;

상기 "아실"이라는 용어는 라디칼 -C(O)R(이때, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다)를 의미하고;

상기 "알콕시"라는 용어는 라디칼 -OR(이때, R은 알킬이다)을 의미하고;

상기 "헤테로알킬"이라는 용어는 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 -OR^a, -N(O)_nR^bR^c(이때 R^b 및 R^c가 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬인 경우 n은 0 또는 1이고, 그렇지 않은 경우에는 0이다) 및 -S(O)_nR^d(이때, n은

0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 것(이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소 원자이다)인 알킬 라디칼을 의미하고(이때, R^a은 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬 알킬이고; R^b 및 R^c은 독립적으로 서로 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬설폰닐, 아미노설폰닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설폰닐, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬설폰닐 또는 알콕시알킬설폰닐이고; n이 0인 경우, R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, n이 1 또는 2인 경우, R^d는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다);

상기 "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 또는 S중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 고리 헤테로 원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 12개의 고리 원자의 일가 일환 또는 이환 라디칼을 의미한다.

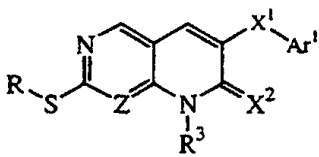
청구항 31.

삭제

청구항 32.

하기 화학식 A의 설피이드 화합물을 생성하기에 충분한 조건하에 하기 화학식 B의 알데하이드를 하기 화학식 C의 아릴 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 상기 설피이드 화합물의 제조 방법:

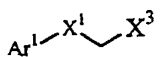
화학식 A



화학식 B



화학식 C



상기 식들에서,

Z는 N 또는 CH이고;

X¹은 O, NR⁴(이때, R⁴는 수소 또는 알킬이다), S, CR⁵R⁶(이때, R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소 또는 알킬이다) 또는 C=O이고;

X²는 O이고;

Ar¹은 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R은 알킬 또는 아릴이고;

R³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 시아노알킬, 아실, 알킬렌-C(O)-R³¹(이때, R³¹은 수소, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다), 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노 또는 NR³²-Y³-R³³(이때, Y³은 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 또는 S(O)₂NR³⁵이고, R³², R³⁴ 및 R³⁵는 독립적으로 수소 또는 알킬이고, R³³은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다)이고;

X³은 -C(=O)-OR'(이때, R'는 알킬이다)이되, 여기서

상기 "알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 선형 포화 일가 탄화수소 라디칼 또는 탄소수 3 내지 6의 분지형 불포화 일가 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "아릴"이라는 용어는 알킬, 알콕시 및 할로로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않은 탄소수 6 또는 10의 일환 또는 이환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미하고;

상기 "사이클로알킬"이라는 용어는 고리 탄소수가 3 내지 7인 포화 일가 사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하고;

상기 "아실"이라는 용어는 라디칼 -C(O)R(이때, R은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 페닐 또는 페닐알킬이다)를 의미하고;

상기 "알콕시"라는 용어는 라디칼 -OR(이때, R은 알킬이다)을 의미하고;

상기 "헤테로알킬"이라는 용어는 하나, 두개 또는 세개의 수소 원자가 -OR^a, -N(O)_nR^bR^c(이때 R^b 및 R^c가 독립적으로 알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로알킬알킬인 경우 n은 0 또는 1이고, 그렇지 않은 경우에는 0이다) 및 -S(O)_nR^d(이때, n은 0 내지 2의 정수이다)로 구성된 군중에서 독립적으로 선택된 치환체로 치환된 것(이때 헤테로알킬 라디칼의 결합 지점은 탄소 원자이다)인 알킬 라디칼을 의미하고(이때, R^a은 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 또는 사이클로알킬알킬이고; R^b 및 R^c은 독립적으로 서로 수소, 아실, 알콕시카보닐, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알킬설포닐, 아미노설포닐, 모노- 또는 디-알킬아미노설포닐, 아미노알킬, 모노- 또는 디-알킬아미노알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 하이드록시알킬설포닐 또는 알콕시알킬설포닐이고; n이 0인 경우, R^d는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고, n이 1 또는 2인 경우, R^d는 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아미노, 아실아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이다);

상기 "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 또는 S중에서 선택된 하나, 두개 또는 세개의 고리 헤테로 원자를 함유하고 나머지 고리 원자는 C인 5 내지 12개의 고리 원자의 일가 일환 또는 이환 라디칼을 의미한다.

청구항 33.

청구항 33은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 32 항에 있어서,

Z, X¹, Ar¹ 또는 R³이 제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 방법.

청구항 34.

청구항 34은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 33 항에 있어서,

R³이 수소인 방법.

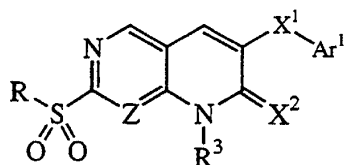
청구항 35.

청구항 35은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 32 항에 있어서,

설파이드 화합물을 산화 조건에 노출시켜 하기 화학식 D의 설폰닐 화합물을 생성함을 추가로 포함하는 방법:

화학식 D



상기 식에서,

R, Z, R³, X¹, X² 및 Ar¹은 제 32 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 36.

청구항 36은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 35 항에 있어서,

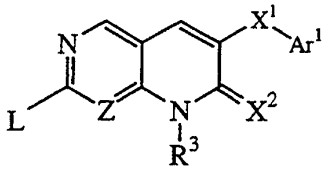
산화 조건이 MCPBA, 옥손(Oxone, 등록상표), 페리오데이트 또는 루테늄 퍼옥사이드 종을 포함하는 방법.

청구항 37.

청구항 37은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

친핵성 치환 조건하에 하기 화학식 IV의 화합물을 화학식 R¹R²NH(이때, R¹ 및 R²는 제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다)의 아민과 접촉시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

화학식 IV



상기 식에서,

Z, R³, X¹, X² 및 Ar¹은 제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에서 정의된 바와 같고;

L은 이탈기이다.

청구항 38.

청구항 38은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 37 항에 있어서,

L이 기 RS(O)_n- (이때, R은 알킬 또는 페닐기이고, n은 0 내지 2의 정수이다)인 방법.

청구항 39.

제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에 있어서,

제 37 항에 따른 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 40.

청구항 40은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 30 항에 있어서,

제 32 항 내지 제 36 항중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된 화합물.

청구항 41.

제 1 항 내지 제 29 항중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 관절염, 크론병, 성인성 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐질환 및 알츠하이머병으로 구성된 군에서 선택된 질병을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

제 1 항에 있어서,
Z가 N인 화합물.

청구항 45.

제 1 항에 있어서,
W가 NH인 화합물.

청구항 46.

제 1 항에 있어서,

Ar^1 이, 알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 메틸렌디옥시, 에틸렌 디옥시 및 아실로 구성된 군중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 47.

제 1 항에 있어서,

X^1 이 O 또는 CH_2 인 화합물.

청구항 48.

제 47 항에 있어서,

X^1 이 O인 화합물.

청구항 49.

청구항 49은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬인 화합물.

청구항 50.

청구항 50은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 49 항에 있어서,

R^1 이 헤테로알킬 치환된 사이클로알킬, 헤테로 치환된 사이클로알킬, 헤테로알킬 또는 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 51.

청구항 51은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 50 항에 있어서,

R^1 이 헤테로사이클릴인 화합물.

청구항 52.

청구항 52은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 50 항에 있어서,

R^1 이 헤테로알킬인 화합물.

청구항 53.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 하이드록시알킬인 화합물.

청구항 54.

제 1 항에 있어서,

Ar^1 이 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,6-디메틸페닐, 4-플루오로-2-메틸페닐 또는 2-플루오로-4-메틸페닐인 화합물.

청구항 55.

제 54 항에 있어서,

Ar^1 이 2-클로로페닐, 2-플루오로페닐, 2-메틸페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐 또는 2,4-디플루오로페닐인 화합물.

청구항 56.

제 1 항에 있어서,

X^2 가 O이고, R^3 이 메틸, 프로필 또는 사이클로프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 57.

청구항 57은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 1 항에 있어서,

X^2 가 NR^7 이고, R^3 이 메틸, 프로필 또는 사이클로프로필인 화학식 I의 화합물.

청구항 58.

청구항 58은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 1 항에 있어서,

R^8 이 수소이고, R^9 가 알킬, 알킬설폰닐 또는 $-C(O)-R^{81}$ (이때, R^{81} 은 알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노이다)인 화학식 II의 화합물.

청구항 59.

청구항 59은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 56 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 60.

청구항 60은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 56 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 61.

청구항 61은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.

제 56 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 테트라하이드로-2H-피란-4-일, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-8-사이클로프로필-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일아미노)피리도[2,3-d]피리미딘-7(8H)-온인 화합물.

청구항 62.

제 56 항에 있어서,

Ar^1 이 2,4-디플루오로-페닐이고, R^1 이 1,3-디메틸-3-하이드록시-부틸, 즉 6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1,3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.

청구항 63.

제 62 항에 있어서,

6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(S),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.

청구항 64.

제 62 항에 있어서,

6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-(3-하이드록시-1(R),3-디메틸-부틸아미노)-8-메틸-8H-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온인 화합물.