



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0048591
(43) 공개일자 2017년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7009917
(22) 출원일자(국제) 2015년09월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년04월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/050432
(87) 국제공개번호 WO 2016/044429
국제공개일자 2016년03월24일
(30) 우선권주장
62/051,691 2014년09월17일 미국(US)

(71) 출원인
셀젠 환티셀 리서치, 인크.
미국, 캘리포니아 92121, 샌디에고, 스위트 110,
타운 센터 드라이브 9393
(72) 발명자
블루어 아모그
미국 92116 캘리포니아주 샌디에이고 캠퍼스 예비
뉴 #3 4510
카노우니 투우피케
미국 92037 캘리포니아주 라호야 리전츠 로드
9253 유닛 에이103
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 110 항

(54) 발명의 명칭 **히스톤 데메틸라제 억제제**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 암 및 신생물성 질환을 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 대상 화합물 및 조성물은 히스톤 데메틸라제의 억제에 유용하다. 추가로, 대상 화합물 및 조성물은 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 및/또는 흑색종 등과 같은 암의 치료에 유용하다.

(72) 발명자

스태포드 제프리 앨런

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 샌디 크레스
트 코트 12752

빌 제임스 마빈

미국 27502 노스캐롤라이나주 에이펙스 위버 크로
싱 로드 8916

월레스 마이클 브레넌

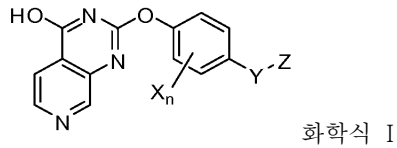
미국 92117 캘리포니아주 샌디에이고 토마호크 레
인 3766

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로겐이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 -O-, -S-, -SO₂-, -CF₂-, -(CH₂)-N(H)-, -(CH₂)-N(H)-(C=O)-, -(CH₂)-N(C₁-C₃알킬)-(C=O)-이고;

Z는 아릴, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴이다.

청구항 2

제1항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -O-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -S-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -SO₂인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -CF₂-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -(CH₂)N(H)(C=O)-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -(CH₂)-N(C₁-C₃알킬)-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 아릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, Z가 할로겐, 알킬, 알콕시, 또는 카보사이클릴로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약

제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 카보사이클릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, Z가 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

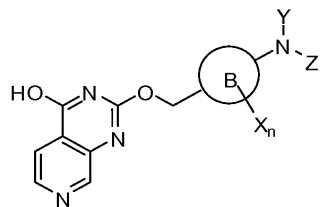
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 헤테로사이클릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서, Z가 크로마닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

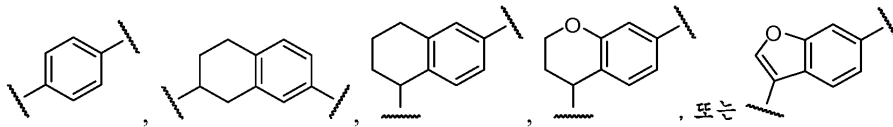


화학식 II

상기 식에서,

X는 할로겐이고, n은 0 또는 1이고;

고리 B는



로부터 선택되고;

Y는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 17

제16항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제16항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

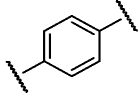
청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

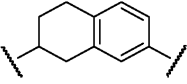
청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

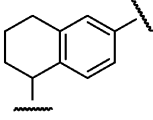
청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

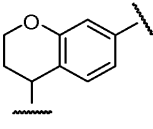
청구항 22

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

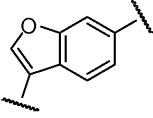
청구항 23

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 아릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

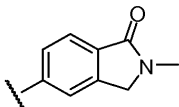
청구항 27

제26항에 있어서, Z가 알킬, $-(C=O)N(R^a)_2$, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^a 가 독립적으로 수소 또는 C1-C3 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 28

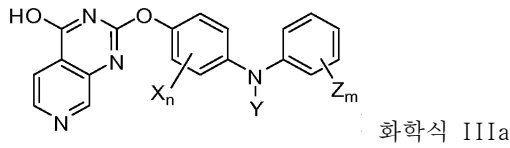
제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 헤테로아릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제28항에 있어서, Z가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

화학식 IIIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 수소 또는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 31

제30항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제30항에 있어서, n이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 40

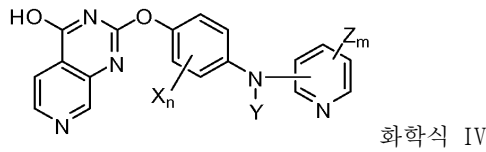
제38항 또는 제39항에 있어서, Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제38항 또는 제39항에 있어서, Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 42

화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로젠이고, n는 0 또는 1이고;

Y는 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 43

제42항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제42항에 있어서, n이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제44항에 있어서, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 47

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 48

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 50

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 51

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

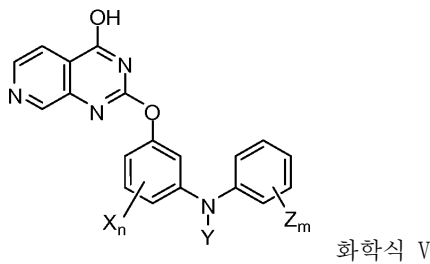
청구항 53

제50항 또는 제51항에 있어서, Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화합물 또는 이의 약제

학적으로 허용되는 염.

청구항 54

화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

청구항 55

제54항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 56

제54항에 있어서, n이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제56항에 있어서, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 59

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 60

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 61

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 62

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 63

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, m이 2인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화합물

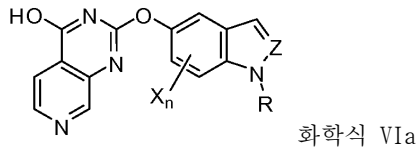
또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 65

제62항 또는 제63항에 있어서, Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 66

화학식 VIa의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로겐이고, n은 0 또는 1이고;

Z는 N 또는 C-H이고;

R은 알킬, 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.

청구항 67

제66항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 68

제66항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 69

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 N인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 70

제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 C-H인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 71

제66항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R이 아르알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 72

제71항에 있어서, 아르알킬이 벤질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 73

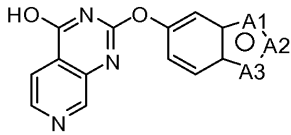
제66항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, R이 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 74

제73항에 있어서, 알킬이 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 75

화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



화학식 VII

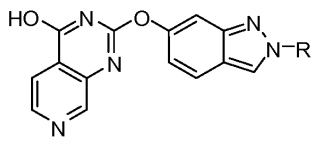
상기 식에서,

A1, A2, 및 A3은 C-H, N 또는 N-R로부터 선택되고, 단, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 C-H이고, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 N-R이고;

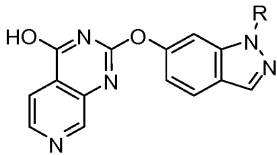
R은 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.

청구항 76

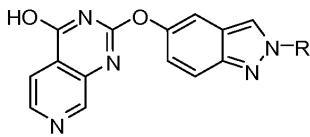
제75항에 있어서, 하기 기재된 바와 같은 화학식 VIIa 내지 VIId로부터 선택된 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



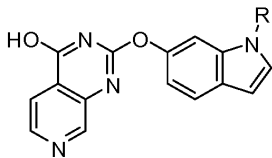
화학식 VIIa;



화학식 VIIb;



화학식 VIIc; 또는



화학식 VIId.

청구항 77

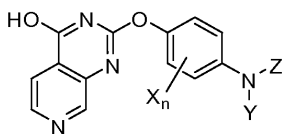
제75항 또는 제76항에 있어서, R이 아르알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 78

제77항에 있어서, 아르알킬이 벤질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 79

화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



화학식 VIII

상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 아르알킬이다.

청구항 80

제79항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 81

제79항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 83

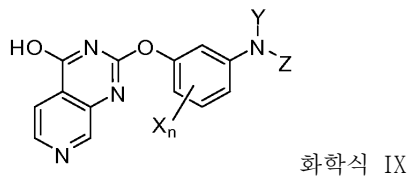
제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 84

제79항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 벤질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 85

화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 아르알킬이다.

청구항 86

제85항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 87

제85항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 88

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 89

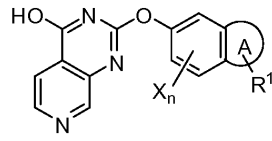
제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₂알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 90

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 벤질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 91

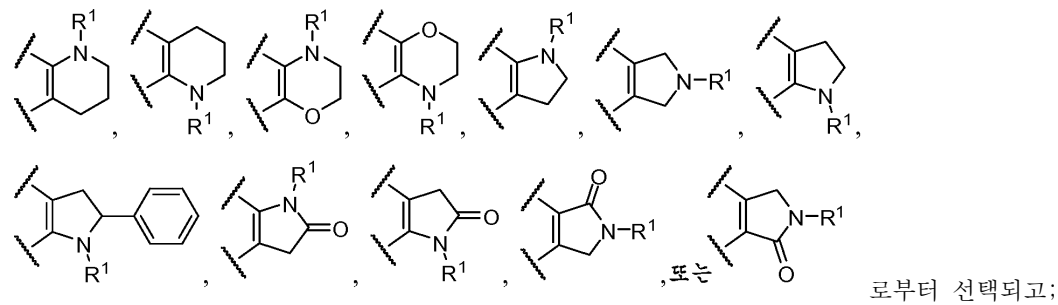
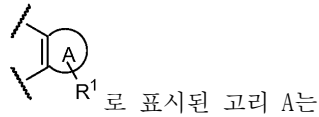
화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



화학식 X

상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;



R¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, -(C=O)아릴, 또는 -(SO₂)아릴이다.

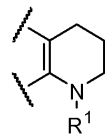
청구항 92

제90항에 있어서, n이 0인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 93

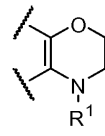
제90항에 있어서, n이 1이고, X가 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 94



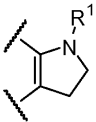
제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 95

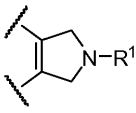


제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

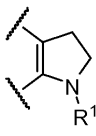
청구항 96

제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 97

제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 98

제90항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 99

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 100

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 아릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 101

제100항에 있어서, 아릴이 할로겐으로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 102

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 아르알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 103

제102항에 있어서, 아르알킬이 할로겐으로 임의로 치환된 벤질인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 104

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 카보사이클릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 105

제90항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 카보사이클릴알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 106

하기로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

2-[4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

2-(1-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

- 2-(1-페네틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-벤질-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-벤질-1H-인돌-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[3-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(2-벤질-2H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[메틸(2-페닐에틸)아미노]페녹시}피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[2-벤질-2H-인다졸-5-일옥시]피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-벤질-1H-인다졸-5-일옥시)-피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(메틸-p-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올; 및
- 2-[4-(메틸-m-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올.

청구항 107

하기로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

- 2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d] 피리미딘-4-올;
- 2-(4-{[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- N-[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드;
- 2-[4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(4-{[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 3-(4-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-페닐)-부티로니트릴;
- 2-(1-사이클로헥센-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[(4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

- 2-(4-{[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(4-{[4-(2-아미노-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[4-(2-{[4-(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(4-{[4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 3-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-벤조니트릴;
- 2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[4-(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[메틸-(5-메틸피리딘-2-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 4-[3-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]페닐]-1-메틸피페라진-2-온;
- 2-[4-[N-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[3-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-3-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-4-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[3-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[메틸-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[메틸-[(1R)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(3-플루오로-N,4-디메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N,4-디메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-3-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-4-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[3-(3-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(4-에틸-N-메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-에틸-N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[메틸-(2-모르폴린-4-일피리딘-4-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일메틸(메틸)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로필)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-에틸-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-에틸-3-(2-메톡시에톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-4-프로필아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-[1-(메틸아미노)프로판-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

- 2-[4-[4-(4-아미노부탄-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-[4-(메틸아미노)부탄-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로폭시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(사이클로프로필메틸)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-[(2S)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-[(2R)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-에틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 4-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]벤조니트릴;
- 2-[4-[메틸-(2-메틸인다졸-5-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N,3,4-트리메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(4-에틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-3-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-3-[메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N,3-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[1-(옥산-4-일)인돌-5-일]옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(4-tert-부틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-3-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(4-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(3-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(3-플루오로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[(5-에틸피리딘-2-일)-메틸아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(옥산-4-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-[1-(2-메톡시에틸아미노)프로판-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-(2-메톡시에틸)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-페닐인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(1-피페리딘-4-일인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N,4-디메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

- 2-[4-[N-메틸-4-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[메틸-(6-프로판-2-일피리딘-3-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일옥시아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-[N-(옥솔란-3-일)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-[4-(N-사이클로부틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-{4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- 2-(4-{{4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐}-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-[4-(4-메틸-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민;
- 2-(4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올; 및
- 2-(4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 109

히스톤 데메틸라제 효소를 제1항 내지 제107항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤 데메틸라제 효소를 억제하는 방법.

청구항 110

암 치료가 필요한 대상체에게 제1항 내지 제107항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2014년 9월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/051,691호에 대한 우선권을 주장하고, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 히스톤 데메틸라제 억제제에 관한 것이다.

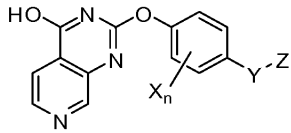
배경 기술

- [0005] 암 및 신생물성 질환의 효과적인 치료에 대한 요구가 당해 분야에 존재한다.

발명의 내용

- [0006] 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물 및 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 대상 화합물 및 조성물은 히스톤 데메틸라제의 억제에 유용하다. 추가로, 대상 화합물 및 조성물은 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 및/또는 흑색종 등과 같은 암의 치료에 유용하다. 본원에 기재된 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물은 4-위치에 하이드록시 기 및 2-위치에 산소계 치환체를 갖는 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 고리 시스템을 기초로 한다.

[0007] 하나의 실시형태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 I

[0008]

상기 식에서,

[0009]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0010]

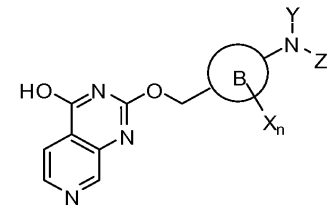
Y는 -O-, -S-, -SO₂-, -CF₂-, -(CH₂)-N(H)-, -(CH₂)-N(H)-(C=O)-, -(CH₂)-N(C₁-C₃알킬)-(C=O)-이고;

[0011]

Z는 아릴, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴이다.

[0012]

하나의 실시형태는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 II

[0014]

상기 식에서,

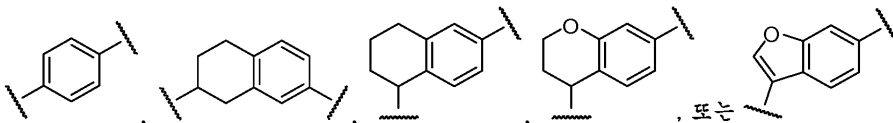
[0015]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0016]

고리 B는

[0017]



로부터 선택되고;

[0018]

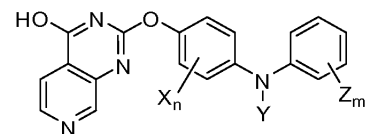
Y는 C₁-C₃알킬이고;

[0019]

Z는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0020]

하나의 실시형태는 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 III

[0022]

상기 식에서,

[0023]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0024]

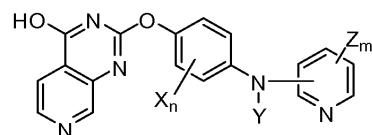
Y는 수소 또는 C₁-C₃알킬이고;

[0025]

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

[0026]

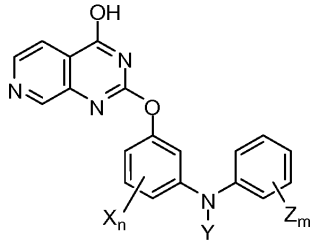
하나의 실시형태는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 IV

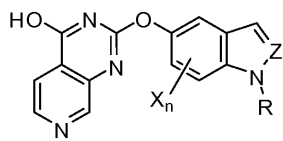
[0028]

- [0029] 상기 식에서,
- [0030] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;
- [0031] Y는 수소 또는 C1-C3 알킬이고;
- [0032] Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0033] 하나의 실시형태는 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



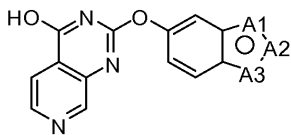
화학식 V

- [0034] 상기 식에서,
- [0035] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;
- [0036] Y는 수소 또는 C1-C3 알킬이고;
- [0037] Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0039] 하나의 실시형태는 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



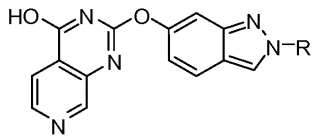
화학식 VI

- [0040] 상기 식에서,
- [0041] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;
- [0042] Z는 N 또는 C-H이고;
- [0043] R은 알킬, 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.
- [0045] 하나의 실시형태는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

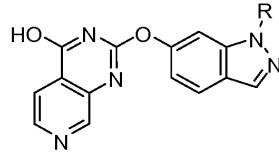


화학식 VII

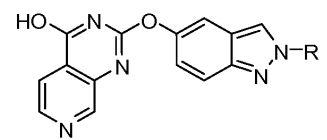
- [0046] 상기 식에서,
- [0047] A1, A2, 및 A3은 C-H, N 또는 N-R로부터 선택되고, 단, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 C-H이고, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 N-R이고;
- [0049] R은 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.
- [0050] 또 다른 실시형태는 하기 기재된 바와 같은 화학식 VIIa 내지 VIId로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



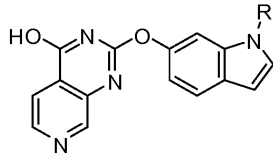
화학식 VIIa;



화학식 VIIb;

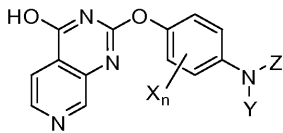


화학식 VIIc; 또는



화학식 VIId.

하나의 실시형태는 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 VIII

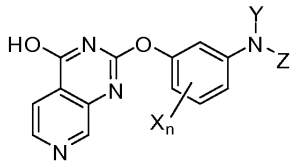
상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 아르알킬이다.

하나의 실시형태는 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 IX

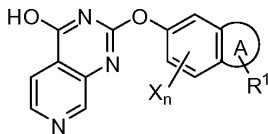
상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 C₁-C₃알킬이고;

Z는 아르알킬이다.

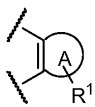
하나의 실시형태는 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



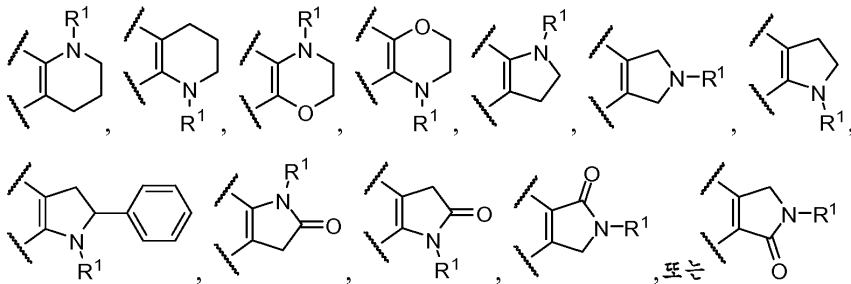
화학식 X

상기 식에서,

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;



로 표시된 고리 A는



[0069] 로부터 선택되고;

[0070] R¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, -(C=O)아릴, 또는 -(SO₂)아릴이다.

[0071] 하나의 실시형태는 화학식 I 내지 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0072] 하나의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 I 내지 X의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤 데메틸라제 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0073] 하나의 실시형태는 대상체에게 화학식 I 내지 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0074] **참조 인용**

[0075] 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌, 특허, 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개문헌, 특허, 또는 특허 출원이 참조로서 인용된다고 특정하고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 인용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수형은 내용이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "제제"는 이러한 복수의 제제들을 포함하고, "세포"는 하나 이상의 세포들(또는 복수의 세포들) 및 당해 분야의 숙련자에게 공지된 이의 등가물 등에 대한 지시대상을 포함한다. 물리적 성질, 예를 들면, 분자량, 또는 화학적 성질, 예를 들면, 화학식에 대해 본원에서 범위가 사용되는 경우, 범위 및 그 안의 특정한 실시형태의 모든 조합 및 하위조합은 포함되는 것이 의도된다. 수 또는 수치 범위를 지칭하는 경우, "약"은 지칭된 수 또는 수치 범위가 실험 변동성 내의(또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치이고, 따라서 수 또는 수치 범위가 기재된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15%로 다양할 수 있다는 것을 의미한다. 용어 "포함하는"(및 관련 용어, 예를 들면, "포함하다" 또는 "포함하는 것" 또는 "갖는" 또는 "함유하는")은 다른 특정한 실시형태에서, 예를 들면, 본원에 기재된 물질의 임의의 조성물, 조성물, 방법, 또는 공정 등의 실시형태가 기재된 특징들로 "이루어지는" 또는 "실질적으로 이루어지는" 것을 배제하려는 의도가 아니다.

[0077] **정의**

[0078] 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 대조적으로 특정되지 않는 한, 하기 용어는 하기 지시된 의미를 갖는다.

[0079] "아미노"는 -NH₂ 라디칼을 의미한다.

[0080] "시아노"는 -CN 라디칼을 의미한다.

[0081] "니트로"는 -NO₂ 라디칼을 의미한다.

[0082] "옥사"는 -O- 라디칼을 의미한다.

[0083] "옥소"는 =O 라디칼을 의미한다.

[0084] "티옥소"는 =S 라디칼을 의미한다.

[0085] "이미노"는 =N-H 라디칼을 의미한다.

[0086] "옥시모"는 =N-OH 라디칼을 의미한다.

- [0087] "하이드라지노"는 =N-NH₂ 라디칼을 의미한다.
- [0088] "알킬"은 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 15개의 탄소 원자를 갖는, 오로지 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼을 의미한다(예를 들면, C₁-C₁₅ 알킬). 특정한 실시형태에서, 알킬은 1 내지 13개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₁₃ 알킬). 특정한 실시형태에서, 알킬은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₈ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₅ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₄ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₃ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁-C₂ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₁ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 5 내지 15개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₅-C₁₅ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₅-C₈ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₂-C₅ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C₃-C₅ 알킬). 다른 실시형태에서, 알킬 기는 메틸, 에틸, 1-프로필 (*n*-프로필), 1-메틸에틸(*iso*-프로필), 1-부틸(*n*-부틸), 1-메틸프로필(*sec*-부틸), 2-메틸프로필(*iso*-부틸), 1,1-디메틸에틸(*tert*-부틸), 1-펜틸(*n*-펜틸)로부터 선택된다. 알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 알킬 기는 하기 치환체 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0089] "알콕시"는 화학식 -O-알킬의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같은 알킬 쇠이다.
- [0090] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 오로지 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 의미한다. 특정한 실시형태에서, 알케닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알케닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알케닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되고, 예를 들면, 에테닐(즉, 비닐), 프로프-1-에닐(즉, 알릴), 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 알케닐 기는 하기 치환체 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서, t는 1 또는 2임), -S(O)_tR^a(여기서, t는 1 또는 2임) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서, t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.
- [0091] "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 오로지 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 의미한다. 특정한 실시형태에서, 알키닐은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 알키닐은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알키닐은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되고, 예를 들면, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등이다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 알키닐 기는 하기 치환체 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a(여기서,

t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0092]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는 오로지 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 라디칼 기에 분자의 나머지를 연결하는 선형 또는 분지형 이가 탄화수소 쇠를 의미하고, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이다. 알킬렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고 단일 결합을 통해 라디칼에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 쇠의 부착점은 알킬렌 쇠의 1개의 탄소를 통할 수 있거나 쇠 내의 임의의 2개의 탄소를 통할 수 있다. 특정한 실시형태에서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_8 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_5 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_4 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_3 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_2 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_5-C_8 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_2-C_5 알킬렌). 다른 실시형태에서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_3-C_5 알킬렌). 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 알킬렌 쇠는 하기 치환체 중 하나 이상에 의해 임의로 치환된다: 할로, 시아노, 니트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트리메틸실라닐, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0093]

"아릴"은 고리 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거함으로써 방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 고리 시스템으로부터 유도된 라디칼을 의미한다. 방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 고리 시스템은 오직 수소 및 5 내지 18개의 탄소 원자인 탄소만을 함유하고, 여기서 고리 시스템의 적어도 하나의 고리는 완전하게 불포화되고, 즉, 이는 휘켈(Hueckel) 이론에 따라 환형, 비편재화된 $(4n+2)$ π -전자 시스템을 함유한다. 이로부터 아릴기가 유도되는 고리 시스템은 벤젠, 플루오렌, 인단, 인덴, 테트라린 및 나프탈렌과 같은 기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"(예를 들면, "아르알킬"에서)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O^C-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴(하나 이상의 할로 기로 임의로 치환됨), 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 달리 지시되지 않는 한, 각각의 상기 치환체는 치환되지 않는다.

- [0094] "아르알킬"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0095] "아르알케닐"은 화학식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^d 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 쇠이다. 아르알케닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알케닐 라디칼의 알케닐렌 쇠 부분은 알케닐렌 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0096] "아르알키닐"은 화학식 $-R^e$ -아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^e 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 쇠이다. 아르알키닐 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알키닐 라디칼의 알키닐렌 쇠 부분은 알키닐렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0097] "아르알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠, 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0098] "카보사이클릴"은 3 내지 15개의 탄소 원자를 갖고, 융합 또는 브릿지드 고리 시스템을 포함할 수 있는, 오로지 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 비방향족 단환형 또는 다환형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정한 실시형태에서, 카보사이클릴은 3 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에서, 카보사이클릴은 5 내지 7개의 탄소 원자를 포함한다. 카보사이클릴은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 카보사이클릴은 포화될 수 있거나(즉, 오직 단일 C-C 결합만을 함유함) 불포화될 수 있다(즉, 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유함). 완전하게 포화된 카보사이클릴 라디칼은 "사이클로알킬"로도 지칭된다. 단환형 사이클로알킬의 예는, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 불포화된 카보사이클릴은 "사이클로알케닐"로도 지칭된다. 단환형 사이클로알케닐의 예는, 예를 들면, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 및 사이클로옥테닐을 포함한다. 다환형 카보사이클릴 라디칼은, 예를 들면, 아다만틸, 노르보닐(즉, 비사이클로[2.2.1]헵타닐), 노르보네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 특정하기 기재되지 않는 한, 용어 "카보사이클릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 카보사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 달리 지시되지 않는 한, 각각의 상기 치환체는 치환되지 않는다.
- [0099] "카보사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -카보사이클릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 알킬렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같은 임의로 치환된다.
- [0100] "카보사이클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -카보사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 알킬렌 쇠 및 카보사이클릴 라디칼은 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0101] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 치환체를 의미한다.

- [0102] "플루오로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 플루오로 라디칼에 의해 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 의미하고, 예를 들면, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 플루오로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0103] "헤테로사이클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 안정한 3 내지 18원의 비방향족 고리 라디칼을 의미한다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템이고, 이는 융합 또는 브릿지드 고리 시스템을 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴 라디칼의 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4차화된다. 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전하게 포화된다. 헤테로사이클릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 테카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릴"은 알킬, 알케닐, 알킬닐, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알킬닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 달리 지시되지 않는 한, 각각의 상기 치환체는 치환되지 않는다.
- [0104] "N-헤테로사이클릴" 또는 "N-부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고, 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점이 헤테로사이클릴 라디칼의 질소 원자를 통한 것인, 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 의미한다. N-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 N-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 1-모르폴리닐, 1-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 및 이미다졸리디닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0105] "C-헤테로사이클릴" 또는 "C-부착된 헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고, 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점이 헤테로사이클릴 라디칼의 탄소 원자를 통한 것인, 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 의미한다. C-헤테로사이클릴 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. 이러한 C-헤테로사이클릴 라디칼의 예는 2-모르폴리닐, 2- 또는 3- 또는 4-피페리디닐, 2-피페라지닐, 2- 또는 3-피롤리디닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0106] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알킬 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.
- [0107] "헤테로사이클릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서

R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로사이클릴알콕시 라디칼의 헤테로사이클릴 부분은 헤테로사이클릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0108] "헤테로아릴"은 2 내지 17개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 18원의 방향족 고리 라디칼로부터 유도된 라디칼을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤테로아릴 라디칼은 단환형, 이환형, 삼환형 또는 사환형 고리 시스템일 수 있고, 여기서 고리 시스템에서 적어도 하나의 고리는 완전하게 불포화되고, 즉, 이는 휘켈 이론에 따라 환형, 비편재화된(4n+2) π -전자 시스템을 함유한다. 헤테로아릴은 융합 또는 브릿지드 고리 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 라디칼의 헤테로원자(들)는 임의로 산화된다. 하나 이상의 질소 원자는, 존재하는 경우, 임의로 4차화된다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된다. 헤테로아릴의 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4]옥사지닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 사이클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]신놀리닐, 6,7-디하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜, 푸라닐, 푸라노닐, 푸로[3,2-c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥사라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노[2,3-c]프리디닐, 및 티오펜(즉, 티에닐)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 명세서에서 달리 특정하게 기재되지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 플루오로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 옥소, 티옥소, 시아노, 니트로, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 아르알키닐, 임의로 치환된 카보사이클릴, 임의로 치환된 카보사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서, t는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서, t는 1 또는 2임)로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미하고, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, R^c 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌 쇠이고, 여기서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 상기 치환체는 치환되지 않는다.

[0109] "N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고, 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼의 질소 원자를 통한 것인, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. N-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대하여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0110] "C-헤테로아릴"은 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼의 탄소 원자를 통한 것인, 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미한다. C-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대하

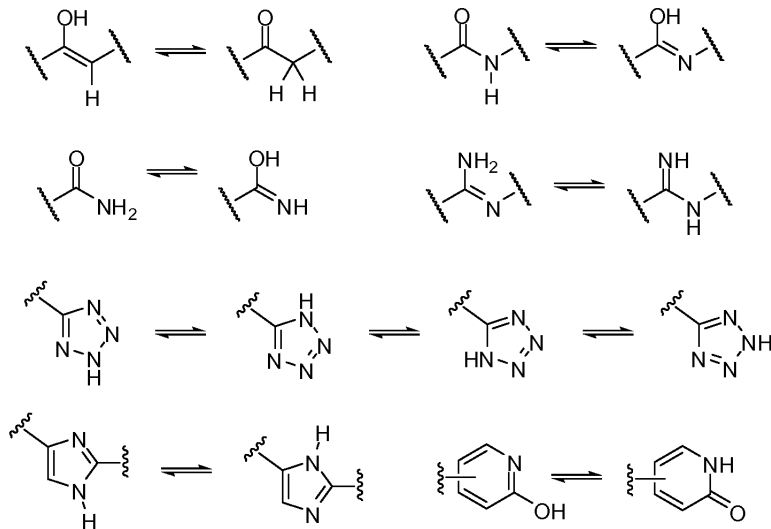
여 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0111] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로아릴의 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0112] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로아릴의 산소 원자를 통해 결합된 라디칼을 의미하고, 여기서 R^c 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이다. 헤테로아릴이 질소 함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 임의로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 쇠는 알킬렌 쇠에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴 기에 대하여 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환된다.

[0113] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 절대 입체화학 용어에서 (*R*)- 또는 (*S*)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성체 형태를 발생시킬 수 있다. 달리 기재되지 않는 한, 본원에 기재된 화합물의 모든 입체이성체 형태가 본 개시에 의해 고려되는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 화합물이 알켄 이중 결합을 포함하는 경우, 달리 특정되지 않는 한, 이러한 기재내용은 *E* 및 *Z* 기하 이성체(예를 들면, 시스 또는 트랜스) 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 이와 같이, 모든 가능한 이성체, 뿐만 아니라 이의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태, 및 모든 호변이성체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다. 용어 "기하 이성체"는 알켄 이중 결합의 *E* 또는 *Z* 기하 이성체(예를 들면, 시스 또는 트랜스)를 의미한다. 용어 "위치 이성체"는 중심 고리 둘레의 구조 이성체를 의미하고, 예를 들면, 벤젠 고리 둘레의 *오르토*-, *메타*-, 및 *파라* 이성체가 있다.

[0114] "호변이성체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로 양성자 이동이 가능한 분자를 의미한다. 본원에 개시된 화합물은, 특정한 실시형태에서, 호변이성체로서 존재할 수 있다. 호변이성화가 가능한 상황에서, 호변이성체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성체의 정확한 비는 물리적 상태, 온도, 용매, 및 pH를 포함한 몇몇 인자에 따라 좌우된다. 호변이성체 평형의 몇몇 예는 하기를 포함한다:



[0115]

[0116] "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없다는 것 및 기재가 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환될 수 없는 것 및 기재가 치환된 아릴 라디칼과 치환되지 않은 아릴 라디칼 둘 다를 포함하는 것을 의미한다.

[0117] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다. 임의의 하나의 본원에 기재된 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함하는 것을 의도한다. 본원에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 산 부가염 및 약제학적으로 허용되는 염기 부가염이다.

[0118] "약제학적으로 허용되는 산 부가염"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 성질을 보유하고 생물학적으로 또는 달

리 바람직하지 않은 것은 아니며 무기산, 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 아인산 등과 형성되는 염을 의미한다. 또한 유기산, 예를 들면, 지방족 모노- 및 디카복실산, 페닐 치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알칸디산, 방향족산, 지방족 및 방향족 설폰산 등, 예를 들면, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 형성되는 염이 포함된다. 따라서 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 이소부티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레레이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트 등을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예를 들면, 알기네이트, 글루코네이트, 및 갈락투로네이트가 고려된다(예를 들면, 본원에 그 전문이 참조로서 인용되는 문헌 [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19(1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 당해 분야의 숙련가가 익숙한 방법 및 기술에 따라 유리 염기 형태를 목적하는 산의 충분한 양과 접촉시켜 염을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0119] "약제학적으로 허용되는 염기 부가염"은 유리 산의 생물학적 유효성 및 성질을 보유하고 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것은 아닌 염을 의미한다. 이들 염은 유리 산에 대한 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예를 들면, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민에 의해 형성될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차, 및 3차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환수지, 예를 들면, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌디아민, 에틸렌디아닐린, N-메틸글루카민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 문헌 [Berge et al., 상기 참조]을 참조한다.

[0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는", 또는 "완화시키는" 또는 "호전시키는"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 치료학적 이득 및/또는 예방학적 이득을 포함하지만 이에 한정되지 않는 유리한 또는 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근을 의미한다. "치료학적 이득"은 치료 중인 기저 질병의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료학적 이득은 기저 질병과 연관된 하나 이상의 생리학적 증상의 박멸 또는 개선에 의해 달성되어, 환자가 여전히 기저 질병에 걸려 있을 수 있음에도 불구하고, 환자에서 개선이 관찰되는 것이다. 예방학적 이득을 위하여, 조성물은 특정 질환의 발병 위험이 있는 환자, 또는 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자에게, 비록 이러한 질환이 진단되지 않았을 수 있다고 해도, 투여될 수 있다.

[0121] "프로드러그"는 생리학적 조건하에 또는 가용분해에 의해 본원에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 지시하는 것을 의미한다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 약제학적으로 허용되는 생물학적 활성 화합물의 전구체를 의미한다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때는 불활성일 수 있지만, 예를 들면, 가수분해에 의하여 생체내에서는 활성 화합물로 전환된다. 프로드러그 화합물은 자주 포유동물 유기체에서 용해도, 조직적 합성 또는 지연 방출의 장점을 제공한다(예를 들면, 문헌 [Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)] 참조).

[0122] 프로드러그의 논의는 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 문헌 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되고, 두 문헌은 모두 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

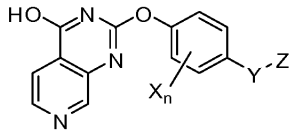
[0123] 용어 "프로드러그"는 또한 이러한 프로드러그가 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 바와 같은 활성 화합물의 프로드러그는 통상적인 조작에 의해 또는 생체내에서 변형이 모 활성 화합물로 절단되는 방식으로 활성 화합물 내에 존재하는 작용기를 변형함으로써 제조될 수 있다. 프로드러그는 하이드록시, 아미노 또는 머캅토기가 임의의

기에 결합되고, 활성 화합물의 프로드러그가 포유동물 대상체에 투여될 때 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토 기를 형성하는 화합물을 포함한다. 프로드러그의 예는 활성 화합물 내의 알코올의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 작용기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0124] **치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물**

[0125] 히스톤 데메틸라제 효소를 억제하는 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물이 본원에 기재된다. 이들 화합물, 및 이들 화합물을 포함하는 조성물은 암 및 신생물성 질환의 치료에 유용하다. 본원에 기재된 화합물은 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 및/또는 흑색종 등을 치료하는데 유용하다.

[0126] 하나의 실시형태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 I

[0127] 상기 식에서,

[0128] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0129] Y는 -O-, -S-, -SO₂-, -CF₂-, -(CH₂)-N(H)-, -(CH₂)-N(H)-(C=O)-, -(CH₂)-N(C₁-C₃알킬)-(C=O)-이고;

[0130] Z는 아릴, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴이다.

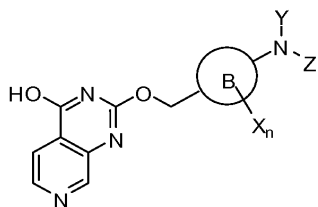
[0131] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1이고, X가 플루오로인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0132] 또 다른 실시형태는 Y가 -O-인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 -S-인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 -SO₂인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 -CF₂-인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 -(CH₂)N(H)(C=O)-인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 -(CH₂)-N(C₁-C₃알킬)-인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0133] 또 다른 실시형태는 Z가 아릴인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 할로젠, 알킬, 알콕시, 또는 카보사이클릴로 임의로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 카보사이클릴인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0134] 또 다른 실시형태는 Z가 헤테로사이클릴인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 크로마닐인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0135] 하나의 실시형태는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

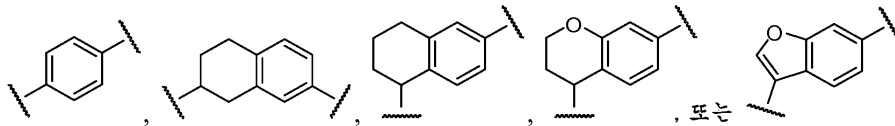


화학식 II

[0136] 상기 식에서,

[0137] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0138] 고리 B는



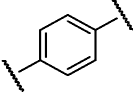
[0141] 로부터 선택되고;

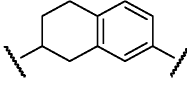
[0142] Y는 C₁-C₃알킬이고;

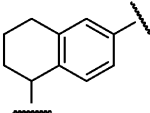
[0143] Z는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

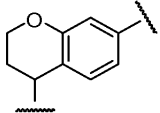
[0144] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1이고, X가 플루오로인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

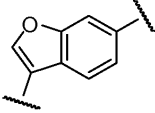
[0145] 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0146] 또 다른 실시형태는 고리 B가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

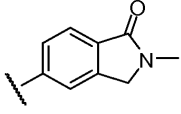
또 다른 실시형태는 고리 B가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는

염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 고리 B가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

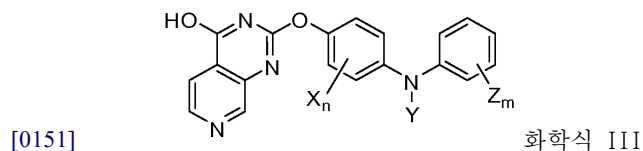
[0147] 또 다른 실시형태는 고리 B가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

또 다른 실시형태는 고리 B가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0148] 또 다른 실시형태는 Z가 아릴인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 알킬, -(C=O)N(R^a)₂, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 페닐이고; 각각의 R^a가 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃알킬인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 헤테로아릴인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0149] 또 다른 실시형태는 Z가  인 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0150] 하나의 실시형태는 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0152]

상기 식에서,

[0153]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0154]

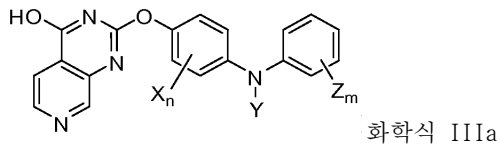
Y는 수소, C₁-C₃알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[0155]

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, -SO₂-알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴-(아미노알킬)-, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

[0156]

하나의 실시형태는 화학식 IIIa의 구조를 갖는 화학식 III, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0157]

상기 식에서,

[0158]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0160]

Y는 수소 또는 C₁-C₃알킬이고;

[0161]

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

[0162]

또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 X가 플루오로인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0163]

또 다른 실시형태는 Y가 수소인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0164]

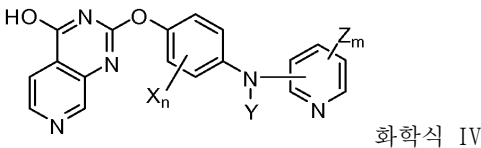
또 다른 실시형태는 m이 0인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 1인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 2인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0165]

또 다른 실시형태는 Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0166]

하나의 실시형태는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0167]

상기 식에서,

[0168]

X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0170]

Y는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0171]

Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

[0172]

또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 X

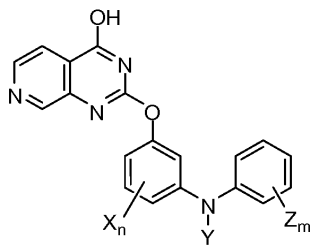
가 플루오로인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0173] 또 다른 실시형태는 Y가 수소인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0174] 또 다른 실시형태는 m이 0인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 1인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 2인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0175] 또 다른 실시형태는 Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0176] 하나의 실시형태는 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 V

[0177] 상기 식에서,
[0178] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0179] Y는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이고;

[0180] Z는 할로젠, -OH, -NH₂, -CN, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로사이클릴알킬, 또는 카보사이클릴알킬이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

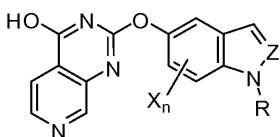
[0181] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 X가 플루오로인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0182] 또 다른 실시형태는 Y가 수소인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0183] 또 다른 실시형태는 m이 0인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 1인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 m이 2인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0184] 또 다른 실시형태는 Z가 할로젠, -CN, 알킬, 알콕시, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 플루오로, 클로로, 메틸, 메톡시, 또는 모르폴리닐인 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0185] 하나의 실시형태는 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 VI

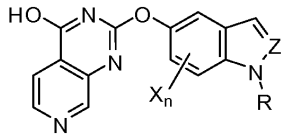
[0187] 상기 식에서,
[0188] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0189] Z는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0190] Z는 N 또는 C-H이고;

[0191] R은 알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 카보사이클릴알킬이다.

[0192] 하나의 실시형태는 화학식 VIa의 구조를 갖는 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 VIa

[0194] 상기 식에서,

[0195] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0196] Z는 N 또는 C-H이고;

[0197] R은 알킬, 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.

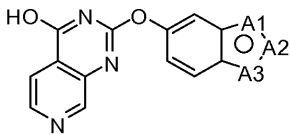
[0198] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1이고, X가 플루오린인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0199] 또 다른 실시형태는 Z가 N인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Z가 C-H인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0200] 또 다른 실시형태는 R이 아르알킬인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 아르알킬이 벤질인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0201] 또 다른 실시형태는 R이 알킬인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 알킬이 메틸인 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0202] 하나의 실시형태는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



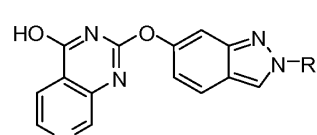
화학식 VII

[0204] 상기 식에서,

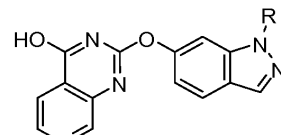
[0205] A1, A2, 및 A3은 C-H, N 또는 N-R로부터 선택되고, 단, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 C-H이고, A1, A2, 또는 A3 중 적어도 하나는 N-R이고;

[0206] R은 아릴, 아르알킬, 또는 카보사이클릴알킬이다.

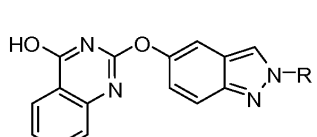
[0207] 또 다른 실시형태는 하기 기재된 바와 같은 화학식 VIIa 내지 VIId로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



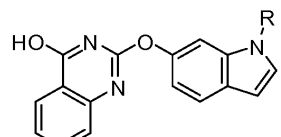
화학식 VIIa;



화학식 VIIb;



화학식 VIIc; 또는

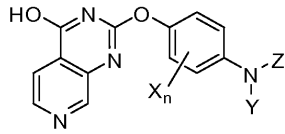


화학식 VIId.

[0209] 또 다른 실시형태는 R이 아르알킬인 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또

다른 실시형태는 아르알킬이 벤질인 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0210] 하나의 실시형태는 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 VIII

[0211] 상기 식에서,

[0212] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0213] Y는 C₁-C₃알킬이고;

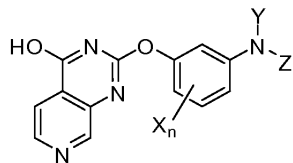
[0214] Z는 아르알킬이다.

[0215] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1이고, X가 플루오로인 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0216] 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0217] 또 다른 실시형태는 Z가 벤질인 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0218] 하나의 실시형태는 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 IX

[0219] 상기 식에서,

[0220] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;

[0221] Y는 C₁-C₃알킬이고;

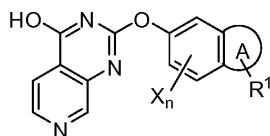
[0222] Z는 아르알킬이다.

[0223] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 n이 1이고, X가 플루오로인 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0224] 또 다른 실시형태는 Y가 C₁알킬인 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가 C₂알킬인 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0225] 또 다른 실시형태는 Z가 벤질인 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

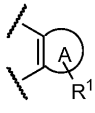
[0226] 하나의 실시형태는 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



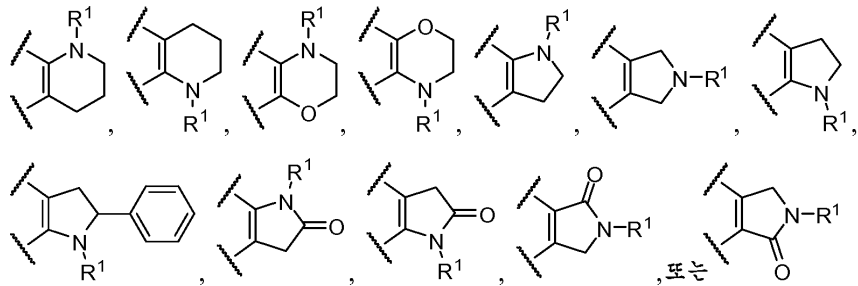
화학식 X

[0227] 상기 식에서,

[0228] X는 할로젠이고, n은 0 또는 1이고;



[0232] R¹로 표시된 고리 A는



[0233] , 또는 로부터 선택되고;

[0234] R¹은 알킬, 아릴, 아르알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, -(C=O)아릴, 또는 -(SO₂)아릴이다.

[0235] 또 다른 실시형태는 n이 0인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시 형태는 n이 1이고, X가 플루오로인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0236] 또 다른 실시형태는 고리 A가 인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

또 다른 실시형태는 고리 A가 인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

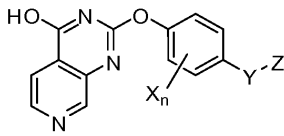
또 다른 실시형태는 고리 A가 인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

또 다른 실시형태는 고리 A가 인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한

다. 또 다른 실시형태는 고리 A가 인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0237] 또 다른 실시형태는 R¹이 알킬인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 R¹이 아릴인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 아릴이 할로겐으로 임의로 치환된 페닐인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 R¹이 아르알킬인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 아르알킬이 할로겐으로 임의로 치환된 벤질인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 R¹이 카보사이클릴인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 R¹이 카보사이클릴알킬인 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0238] 하나의 실시형태는 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



화학식 XI

[0239]

[0240]

[0241]

[0242]

[0243]

[0244]

상기 식에서,

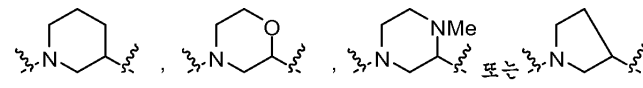
X는 할로겐이고, n은 0 또는 1이고;

Y는 헤테로사이클릴렌이고;

Z는 아릴, 카보사이클릴, 또는 헤테로사이클릴이다.

또 다른 실시형태는 Z가 아릴인 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 또 다른 실시형태는 Y가

[0245]



로부터 선택되는 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0246]

하나의 실시형태는 하기로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0247]

2-[4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0248]

2-(1-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0249]

2-(1-페네틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0250]

2-(1-벤질-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0251]

2-[4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0252]

2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0253]

2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0254]

2-(1-벤질-1H-인돌-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0255]

2-[3-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0256]

2-[3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0257]

2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0258]

2-(2-벤질-2H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0259]

2-{4-[메틸(2-페닐에틸)아미노]페녹시}피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0260]

2-[2-벤질-2H-인다졸-5-일옥시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0261]

2-(1-벤질-1H-인다졸-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0262]

2-{4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0263]

2-{4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0264]

2-{4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0265]

2-{4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

[0266]

2-[4-(메틸-p-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올; 및

[0267]

2-[4-(메틸-m-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올.

[0268]

추가 실시형태는 하기로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0269]

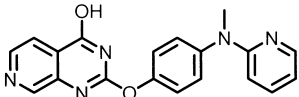
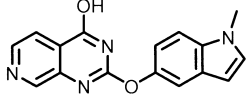
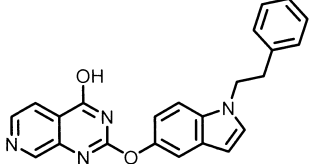
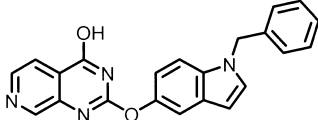
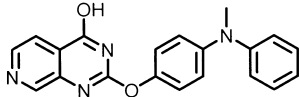
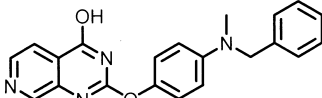
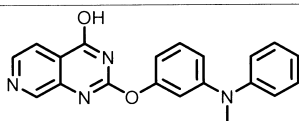
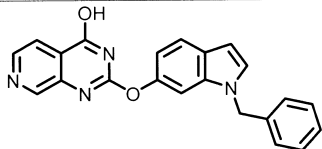
2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d] 피리미딘-4-올;

- [0270] 2-(4-{[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0271] N-[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드;
- [0272] 2-[4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0273] 2-[4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0274] 2-{4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0275] 2-{4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0276] 2-(4-{[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0277] 3-(4-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-페닐)-부티로니트릴;
- [0278] 2-(1-사이클로헥실-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0279] 2-(1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0280] 2-(1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0281] 2-{4-[5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0282] 2-{4-[4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐]-메틸-아미노}-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0283] 2-(4-{[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0284] 2-(4-{[4-(2-아미노-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0285] 2-{4-[4-(2-[2-메톡시-에틸]-메틸-아미노)-1-메틸-에틸]-페닐]-메틸-아미노}-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0286] 2-(4-{[4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0287] 3-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-벤조니트릴;
- [0288] 2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0289] 2-{4-[4-사이클로프로필-페닐]-메틸-아미노}-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0290] 2-[4-[메틸-(5-메틸피리딘-2-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0291] 2-[4-[4-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0292] 4-[3-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]페닐]-1-메틸피페라진-2-온;
- [0293] 2-[4-[N-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0294] 2-[4-[3-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0295] 2-[4-(N-메틸-3-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0296] 2-[4-(N-메틸-4-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0297] 2-[4-[3-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0298] 2-[4-[메틸-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0299] 2-[4-[메틸-[(1R)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0300] 2-[4-(3-플루오로-N,4-디메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0301] 2-[4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0302] 2-[4-(N,4-디메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0303] 2-[4-(N-메틸-3-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0304] 2-[4-(N-메틸-4-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

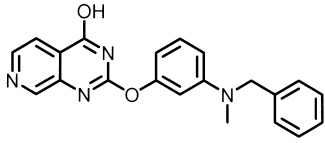
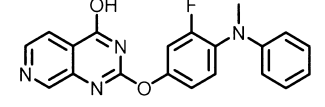
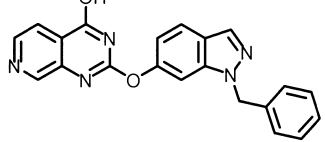
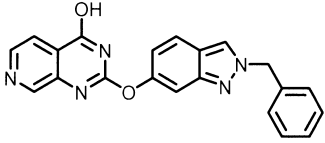
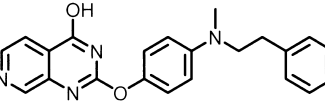
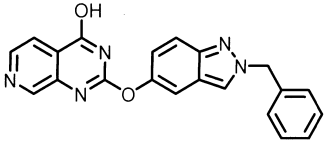
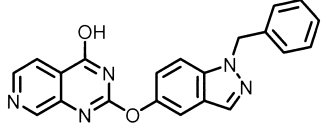
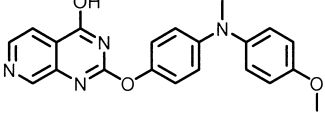
- [0305] 2-[4-[3-(3-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0306] 2-[4-(4-에틸-N-메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0307] 2-[4-[4-에틸-N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0308] 2-[4-[메틸-(2-모르폴린-4-일피리딘-4-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0309] 2-[4-[2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일메틸(메틸)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0310] 2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로필)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0311] 2-[4-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0312] 2-[4-[3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-에틸-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0313] 2-[4-[4-에틸-3-(2-메톡시에톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0314] 2-[4-[4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0315] 2-[4-[4-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0316] 2-[4-(N-메틸-4-프로필아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0317] 2-[4-[N-메틸-4-[1-(메틸아미노)프로판-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0318] 2-[4-[4-(4-아미노부탄-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0319] 2-[4-[N-메틸-4-[4-(메틸아미노)부탄-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0320] 2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0321] 2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로폭시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0322] 2-[4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0323] 2-[4-[4-(사이클로프로필메틸)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0324] 2-[4-[4-[(2S)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0325] 2-[4-[4-[(2R)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0326] 2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0327] 2-[4-(N-에틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0328] 4-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]벤조니트릴;
- [0329] 2-[4-[메틸-(2-메틸인다졸-5-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0330] 2-[4-(N,3,4-트리메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0331] 2-[4-(4-에틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0332] 2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0333] 2-[4-[N-메틸-3-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0334] 2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0335] 2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0336] 2-[4-[N-메틸-3-[메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0337] 2-[4-[N,3-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0338] 2-[1-(옥산-4-일)인돌-5-일]옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0339] 2-[4-(4-tert-부틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0340] 2-[4-(N-메틸-3-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;

- [0341] 2-[4-(4-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0342] 2-[4-(3-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0343] 2-[4-(3-플루오로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0344] 2-[4-[(5-에틸피리딘-2-일)-메틸아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0345] 2-[4-[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0346] 2-[4-[N-메틸-4-(옥산-4-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0347] 2-[4-[4-[1-(2-메톡시에틸아미노)프로판-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0348] 2-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0349] 2-[4-[N-(2-메톡시에틸)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0350] 2-(1-페닐인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0351] 2-(1-피페리딘-4-일인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0352] 2-[4-[N,4-디메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0353] 2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0354] 2-[4-[N-메틸-4-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0355] 2-[4-[N-메틸-4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0356] 2-[4-[메틸-(6-프로판-2-일피리딘-3-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0357] 2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0358] 2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일옥시아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0359] 2-[4-[N-(옥솔란-3-일)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0360] 2-[4-(N-사이클로부틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0361] 2-{4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0362] 2-(4-{[4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올;
- [0363] (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-[4-(4-메틸-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민;
- [0364] [3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민;
- [0365] 2-(4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올; 및
- [0366] 2-(4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올.
- [0367] 몇몇 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 표 1에 제공된 구조를 갖는다.

[0368] 표 1

실시예	구조	명칭
1		2-[4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
2		2-(1-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
3		2-(1-페네틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
4		2-(1-벤질-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
5		2-[4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
6		2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
7		2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
8		2-(1-벤질-1H-인돌-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0369]

실시예	구조	명칭
9		2-[3-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]- 피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
10		2-[3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)- 페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
11		2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일옥시)- 피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
12		2-(2-벤질-2H-인다졸-6-일옥시)- 피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
13		2-{4-[메틸(2- 페닐에틸)아미노]페녹시}피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
14		2-[2-벤질-2H-인다졸-5- 일옥시]피리도[3,4-d]피리미딘-4- 올
15		2-(1-벤질-1H-인다졸-5-일옥시)- 피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
16		2-{4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]- 페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

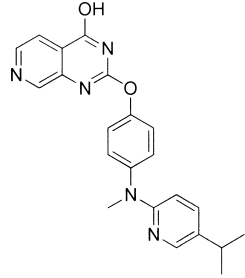
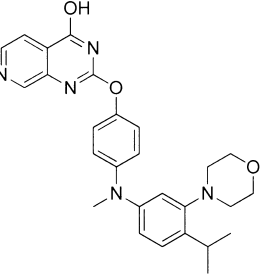
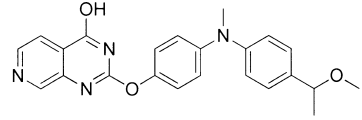
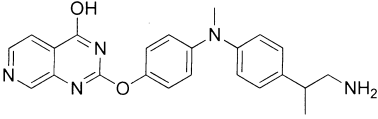
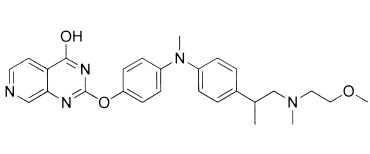
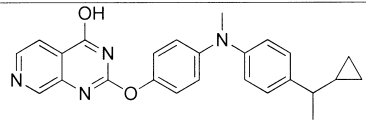
[0370]

실시예	구조	명칭
17		2-{4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
18		2-{4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
19		2-{4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
20		2-[4-(메틸-p-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
21		2-[4-(메틸-m-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
22		2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d] 피리미딘-4-올
23		2-(4-{[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
24		N-[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드
25		2-[4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

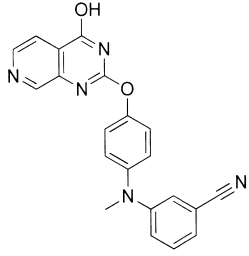
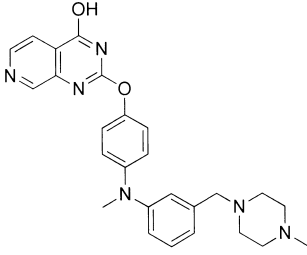
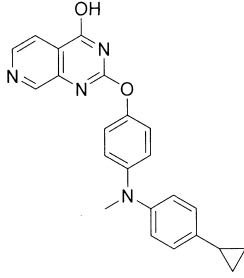
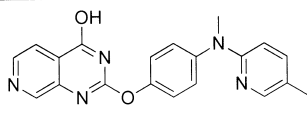
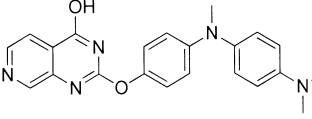
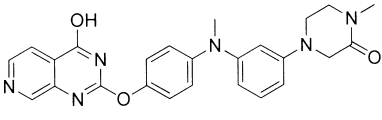
[0371]

실시예	구조	명칭
26		2-[4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
27		2-{4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
28		2-{4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
29		2-(4-{[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
30		3-(4-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-페닐)-부티로니트릴
31		2-(1-사이클로펜틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
32		2-(1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
33		2-(1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

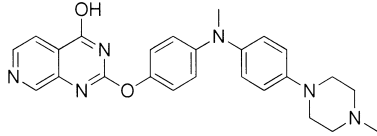
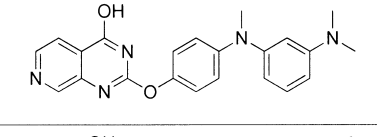
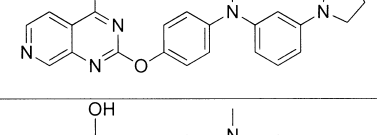
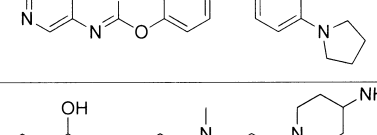
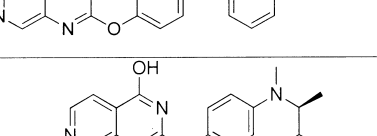
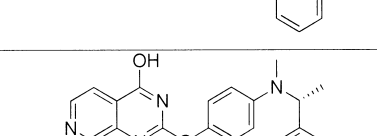
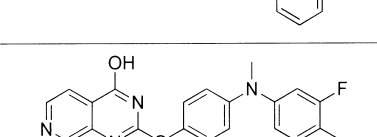
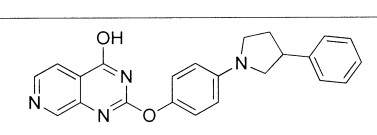

[0372]

실시예	구조	명칭
34		2-{4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
35		2-{4-[(4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
36		2-(4-{[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
37		2-(4-{[4-(2-아미노-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
38		2-{4-[(4-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
39		2-(4-{[4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

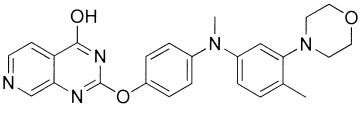
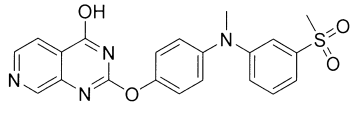
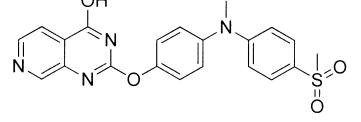
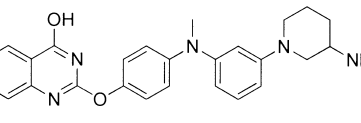
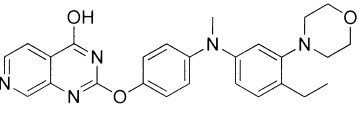
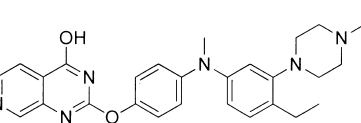
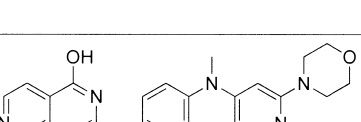
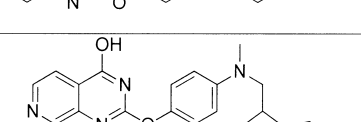
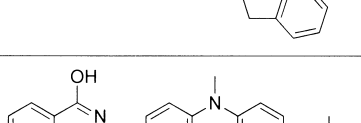
[0373]

실시예	구조	명칭
40		3-([4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노)-벤조니트릴
41		2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
42		2-{4-[(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
43		2-[4-{메틸-(5-메틸피리딘-2-일)아미노}페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
44		2-[4-{4-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노}페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
45		4-[3-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]페닐]-1-메틸피페라진-2-온

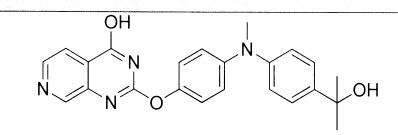
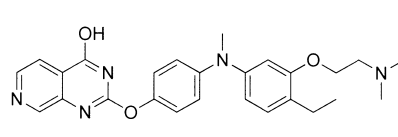
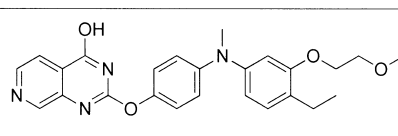
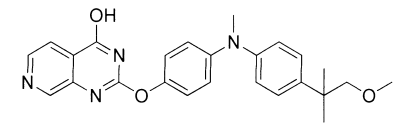
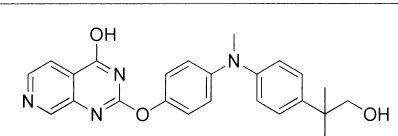
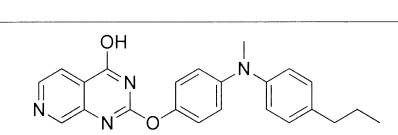
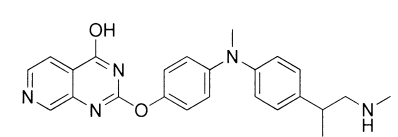
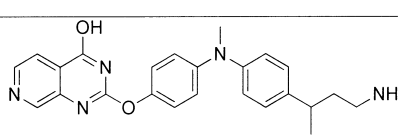
[0374]

실시예	구조	명칭
46		2-[4-[N-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
47		2-[4-[3-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
48		2-[4-(N-메틸-3-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
49		2-[4-(N-메틸-4-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
50		2-[4-[3-(4-아미노피롤리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
51		2-[4-[메틸-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
52		2-[4-[메틸-[(1R)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
53		2-[4-(3-플루오로-N,N-디메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
54		2-[4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

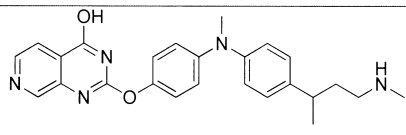
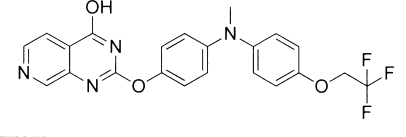
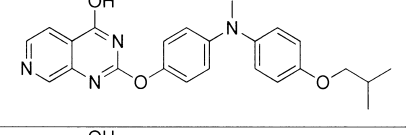
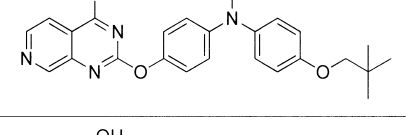
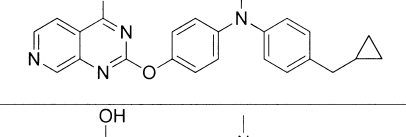
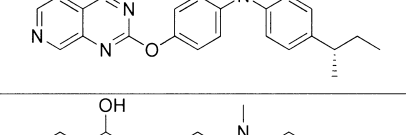
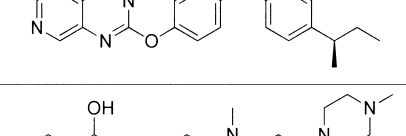
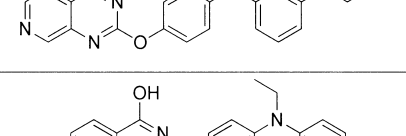
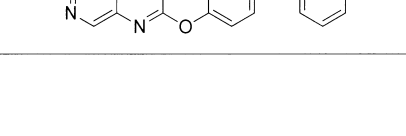
[0375]

실시예	구조	명칭
55		2-[4-(N,4-디메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
56		2-[4-(N-메틸-3-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
57		2-[4-(N-메틸-4-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
58		2-[4-[3-(3-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
59		2-[4-(4-에틸-N-메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
60		2-[4-[4-에틸-N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
61		2-[4-[메틸-(2-모르폴린-4-일피리딘-4-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
62		2-[4-[2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일메틸(메틸)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
63		2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로필)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

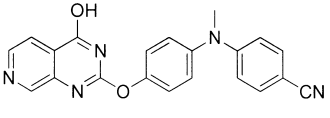
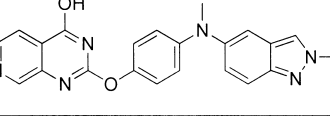
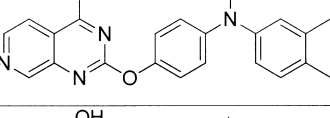
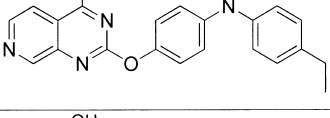
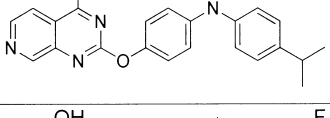
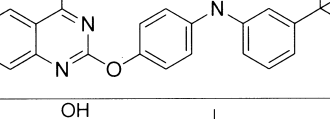
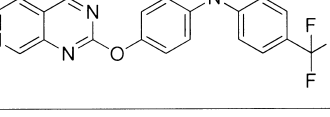
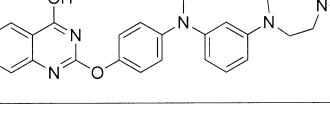
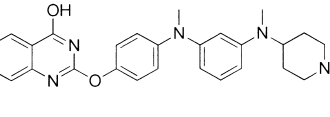
[0376]

실시예	구조	명칭
64		2-[4-[4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
65		2-[4-[3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-에틸-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
66		2-[4-[4-에틸-3-(2-메톡시에톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
67		2-[4-[4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
68		2-[4-[4-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
69		2-[4-(N-메틸-4-프로필아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
70		2-[4-[N-메틸-4-[1-(디메틸아미노)프로판-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
71		2-[4-[4-(4-아미노부탄-2-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

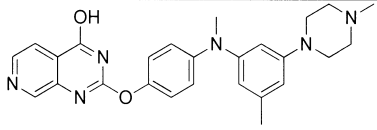
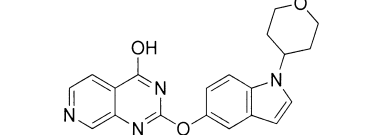
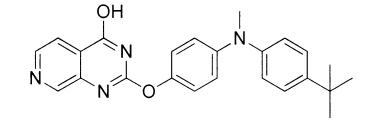
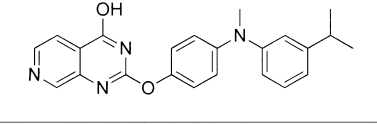
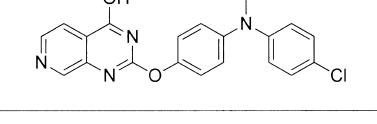
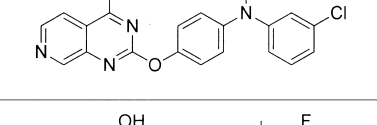
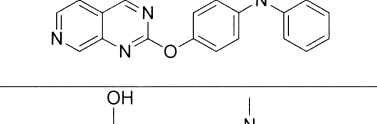
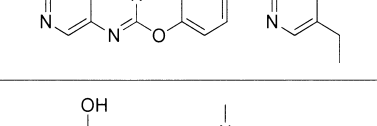
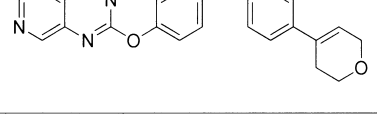
[0377]

실시예	구조	명칭
72		2-[4-[N-메틸-4-[4-(메틸아미노)부탄-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
73		2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
74		2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로폭시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
75		2-[4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
76		2-[4-[4-(사이클로프로필메틸)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
77		2-[4-[4-[(2S)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
78		2-[4-[4-[(2R)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
79		2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
80		2-[4-(N-에틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

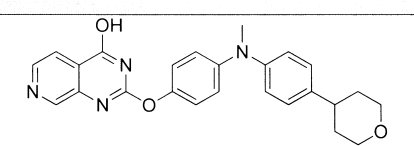
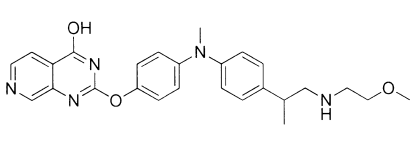
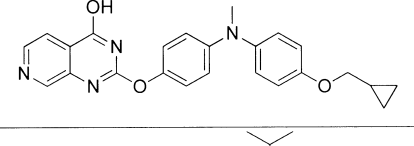
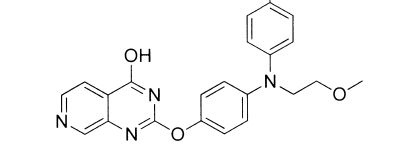
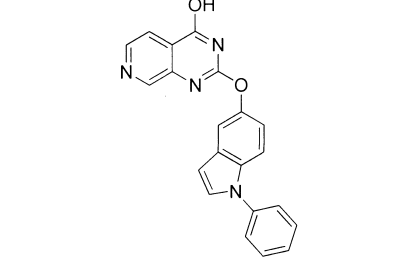
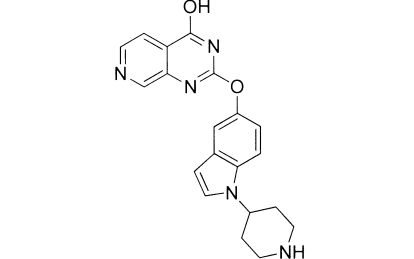
[0378]

실시예	구조	명칭
81		4-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]벤조니트릴
82		2-[4-[메틸-(2-메틸인다졸-5-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
83		2-[4-(N,3,4-트리메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
84		2-[4-(4-에틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
85		2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
86		2-[4-[N-메틸-3-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
87		2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
88		2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
89		2-[4-[N-메틸-3-[메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0379]

실시예	구조	명칭
90		2-[4-[N,3-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
91		2-[1-(옥산-4-일)인돌-5-일]옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
92		2-[4-(4-tert-부틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
93		2-[4-(N-메틸-3-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
94		2-[4-(4-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
95		2-[4-(3-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
96		2-[4-(3-플루오로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
97		2-[4-[(5-에틸피리딘-2-일)-메틸아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
98		2-[4-[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0380]

실시예	구조	명칭
99		2-[4-[N-메틸-4-(옥산-4-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
100		2-[4-[4-[1-(2-메톡시에틸아미노)프로판-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
101		2-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
102		2-[4-[N-(2-메톡시에틸)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
103		2-(1-페닐인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
104		2-(1-피페리딘-4-일인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0381]

실시예	구조	명칭
105		2-[4-[N,4-디메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
106		2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
107		2-[4-[N-메틸-4-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
108		2-[4-[N-메틸-4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
109		2-[4-[메틸-(6-프로판-2-일피리딘-3-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
110		2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
111		2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일옥시아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0382]

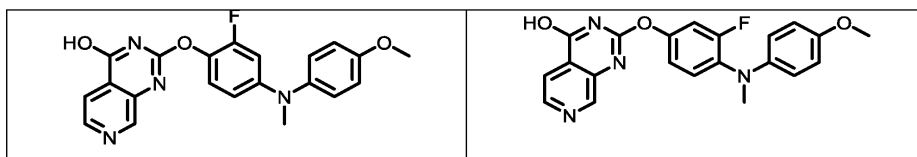
실시예	구조	명칭
112		2-[4-[N-(옥솔란-3-일)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
113		2-[4-(N-사이클로부틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
114		2-{4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
115		2-(4-{[4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
116		(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-[4-(4-메틸-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민
117		2-(4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올
118		2-(4-(4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

[0383]

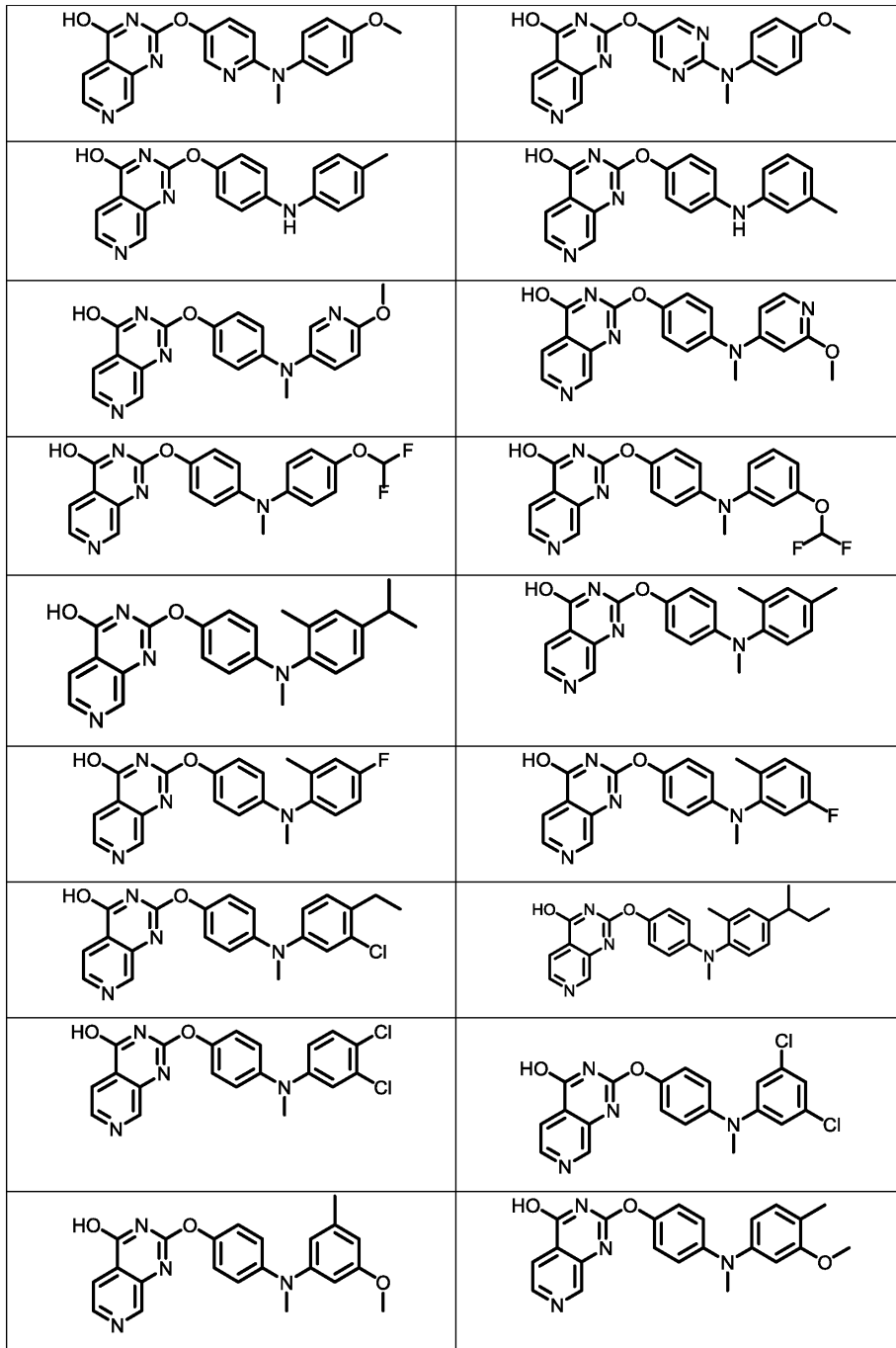
[0384] 몇몇 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 표 2에 제공된 구조를 갖는다.

[0385]

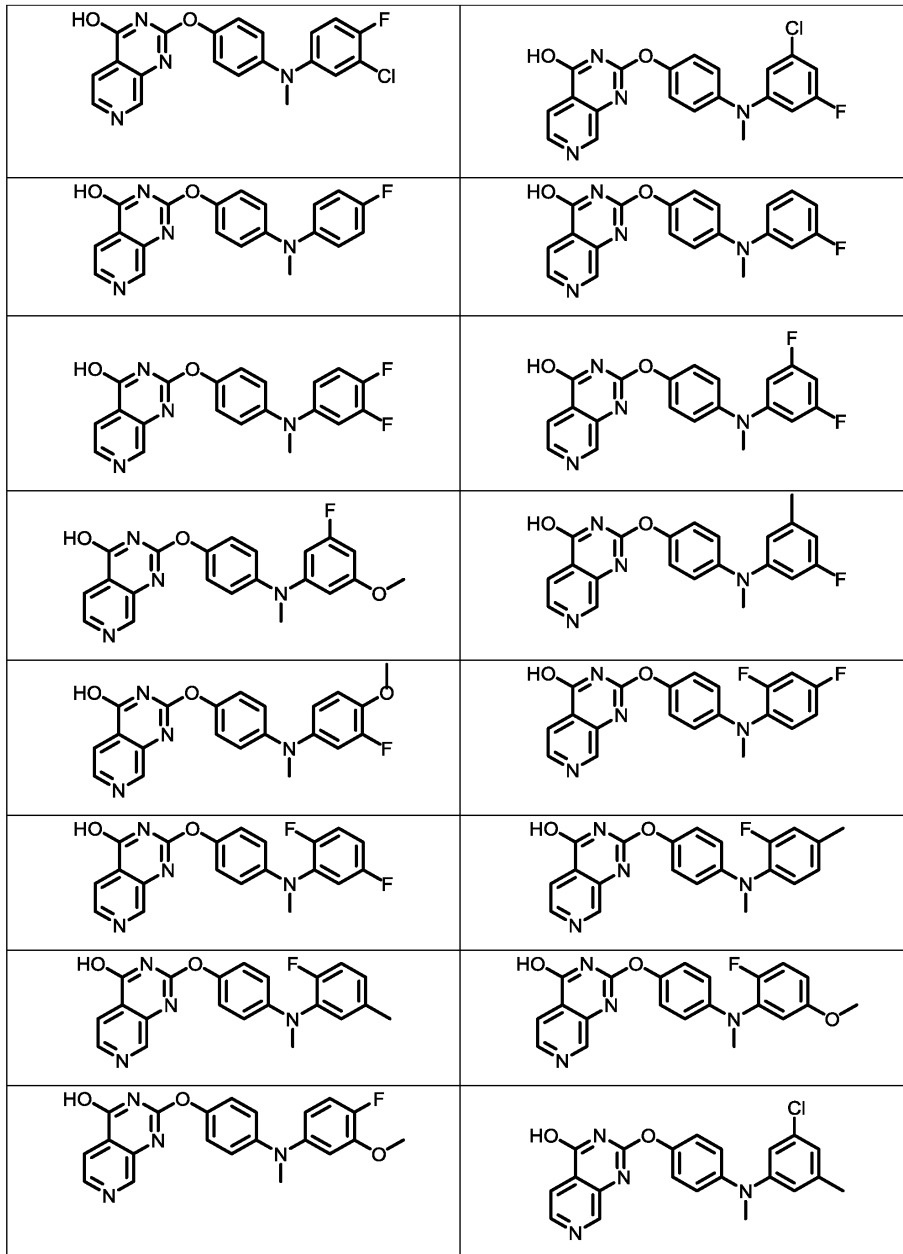
표 2



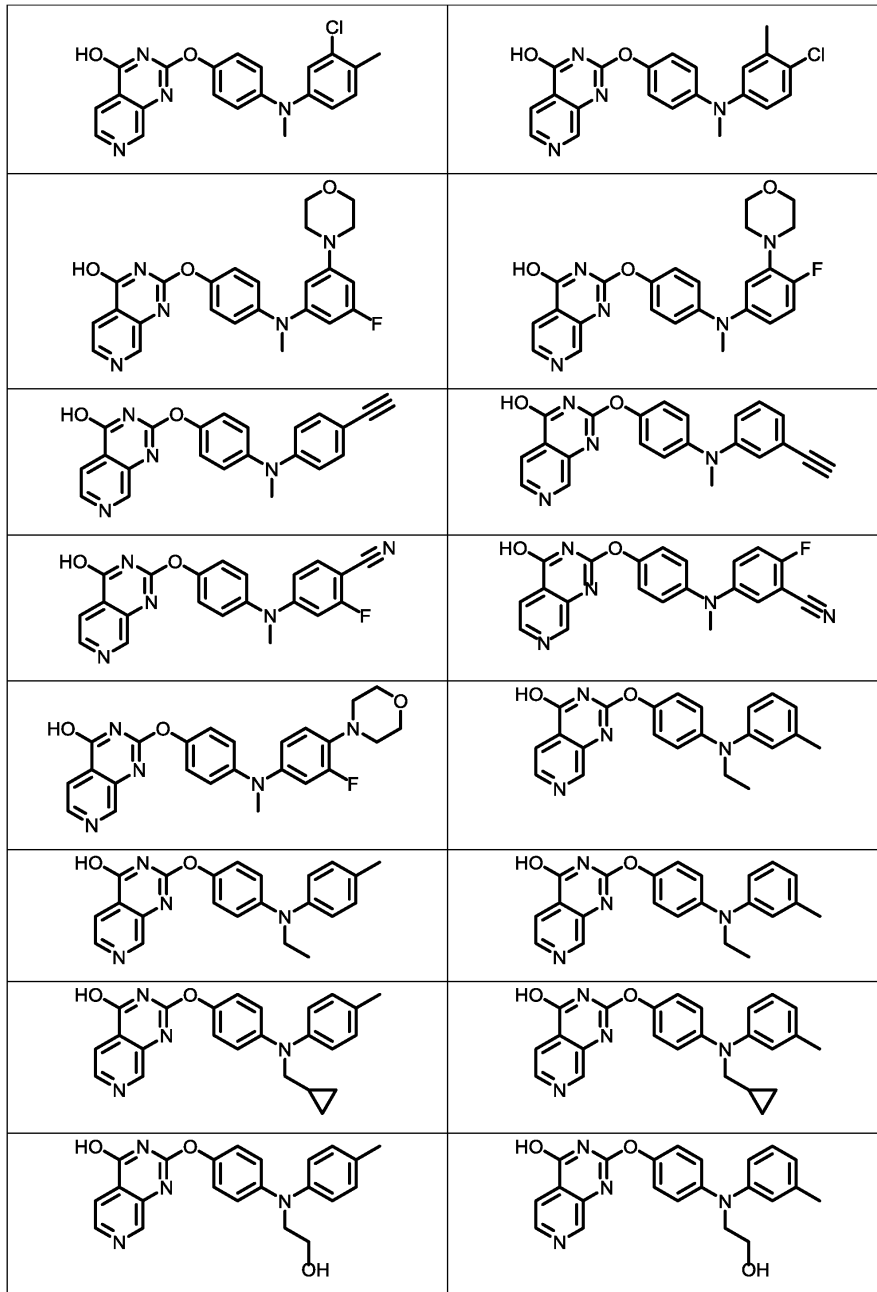
[0386]



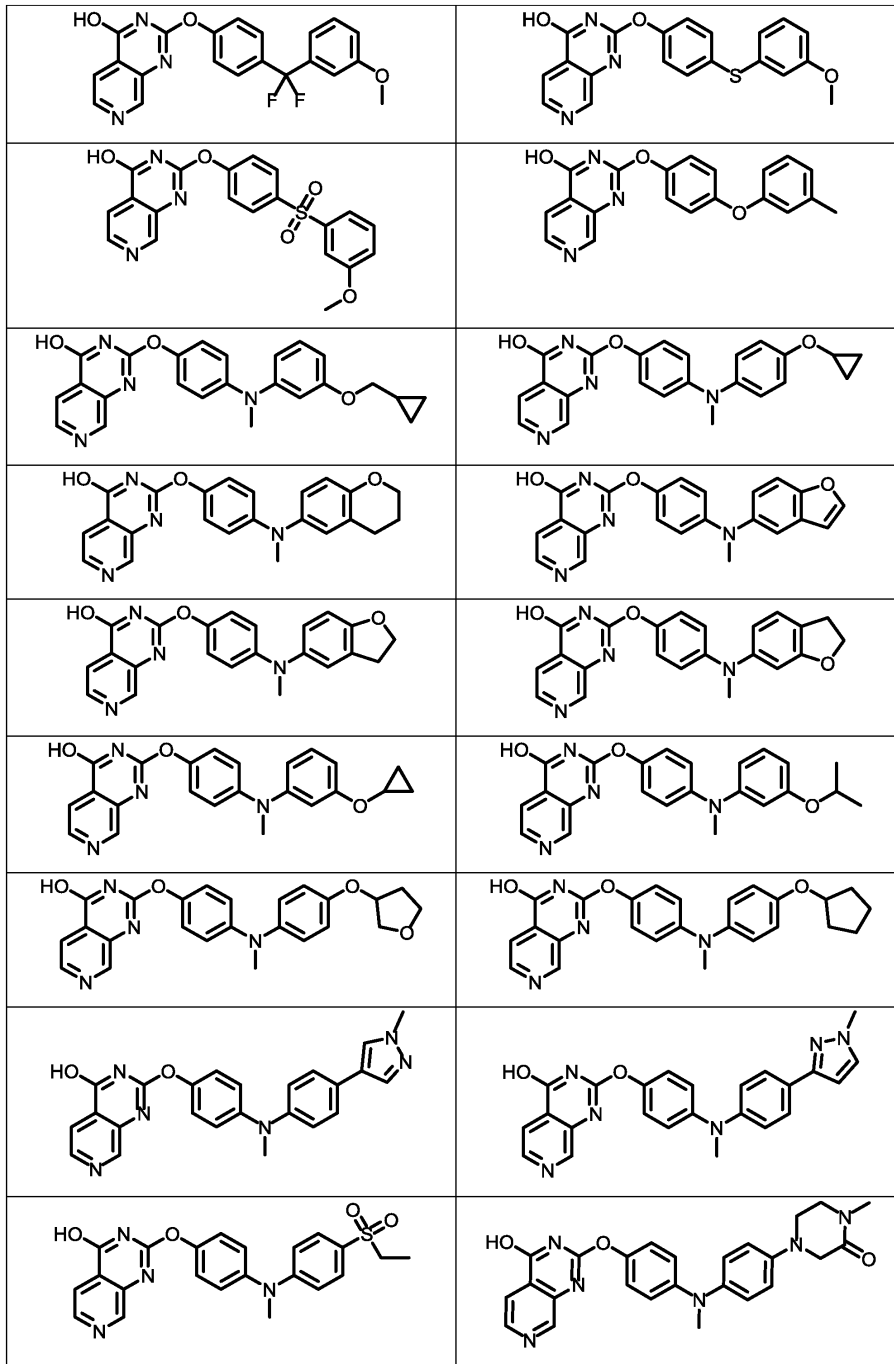
[0387]



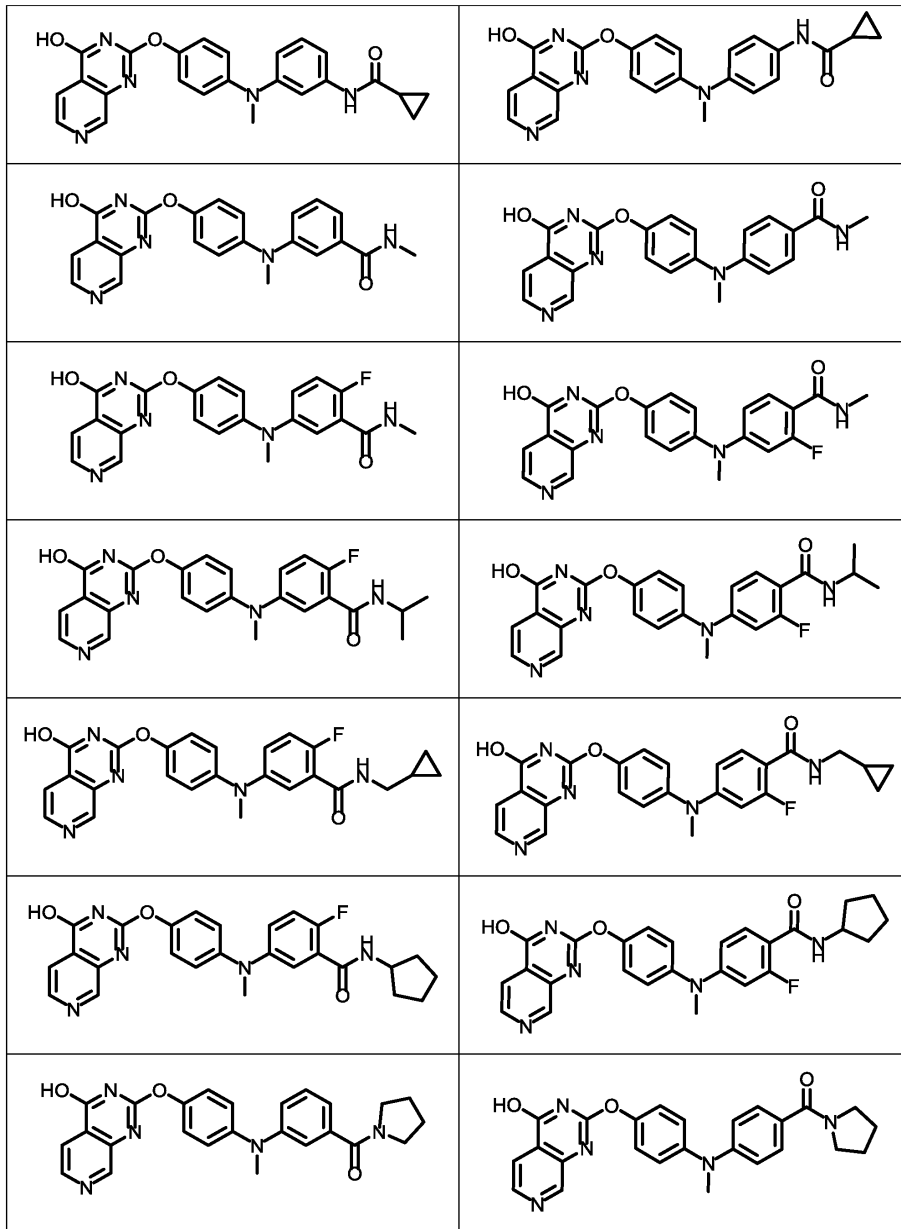
[0388]



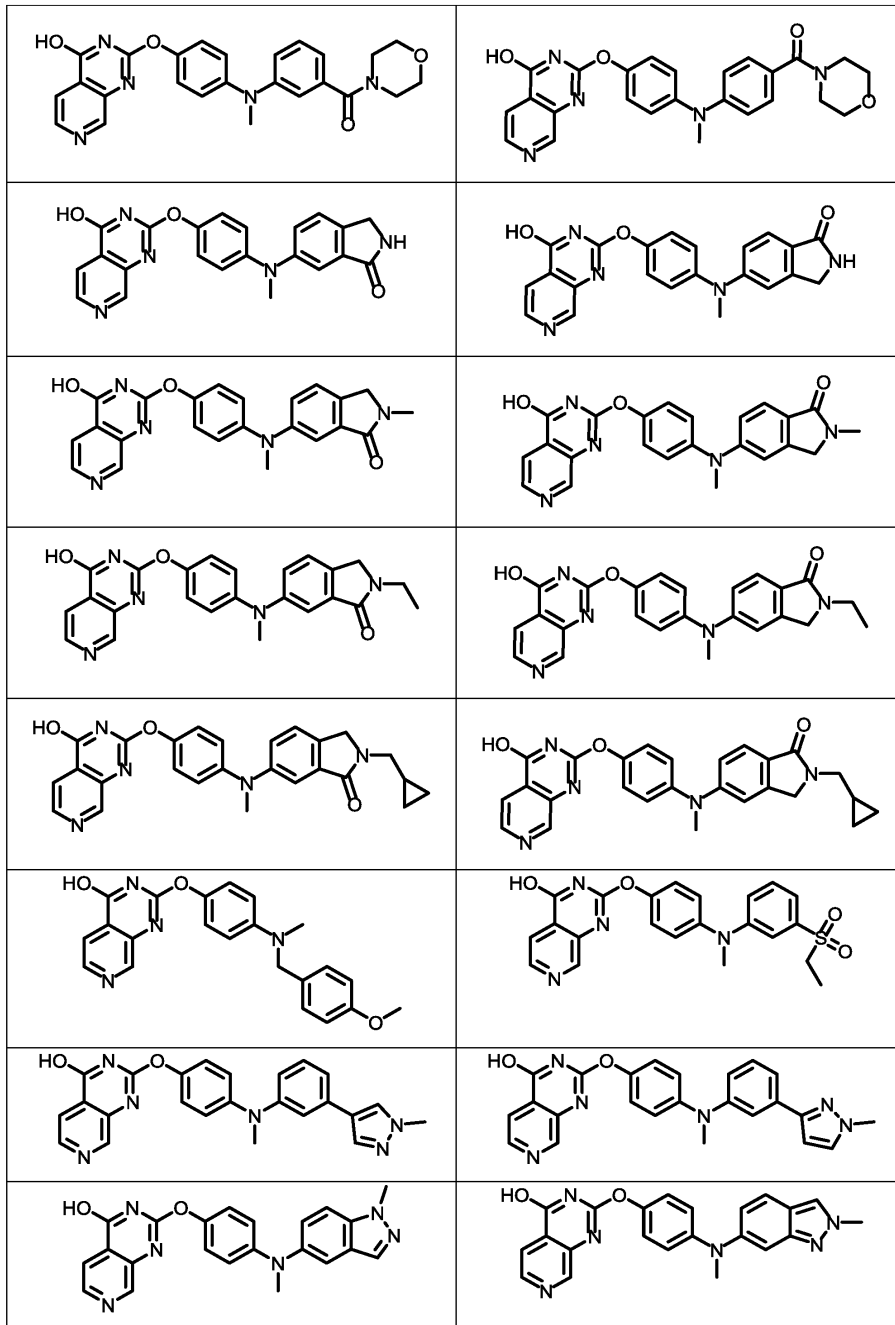
[0389]



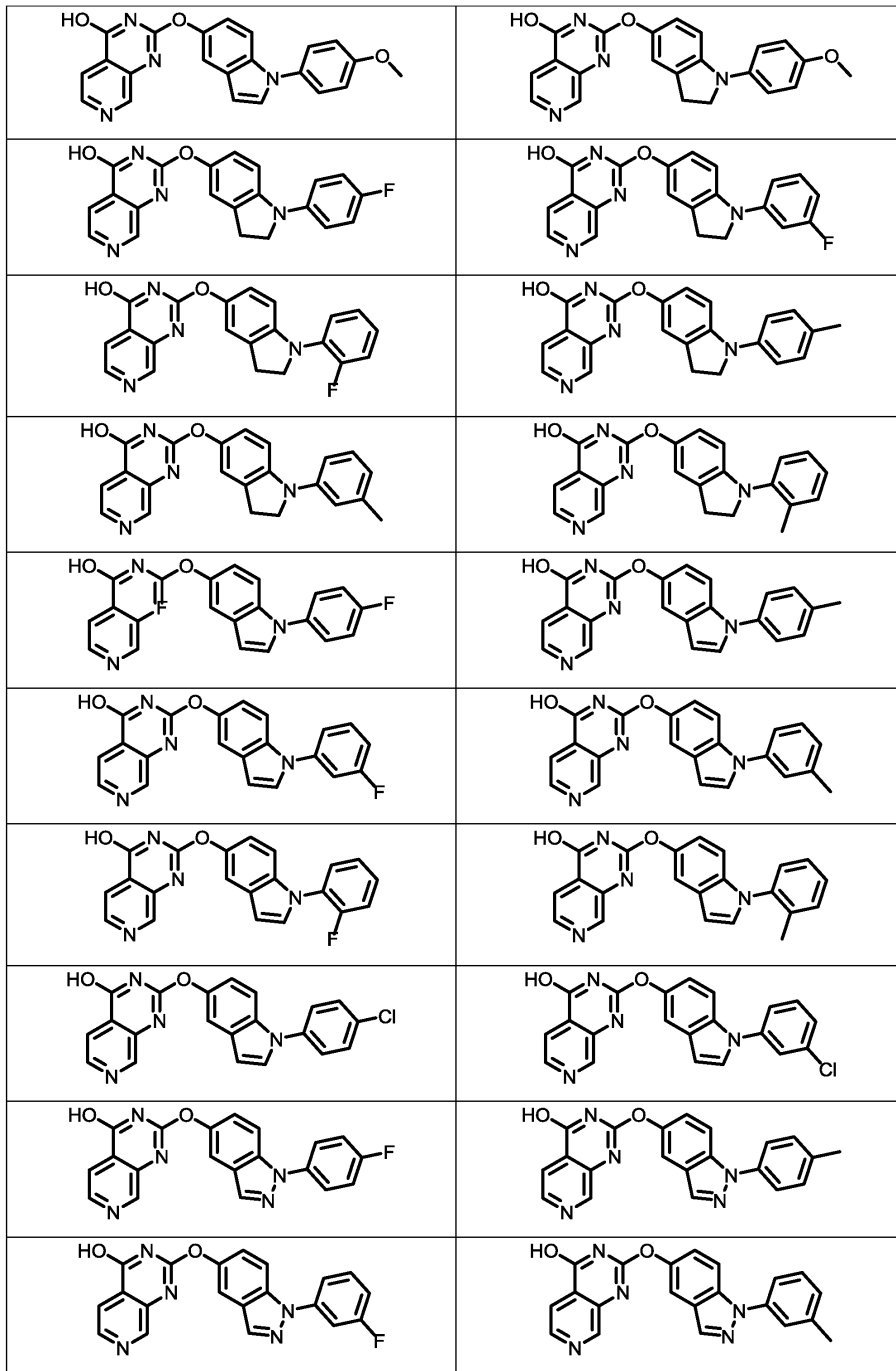
[0390]



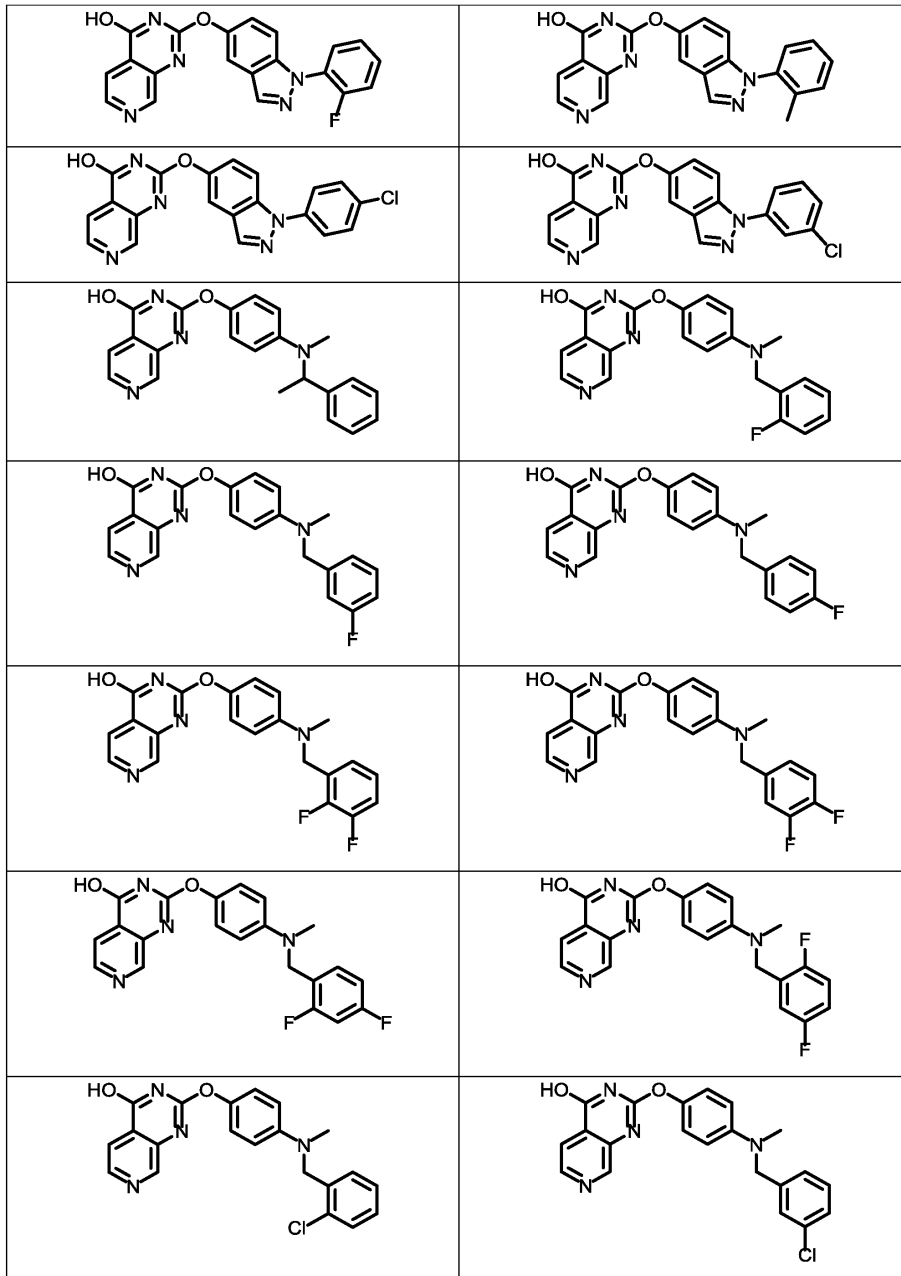
[0391]



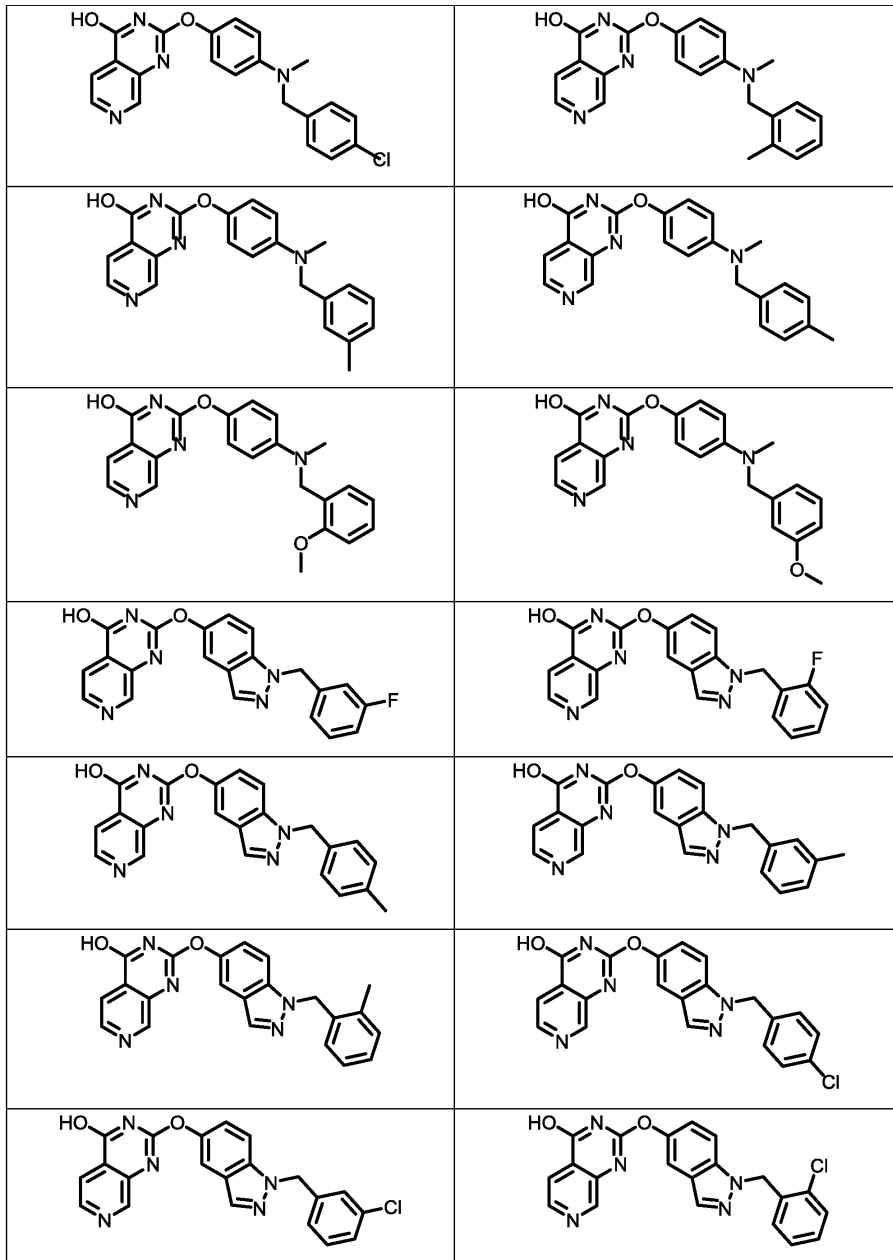
[0392]



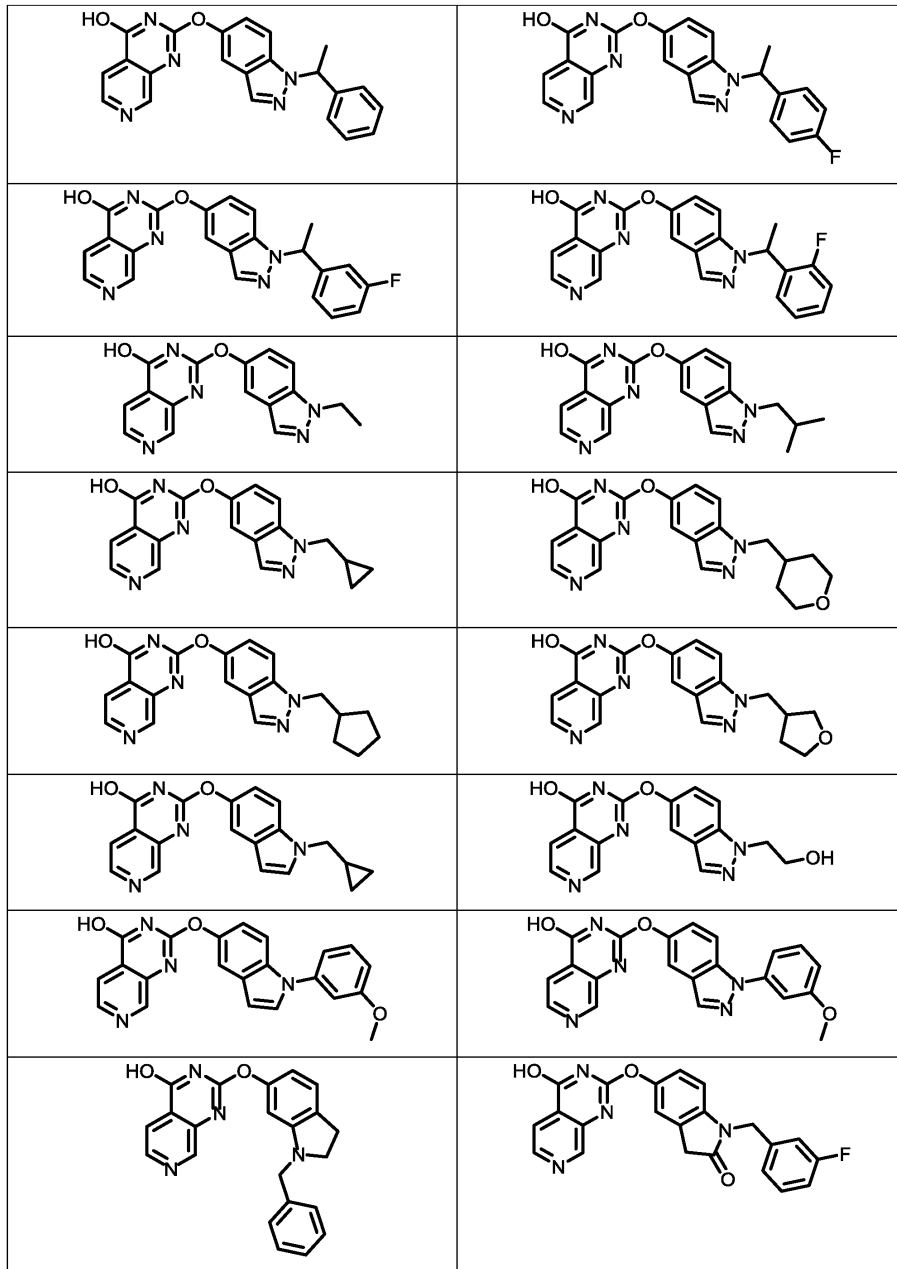
[0393]



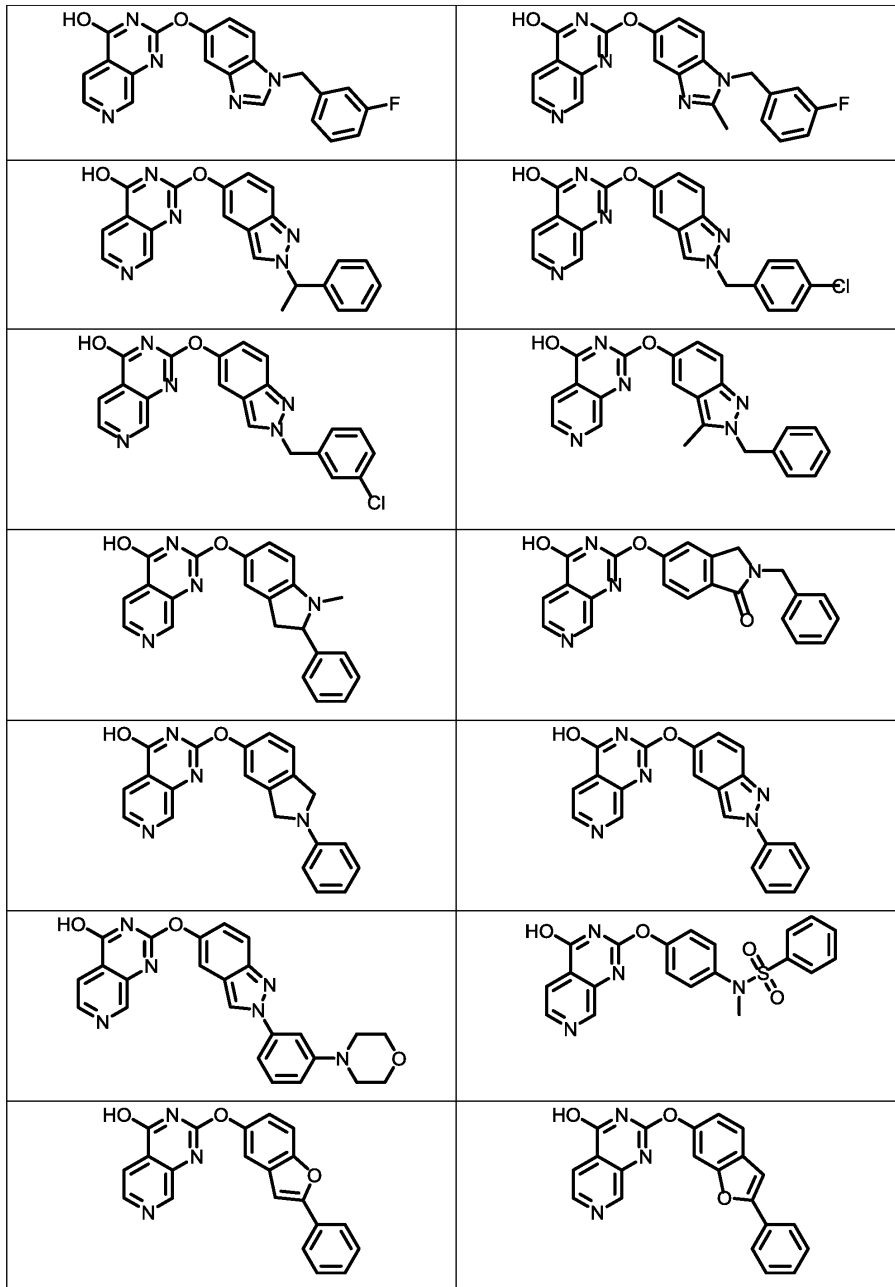
[0394]



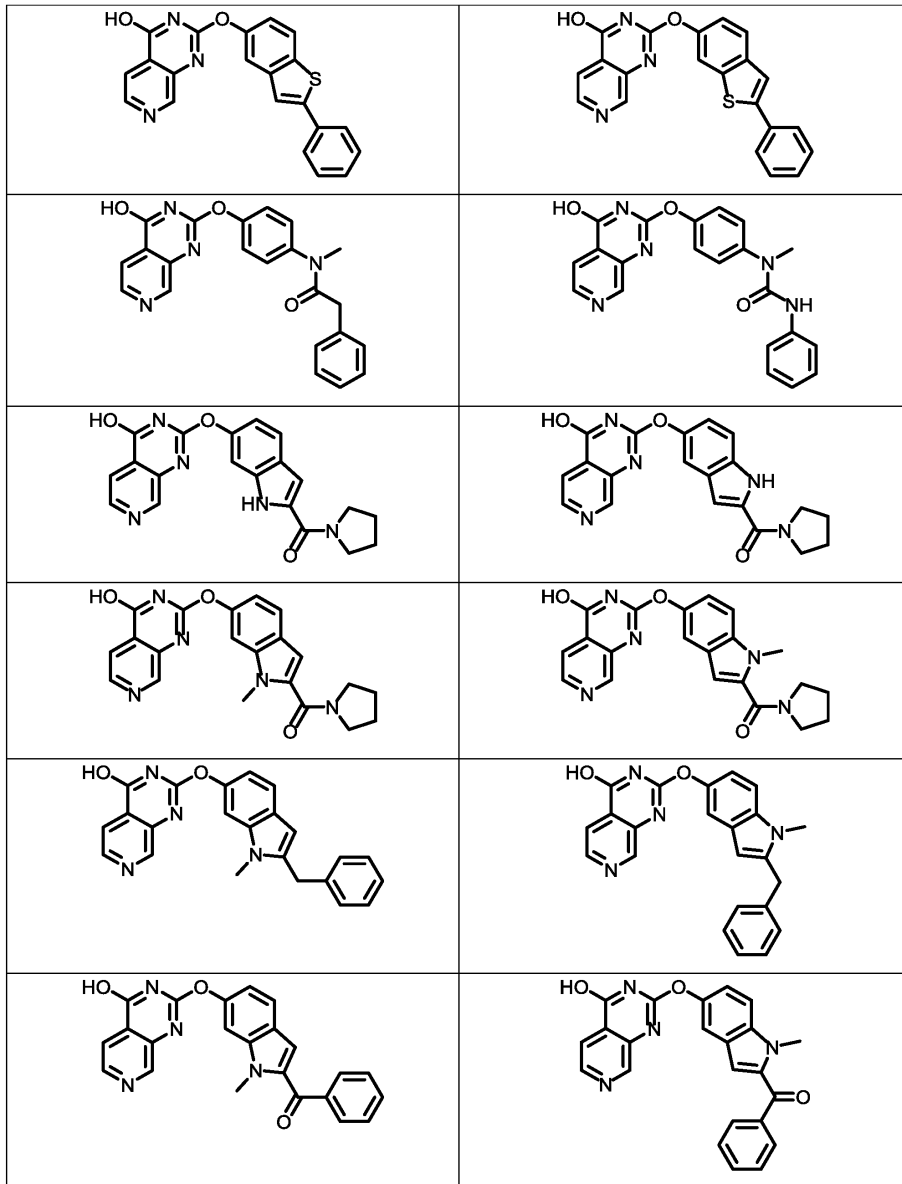
[0395]



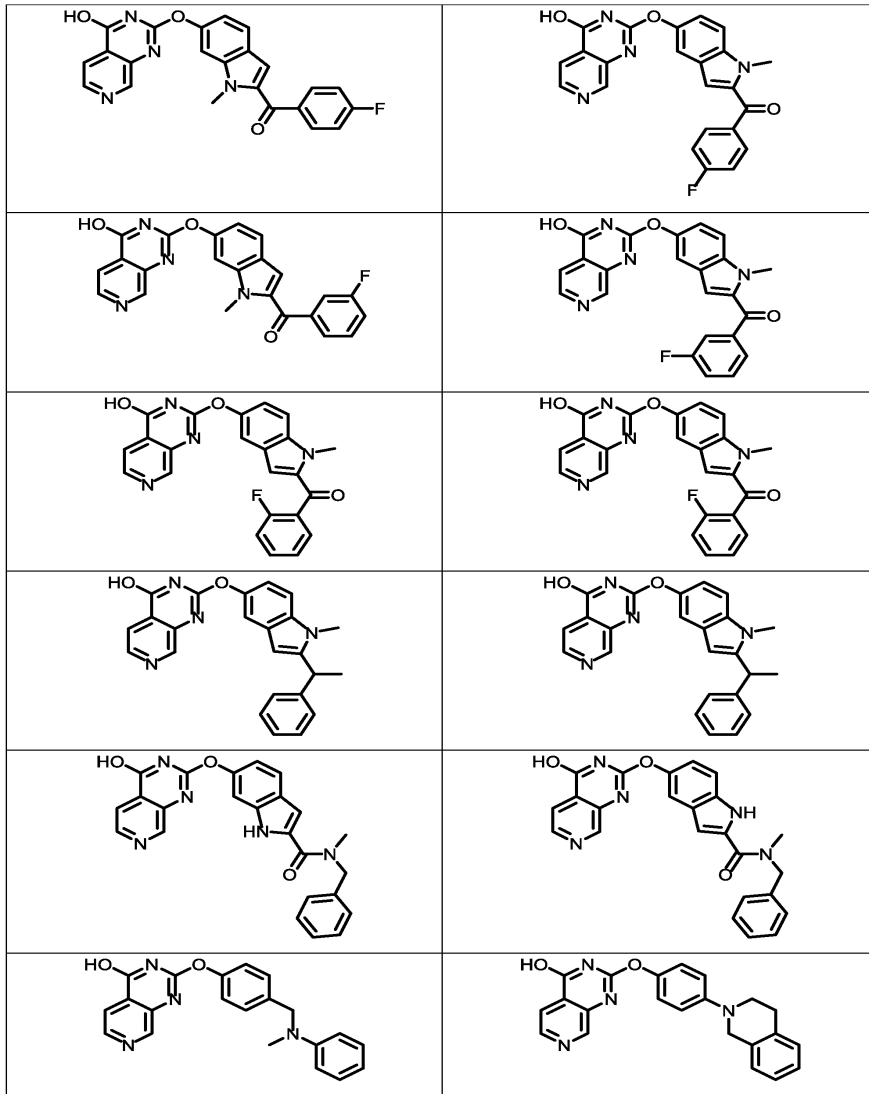
[0396]



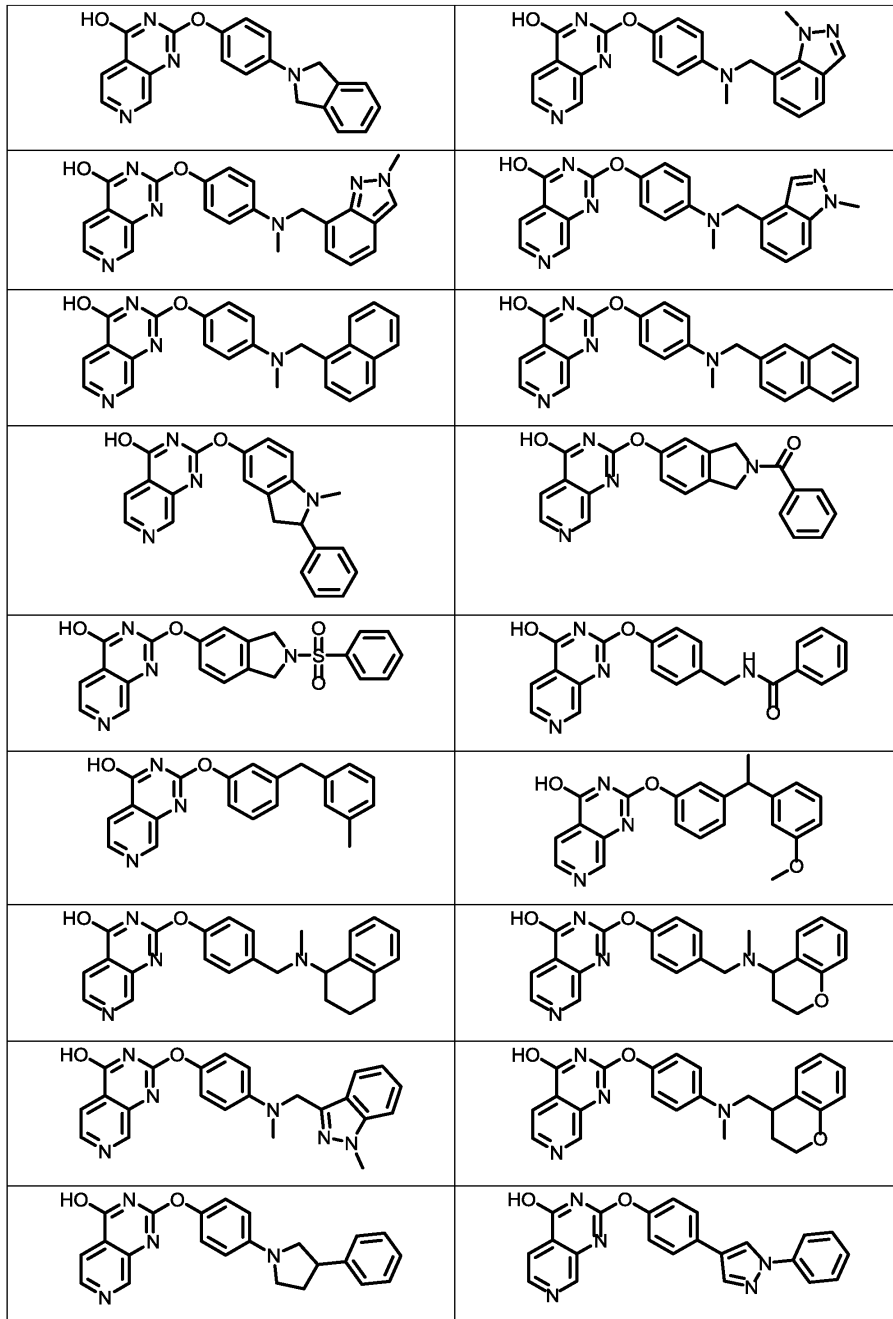
[0397]



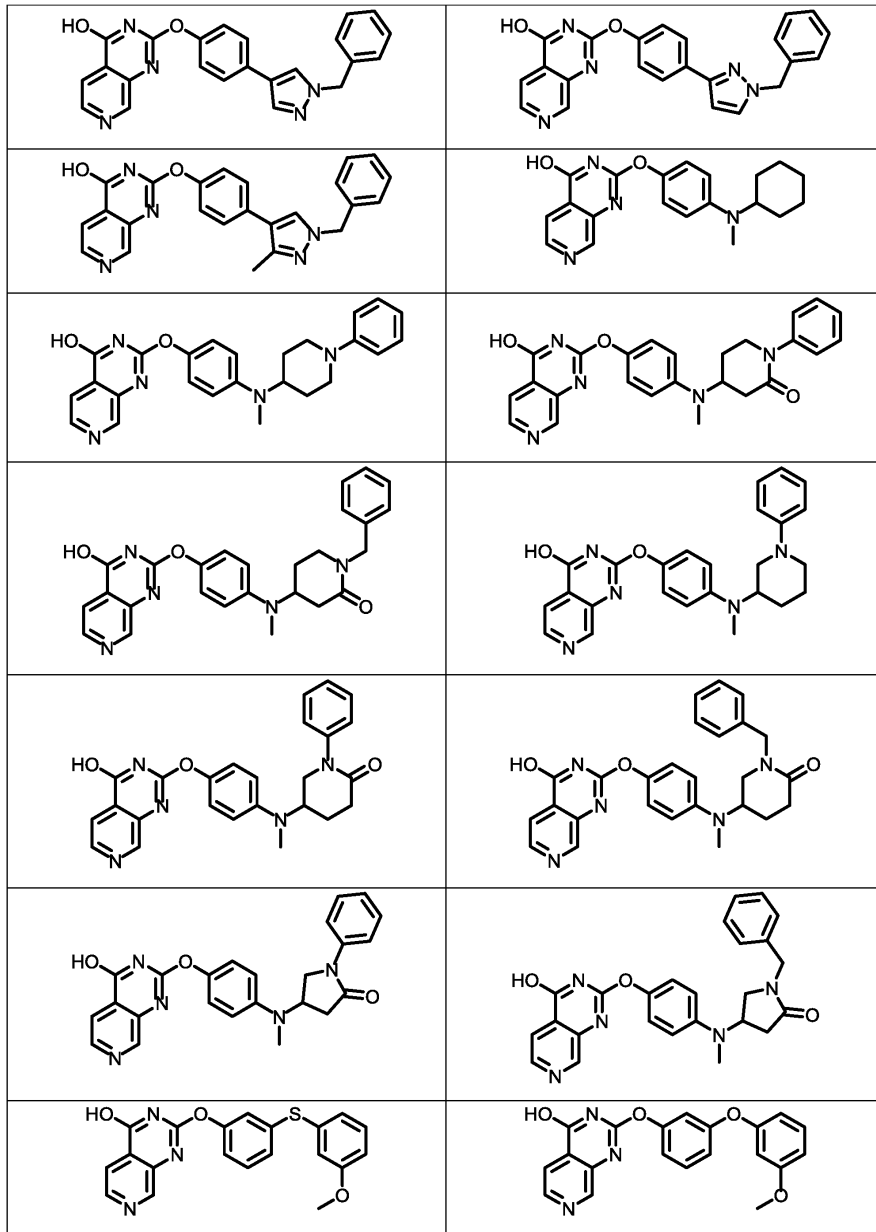
[0398]



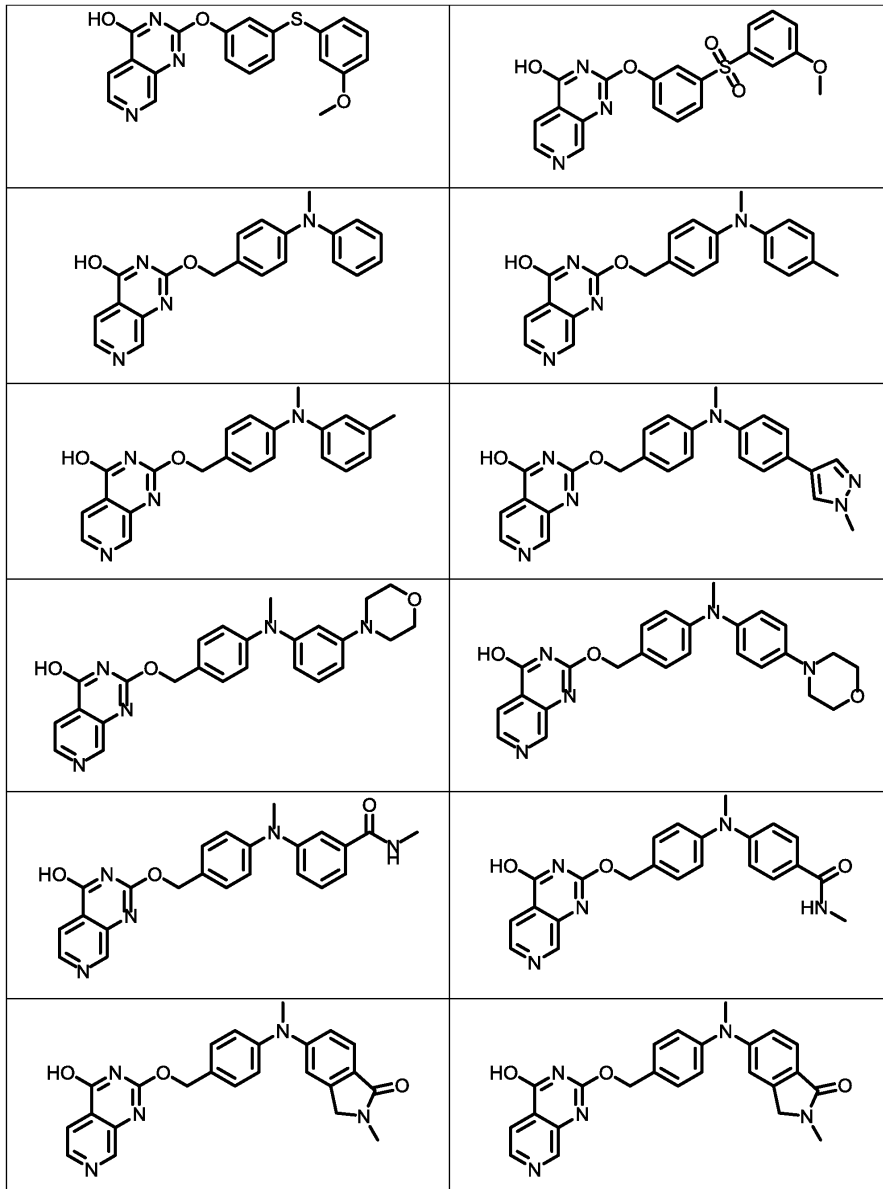
[0399]



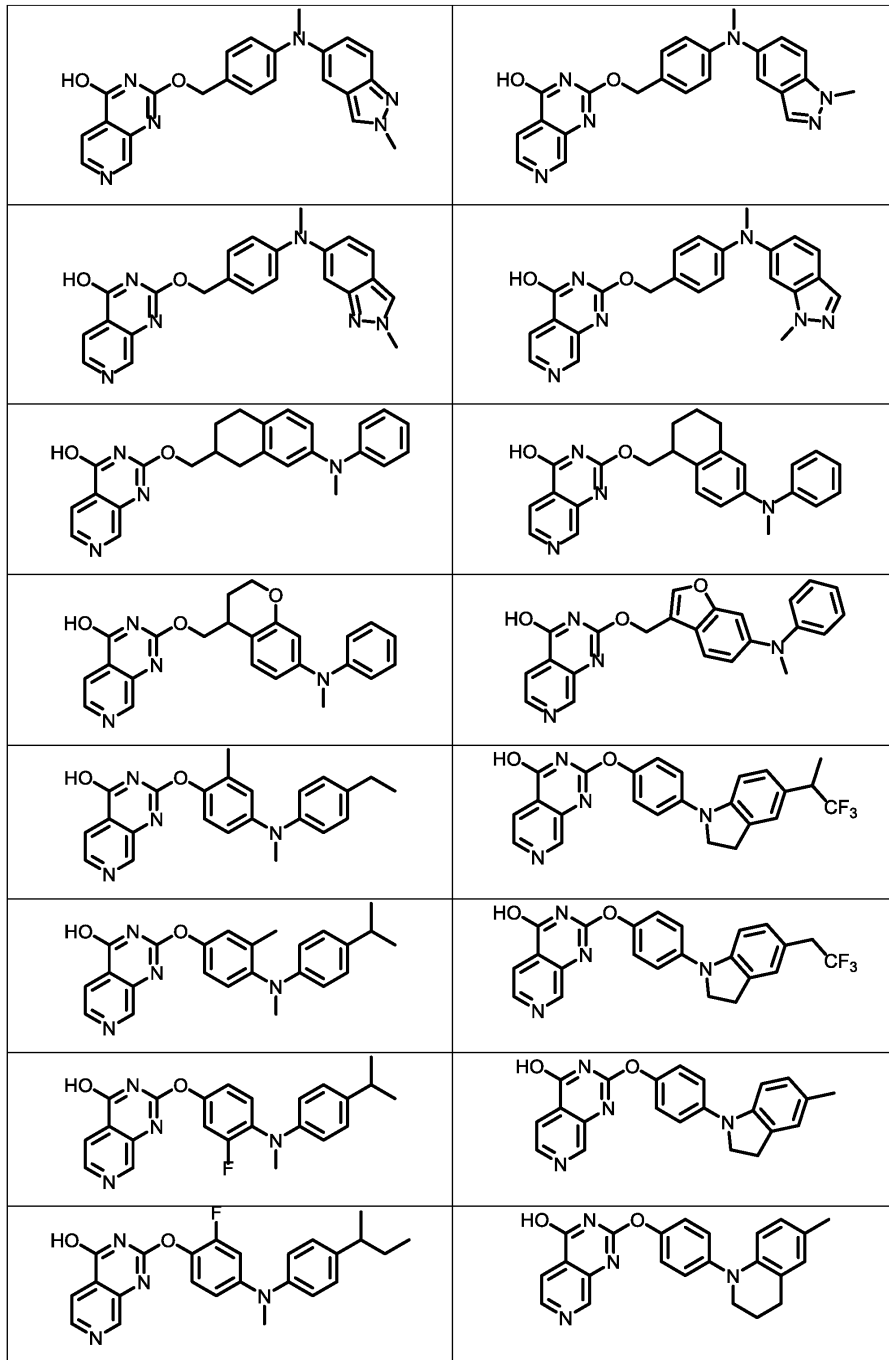
[0400]



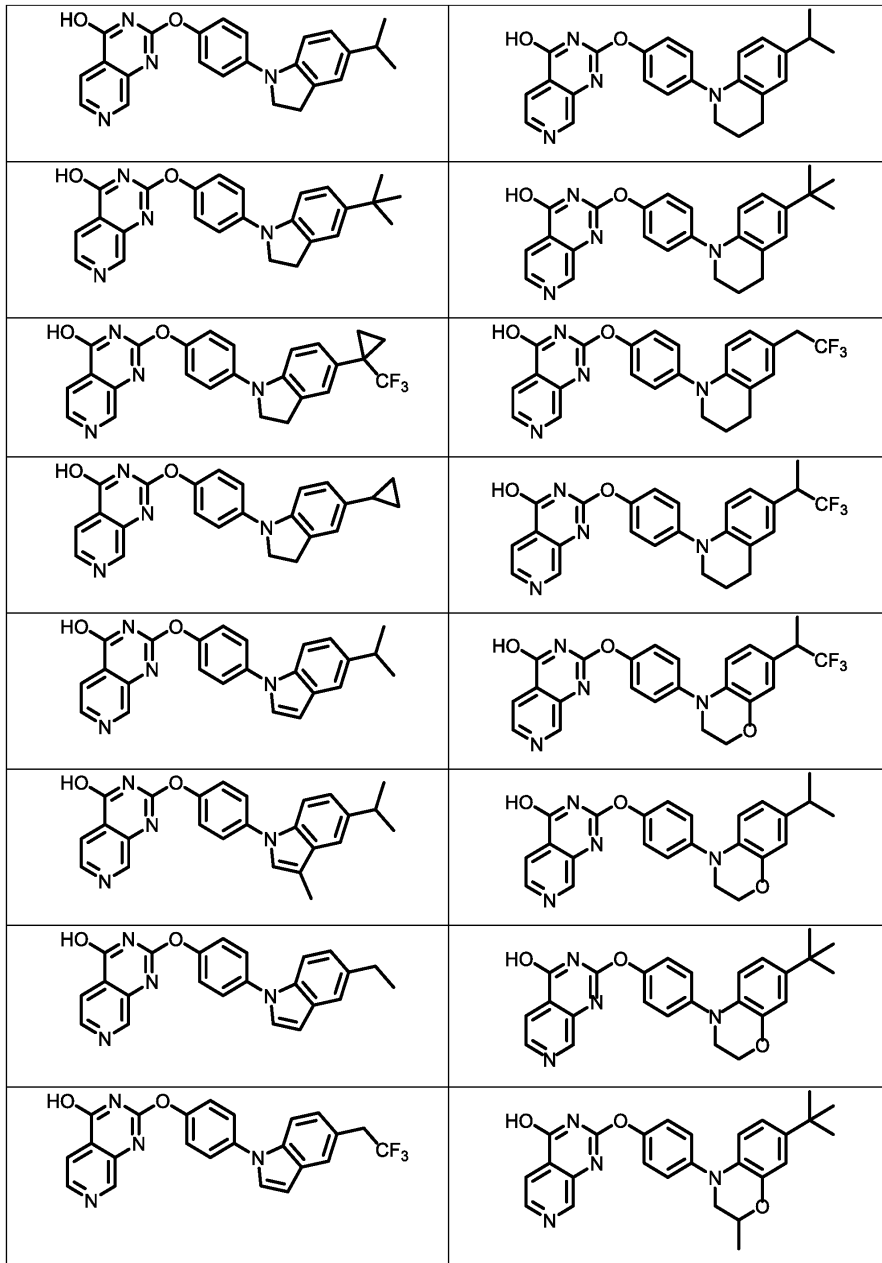
[0401]



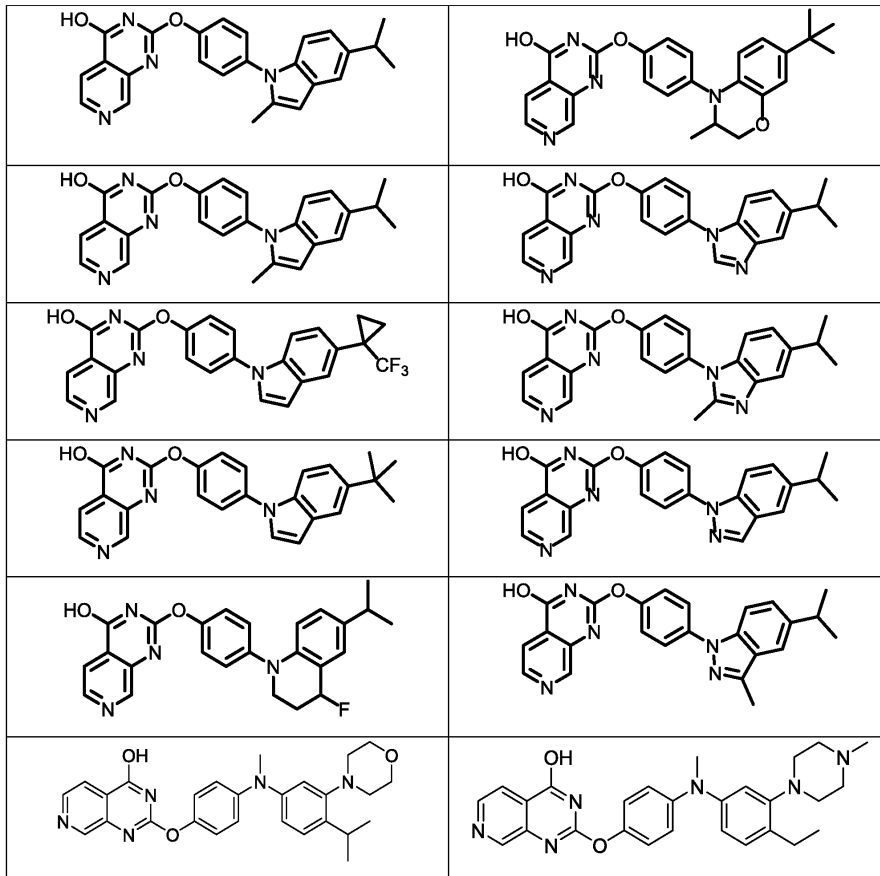
[0402]



[0403]



[0404]



[0405]

[0406]

[0407]

치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물의 제조

본원에 기재된 반응에서 사용된 화합물은 상업적으로 이용 가능한 화합물질 및/또는 화학 문헌에 기재된 화합물로부터 출발하여, 당해 분야의 숙련가에게 알려진 유기 합성 기술에 따라 제조된다. "상업적으로 이용 가능한 화합물질"은 아크로스 오가닉스(Acros Organics)(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 알드리치 케미칼(Aldrich Chemical)(미국 위스콘신주 밀워키 소재, 시그마 케미칼(Sigma Chemical) 및 플루카(Fluka) 포함), 아핀 케미칼스 엘티디(Apin Chemicals Ltd.)(영국 밀턴 파크 소재), 아보카도 리서치(Avocado Research)(영국 랭커셔 소재), BDH 인크(BDH Inc.)(캐나다 토론토 소재), 바이오네트(Bionet)(영국 콘월 소재), 쉐서비스 인크(Chemservice Inc.)(미국 펜실베이니아주 웨스트 체스터 소재), 크레센트 케미칼 코(Crescent Chemical Co.)(미국 뉴욕주 하포그 소재), 이스트만 오가닉 케미칼스(Eastman Organic Chemicals), 이스트만 코닥 컴퍼니(Eastman Kodak Company)(미국 뉴욕주 로체스터 소재), 피셔 사이언티픽 코(Fisher Scientific Co.)(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재), 피슨스 케미칼스(Fisons Chemicals)(영국 레스터셔 소재), 프론티어 사이언티픽(Frontier Scientific)(미국 유타주 로간 소재), ICN 바이오메디칼스, 인크(ICN Biomedicals, Inc.)(미국 캘리포니아주 코스타 메사 소재), 키 오가닉스(Key Organics)(영국 콘월 소재), 랑카스터 신테시스(Lancaster Synthesis)(미국 뉴햄프셔주 윈덤 소재), 메이브릿지 케미칼 코 엘티디(Maybridge Chemical Co. Ltd.)(영국 콘월 소재), 파리쉬 케미칼 코(Parish Chemical Co.)(미국 유타주 오렐 소재), 발츠 앤드 바우어, 인크(Pfaltz & Bauer, Inc.)(캐나다 워터베리 소재), 폴리오가닉스(Polyorganix)(미국 텍사스주 휴스턴 소재), 피어스 케미칼 코(Pierce Chemical Co.)(미국 일리노이주 록포드 소재), 리델 데 헨 아게(Riedel de Haen AG)(독일 하노버 소재), 스펙트럼 퀄리티 프로덕트, 인크(Spectrum Quality Product, Inc.)(미국 뉴저지주 뉴 브런즈윅 소재), TCI 아메리카(TCI America)(미국 오리건주 포틀랜드 소재), 트랜스 월드 케미칼스, 인크(Trans World Chemicals, Inc.)(미국 메릴랜드주 록빌 소재), 및 와코 케미칼스 USA, 인크(Wako Chemicals USA, Inc.)(미국 버지니아주 리치몬드 소재)를 포함하는 표준 상업적 공급원으로부터 입수된다.

[0408]

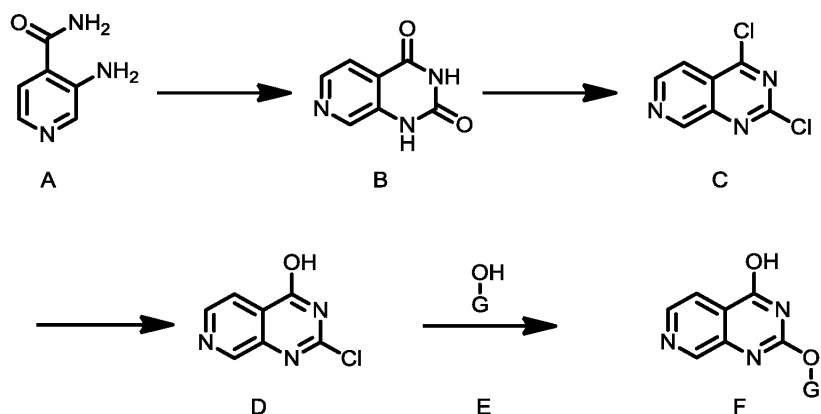
당해 분야의 숙련가에게 알려진 방법은 다양한 참조 서적 및 데이터베이스를 통해 확인된다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 설명하거나 제조를 설명하는 글에 대한 참조를 제공하는 적합한 참조 서적 및 논문은, 예를 들면, 문헌 ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York]; 문헌 [S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983]; 문헌 [H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park,

Calif. 1972]; 문헌 [T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992]; 문헌 [J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 설명하거나 제조를 설명하는 글에 대한 참조를 제공하는 추가의 적합한 참조 서적 및 논문은, 예를 들면, 문헌 [Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition(1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5]; 문헌 [Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text"(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5]; 문헌 [Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4]; 문헌 [March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J.(editor) "Modern Carbonyl Chemistry"(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1]; 문헌 [Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0]; 문헌 [Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2]; 문헌 ["Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia"(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes]; 문헌 ["Organic Reactions"(1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes]; 및 문헌 ["Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]을 포함한다.

[0409] 특수한 및 유사한 반응물은 또한 대부분의 공공 및 대학 도서관에서 입수 가능한 미국 화학 학회의 화학 초록 서비스(Cheical Abstract Service of the American Chemical Society)에 의해 작성된 공지 화학물질의 인덱스를 통해, 그리고 온라인 데이터베이스(더 상세한 정보를 위하여 워싱턴 디씨의 미국 화학 학회에 접속할 수 있음)를 통해 확인될 수 있다. 공지되어 있으나 카탈로그에서 상업적으로 입수 가능한 것이 아닌 화학물질은 맞춤형 화학 합성 회사에 의해 제조될 수 있고, 다수의 표준 화학물질 공급 회사(예를 들면, 상기 열거된 것)는 맞춤형 합성 서비스를 제공한다. 본원에 기재된 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물의 약제학적 염의 제조 및 선택을 위한 참조는 문헌 [P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002]이다.

[0410] 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물은 반응식 1에 하기 기재된 일반적인 합성 경로에 의해 제조된다.

[0411] 반응식 1



[0412]

[0413] 반응식 1와 관련하여, 화합물 A는 우레아와의 축합에 의해 화합물 B로 전환된다. 아자퀴나졸린디온 화합물 B는 적절한 염소화제, 예를 들면, POCl₃을 사용하여 화합물 C로 전환된다. 화합물 C는 다양한 염기성 조건하에 선택적으로 가수분해되어, 예를 들면, NaOH 용액 중의 가수분해에 의해 화합물 D를 형성한다. 화합물 D의 클로라이드의 친핵성 치환은 알코올, 예를 들면, G-OH와 다양한 염기성 조건하에 수행되어 화합물 F를 형성한다. 예를 들면, 화합물 D는 알코올 E의 나트륨 염으로 처리될 수 있다. 추가로, 화합물 D는 CuI 및 CsCO₃의 존재하에 적절한 용매 중에서 알코올 또는 페놀 G-OH과 함께 가열되어 화합물 F를 형성할 수 있다.

[0414] 각각의 상기 반응 과정 또는 반응식에서, 다양한 치환체는 본원에서 달리 교시된 다양한 치환체 중에서 선택될

수 있다.

[0415] **약제학적 조성물**

[0416] 특정한 실시형태에서, 화학식 I 내지 XI로 기재된 바와 같은 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물은 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시형태에서, 화학식 I 내지 XI로 기재된 바와 같은 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물은, 예를 들면, 본원에 그 전문이 참조로서 인용되는 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))]에 기재된 바와 같은 선택된 투여 경로 및 표준적인 약제학적 실시를 기초로 선택된 약제학적으로 적합한 또는 허용되는 담체(또한 본원에서 약제학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 부형제, 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용되는) 담체로도 지칭됨)와 조합된다.

[0417] 따라서, 적어도 하나 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물, 또는 이의 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 또는 N-산화물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물이 본원에서 제공된다. 담체(들)(또는 부형제(들))는 담체가 조성물의 다른 성분과 혼화성이고 조성물의 수용자(즉, 대상체)에게 해롭지 않은 경우, 허용되거나 적합하다.

[0418] 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 하나의 실시형태는 약제학적으로 허용되는 담체 및 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0419] 특정한 실시형태에서, 화학식 I 내지 XI로 기재된 바와 같은 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물은 실질적으로 순수하고, 이는, 예를 들면, 합성 방법의 하나 이상의 단계에서 생성되는 오염 중간체 또는 부산물과 같은 다른 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다.

[0420] 적합한 경구 제형은, 예를 들면, 정제, 환제, 사세제, 또는 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로스 또는 소화관에서 용이하게 용해되는 또 다른 적합한 물질의 캡슐을 포함한다. 예를 들면, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 탈컴, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함하는 적합한 비독성 고체 담체가 사용될 수 있다(예를 들면, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*(Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA(2005))] 참조).

[0421] 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 치환된 피리도[3,4-d]피리미딘-4-온 유도체 화합물을 포함하는 조성물의 용량은 환자(예를 들면, 인간) 상태, 즉 질환의 단계, 일반 건강 상태, 연령, 및 의료 분야의 숙련가가 용량을 결정하는데 사용할 것인 다른 인자에 따라 상이할 수 있다.

[0422] 약제학적 조성물은 의료 분야의 숙련가에 의해 결정되는 바와 같이 치료되는(또는 예방되는) 질환에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 적절한 용량 및 투여의 적합한 기간 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태, 및 투여 방법과 같은 이러한 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 계획은 조성물(들)을 치료학적 및/또는 예방학적 이득(예를 들면, 향상된 임상 결과, 예를 들면, 더 빈번한 완전한 또는 부분적인 차도, 또는 더 긴 무질병 기간 및/또는 전체 생존율, 또는 증상 중증도의 경감)을 제공하는데 충분한 양으로 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 시험을 사용하여 측정할 수 있다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중, 또는 혈액 용적에 따라 좌우될 것이다.

- [0423] 경구 용량은 전형적으로 1일당 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 1 내지 4회, 또는 그 이상의 범위일 수 있다.
- [0424] **히스톤 데메틸라제**
- [0425] 염색질은 염색체를 만드는 DNA와 단백질의 복합체이다. 히스톤은 염색질의 주요 단백질 구성원으로서 DNA가 그 둘레에 감기는 스폴로서 작용한다. 염색질 구조의 변화는 히스톤 단백질의 공유적 변형 및 비히스톤 결합 단백질에 의해 영향을 받는다. 다양한 부위에서 히스톤을 변형할 수 있는 몇몇 부류의 효소가 알려져 있다.
- [0426] 단백질은 리신의 아미노 기 및 아르기닌의 구아니디노 기에 대한 메틸화, 또는 아스파르테이트, 글루타메이트, 또는 단백질의 C-말단에 카복시메틸화에 의해 번역후 변형될 수 있다. 번역후 단백질 메틸화는 RNA 가공, 수용체 매개된 신호전달, 및 세포 분화와 같은 다양한 세포 과정과 관련이 있었다. 번역후 단백질 메틸화는 히스톤에서 발생하는 것으로 널리 알려져 있고, 이러한 반응은 S-아데니오실 메티오닌(SAM)으로부터 히스톤으로 메틸기를 이동시키는 히스톤 메틸트랜스페라제에 의해 촉매되는 것으로 알려져 있다. 히스톤 메틸화는 이질염색질 형성, X-염색체 불활성화, 및 전사 조절을 포함한 다양한 범위의 생물학적 과정에 참여하는 것으로 알려져 있다 (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176).
- [0427] 일반적으로 전사 활성화와 연관이 있는 전사 아세틸화와 달리, 히스톤 메틸화가 전사 활성화 또는 저해를 야기하는지 여부는 메틸화의 특정 부위 및 메틸화의 정도(예를 들면, 특정한 히스톤 리신 잔기가 모노-, 디-, 또는 트리-메틸화되는지 여부)에 따라 좌우된다. 그러나, 일반적으로, H3K9, H3K27 및 H4K20에 대한 메틸화는 유전자 사일런싱에 연결되지만, H3K4, H3K36, 및 H3K79에 대한 메틸화는 일반적으로 활성 유전자 발현과 관련이 있다. 추가로, H3K4의 트리- 및 디-메틸화는 일반적으로 활성 전사된 유전자의 전사 출발 부위를 나타내는 반면, H3K4의 모노-메틸화는 인핸서 서열과 관련이 있다.
- [0428] 본원에서 지칭되는 바와 같은 "데메틸라제" 또는 "단백질 데메틸라제"는 적어도 하나의 메틸기를 아미노 산 측쇄로부터 제거하는 효소를 의미한다. 몇몇 데메틸라제는 히스톤에 대하여 작용하고, 예를 들면, 히스톤 H3 또는 H4 데메틸라제로서 작용한다. 예를 들면, H3 데메틸라제는 H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 및/또는 H3K79 중 하나 이상을 탈메틸화할 수 있다. 대안적으로, H4 데메틸라제는 히스톤 H4K20을 탈메틸화할 수 있다. 데메틸라제는 모노-, 디- 및/또는 트리-메틸화된 기질을 탈메틸화할 수 있는 것으로 알려져 있다. 추가로, 히스톤 데메틸라제는 메틸화된 코어 히스톤 기질, 모노뉴클레오솜 기질, 디뉴클레오솜 기질 및/또는 올리고뉴클레오솜 기질, 펩타이드 기질 및/또는 염색질(예를 들면, 세포 기반 분석에서)에서 작용할 수 있다.
- [0429] 처음 발견된 리신 데메틸라제는 리신 특이적 데메틸라제 1(LSD1/KDM1)이었고, 이는 보조인자로서 플라빈을 사용하여 모노- 및 디-메틸화된 H3K4 또는 H3K9 둘 다를 탈메틸화한다. Jumonji C(JmjC) 도메인 함유 히스톤 데메틸라제의 두번째 부류가 예상되었고, H3K36 데메틸라제가 포름알데히드 방출 분석을 사용하여 발견되었을 때 확인되었으며, 이는 JmjC 도메인 함유 히스톤 데메틸라제 1(JHDM1/KDM2A)로 명명되었다.
- [0430] 더 많은 JmjC 도메인 함유 단백질이 후속적으로 확인되었고, 이들은 계통발생적으로 7개의 서브패밀리로 분류할 수 있다: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY, 및 JmjC 도메인 단독.
- [0431] *JMJD2* 패밀리
- [0432] 단백질의 JMJD2 패밀리는 트리- 및 디-메틸화된 H3-K9를 탈메틸화시키는 것으로 알려진 히스톤-데메틸라제의 패밀리이고, 처음으로 확인된 히스톤 트리-메틸 데메틸라제이었다. 특히, JMJD2 패밀리 멤버의 이소성 발현은 트리- 및 디-메틸화된 H3-K9의 수준을 극적으로 감소시키지만, 모노-메틸화된 H3-K9의 수준은 증가시키는 것으로 확인되었고, 이는 이중염색질 단백질 1(HP1)을 비편재화하고 생체내 이중염색질의 전체 수준을 감소시켰다. jumonji 단백질의 JMJD2 서브패밀리의 멤버는 JMJD2C 및 이의 동족체 JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D 및 JMJD2E를 포함한다. Jumonji 단백질의 JMJD2 서브패밀리에서 확인된 일반적인 구조적 특징은 JmjN, JmjC, PHD 및 Tdr 서열을 포함한다.
- [0433] GASC1 및 KDM4C로도 알려진 JMJD2C는 트리-메틸화된 H3K9 및 H3K36을 탈메틸화시키는 것으로 알려져 있다. JMJD2C에 의한 히스톤 탈메틸화는 철 및 α-케토글루타레이트에 의존적인 하이드록실화 반응을 통해 발생하고, 여기서 JMJD2C에 의한 α-케토글루타레이트의 산화적 탈카복실화는 이산화탄소, 석시네이트, 및 페릴을 생성하고, 페릴은 후속적으로 리신 H3K9의 메틸기를 하이드록실화시키고, 이는 포름알데히드를 방출한다. JMJD2C는 핵 수용체 PPAR γ 에 의해 지방생성의 조절을 조절하는 것으로 알려져 있고, 배아 줄기 세포에서 자기 재생의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.

- [0434] *JARID* 패밀리
- [0435] 본원에서 사용되는 바와 같이, "JARID 단백질"은 JARID1 서브패밀리(예를 들면, JARID1A, JARID1B, JARID1C 및 JARID1D 단백질) 및 JARID2 서브패밀리의 단백질 뿐만 아니라 동족체를 포함한다. JARID 단백질의 추가의 설명 및 목록은 문헌 [Klose et al.(2006) Nature Reviews/Genetics 7:715-727]에서 확인할 수 있다. JARID1 패밀리는 몇몇 보존된 도메인을 함유한다: JmjN, ARID, JmjC, PHD 및 C5HC2 징 핑거(zing finger).
- [0436] KDM5A 또는 RBP2로도 지칭되는 JARID1A는 초기에 망막아종(Rb) 단백질의 결합 파트너로서 발견되었다. 그 후, JARID1A는 트리- 및 디-메틸화된 H3K4의 데메틸라제로 기능하는 것이 확인되었고, 세포 성장을 촉진하면서 노화 및 분화를 억제하는 것으로 확인되었다. 예를 들면, 마우스 세포로부터 JARID1A의 폐기는 세포 성장을 억제하고, 노화 및 분화를 유도하며, 시험관내 배아 줄기 세포의 다능성의 손실을 유발한다. JARID1A는 위암에서 과발현되는 것으로 확인되었고, JARID1A의 손실은 마우스 암 모델에서 종양 형성을 감소시키는 것으로 확인되었다. 추가로, 연구는 망막아종 결합 단백질 2(RBP2) 히스톤 데메틸라제의 손실이 *Rb1* 또는 *Men1* 결핍 마우스에서 종양 형성을 억제하는 것을 입증하였고(Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, August 16, 2011, 108(33),13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108), RBP2-억제성 약물이 항암 활성을 가질 것이라는 결론을 야기하였다.
- [0437] KDM5B 및 PLU1로도 지칭되는 JARID1B는 원래 HER2 티로신 키나제에 의해 조절된 유전자를 발견하는 실험에서 발견되었다. 고환을 제외하고, JARID1B의 제한이 정상 성인 조직에서 발견되었음에도 불구하고, JARID1B는 유방암 세포주에서 발현되는 것으로 일관되게 발견되었다. 추가로, 침윤성 관암종의 90%는 JARID1B를 발현하는 것으로 확인되었다. 추가로, JARID1B는 전립선암에서 상향조절되고 양성 전립선에서 더욱 제한된 발현을 갖는 것으로 확인되었고, 또한 방광암 및 폐암(SCLC 및 NSCLC 둘 다)에서 상향조절되는 것으로 확인되었다. JARID1B는 또한 BRCA1, CAV1 및 14-3-3 σ 와 같은 종양 억제 유전자를 저해하는 것으로 확인되었고, JARID1B의 녹다운은 이들 유전자에서 트리-메틸화된 H3K4의 수준을 증가시키는 것으로 확인되었다.
- [0438] 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤 데메틸라제 효소를 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법이다.
- [0439] 추가의 실시형태는 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법으로서, 히스톤-데메틸라제 효소가 jumonji 도메인을 포함하는 방법이다. 추가의 실시형태는 히스톤-데메틸라제 효소를 억제하는 방법으로서, 히스톤-데메틸라제 효소가 JMJD2C인 방법이다.
- [0440] **치료 방법**
- [0441] 일반적으로 또는 하나 이상의 특이적 표적 유전자에 관하여 세포 또는 대상체에서 탈메틸화를 조절하는 방법이 본원에 기재된다. 탈메틸화를 조절하여 분화; 증식; 아포토시스; 종양 형성, 백혈병 유발 또는 다른 발암성 변형 사건; 탈모; 또는 성분화를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 세포 기능을 조절할 수 있다. 예를 들면, 특정한 실시형태에서, 본 발명은 jumonji 도메인을 포함하는 데메틸라제(예를 들면, 히스톤 데메틸라제, 예를

들면, JMJD2C 단백질)의 활성을 조절함으로써, 질환의 치료가 필요한 대상체에서 히스톤 메틸화 및/또는 탈메틸화에 의해 조절되는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0442] 추가의 실시형태는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 V의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 IX의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 X의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다. 추가의 실시형태는 화학식 XI의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법이다.

[0443] 추가의 실시형태는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 암이 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 또는 흑색종으로부터 선택되는 방법이다.

[0444] 추가의 실시형태는 화학식 I 내지 XI 중 임의의 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 종양의 성장을 억제하는 방법으로서, 종양이 망막아종 유전자(RB1) 기능의 손실을 특징으로 하는 방법이다.

[0445] 추가의 실시형태는 화학식 I 내지 XI 중 임의의 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 종양의 성장을 억제하는 방법으로서, 종양이 다발성 내분비 종양증 1형 유전자(Men1) 기능의 손실을 특징으로 하는 방법이다.

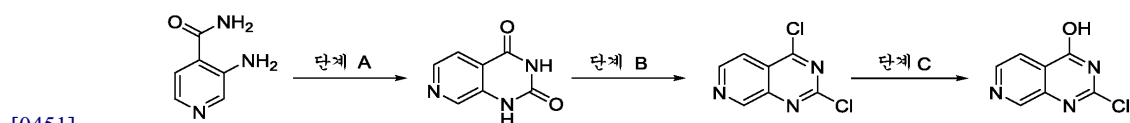
[0446] 다른 실시형태 및 용도는 본 발명의 기재내용을 고려하여 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 하기 실시예는 단지 다양한 실시형태의 설명으로서 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0447] 실시예

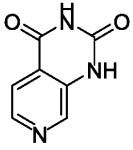
[0448] I. 화학적 합성

[0449] 달리 기재되지 않는 한, 시약 및 용매는 상업적인 공급자로부터 제공받아 사용하였다. 습기 및/또는 산소에 민감한 합성 변형을 위하여 무수 용매 및 오븐 건조된 유리용기를 사용하였다. 수율은 최적화하지 않았다. 반응 시간은 근사치이고 최적화하지 않았다. 달리 기재되지 않는 한, 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피 및 박막 크로마토그래피(TLC)를 수행하였다. 스펙트럼은 ppm (δ)으로 제공되며, 결합 상수 J는 헤르츠로 기록된다. 양성자 스펙트럼에 있어서, 용매 피크를 참조 피크로서 사용하였다.

[0450] 제조예 I: 2-클로로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



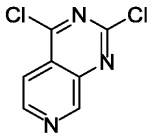
[0452] 단계 A: 피리도[3,4-d]피리딘-2,4(1H,3H)-디온



[0453]

[0454] THF(100 mL) 중의 3-아미노피리딘-4-카복사미드(5 g, 36.5 mmol)의 용액에 트리포스젠(11.9 g, 40.1 mmol) 및 TEA(7.4 g, 73 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 진공하에 농축시키고, 잔여물을 물 중에 분쇄하였다. 고체를 여과하고, 물 및 THF로 세척하였다. 고체를 건조시켜 표제 화합물 4.1g(70%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.62(s, 1H), 11.58(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.40(d, 1H, *J* = 5.2Hz), 7.80(d, 1H, *J* = 5.2 Hz).

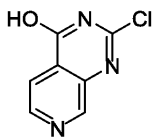
[0455] 단계 B: 2,4-디클로로피리도[3,4-d]피리미딘



[0456]

[0457] 톨루엔(50 mL) 중의 피리도[3,4-d]피리딘-2,4(1H,3H)-디온(2 g, 12.3 mmol)의 혼합물에 DIEA(3.15 g, 25 mmol) 및 POCl₃(9.5 g, 61.4 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용액을 진공하에 농축시키고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 혼합시키고, 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기물을 건조시키고 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(25% EA:PE)로 정제하여 표제 화합물 1g(41%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50(s, 1H), 8.90(d, 1H, *J* = 5.2Hz), 8.02(d, 1H, *J* = 5.2Hz).

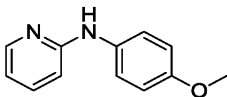
[0458] 단계 C: 2-클로로피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0459]

[0460] THF(20 mL) 중의 2,4-디클로로피리도[3,4-d]피리미딘(1 g, 5 mmol)의 용액에 물(20 mL) 중의 NaOH(0.5 g, 12.5 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 5N HCl을 사용하여 용액을 pH=2로 조절하고, 수득된 침전물을 여과하고, 물 및 THF로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물 0.8g(88%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.61(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.69(d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 7.94(d, 1H, *J* = 5.2 Hz).

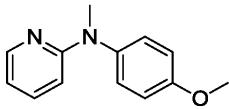
[0461] 제조예 1A: (4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일-아민



[0462]

[0463] 톨루엔(30 mL) 중의 2-브로모-피리딘(2.00 g, 12.7 mmol), 4-메톡시-페닐아민(1.56 g, 12.7 mmol), Pd(OAc)₂(290 mg, 1.27 mmol), BINAP(791 mg, 1.27 mmol) 및 *t*-BuOK(2.84 g, 25.3 mmol)의 혼합물을 질소 대기 하에 4시간 동안 125°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 15:1)로 정제하여 표제 화합물 1.78 g(70%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.81(s, 3H), 6.47(s, 1H), 6.67-6.68(m, 2H), 6.88-6.92(m, 2H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.41-7.45(m, 1H), 8.14(d, *J* = 4.0 Hz, 1H). C₁₉H₁₅N₃O₂에 대한 [M+H] 계산치, 201; 실측치, 201.

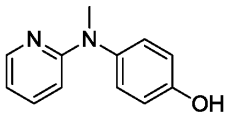
[0464] **제조예 1B: (4-메톡시-페닐)-메틸-피리딘-2-일-아민**



[0465]

[0466] DMF(20 mL) 중의 (4-메톡시-페닐)-메틸-피리딘-2-일-아민(1.78 g, 8.9 mmol)의 용액에 *t*-BuOK(2.0 g, 17.8 mmol)를 0°C에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, MeI(2.53 g, 17.8 mmol)를 10분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL*3)로 추출하였다. 배합된 유기층을 물(150 mL*3), 염수(150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물 1.47g(77%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.42(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.37(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54-6.57(m, 1H), 6.93-6.95(m, 2H), 7.16-7.19(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 8.19-8.21(m, 1H). C₁₃H₁₄N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 215; 실측치, 215.

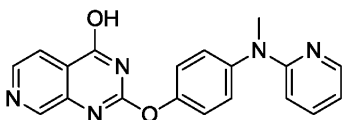
[0467] **제조예 1C: 4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페놀**



[0468]

[0469] DCM(12 mL) 중의 (4-메톡시-페닐)-메틸-피리딘-2-일-아민(600 mg, 2.8 mmol)의 용액에 BBr₃(28 mL, 28 mmol, DCM 중의 1 M)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, MeOH로 0°C에서 조심스럽게 켄칭하였다. 휘발물질을 진공하에 농축시켰다. 잔여물을 DCM(20 mL) 중에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물의 450 mg(80%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.41(s, 3H), 6.41(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.56-6.59(m, 1H), 6.85-6.87(m, 2H), 7.08-7.11(m, 2H), 7.29-7.33(m, 1H), 8.17-8.19(m, 1H). C₁₂H₁₂N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 200; 실측치, 201.

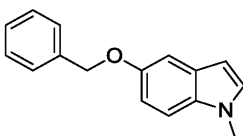
[0470] **실시예 1: 2-[4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0471]

[0472] DMF(5 mL) 중의 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올(408 mg, 2.25 mmol), 4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페놀(450 mg, 2.25 mmol), Cs₂CO₃(734 mg, 2.25 mmol), 및 CuI(428 mg, 2.25mmol)의 혼합물을 130°C에서 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔여물을 HPLC로 정제하여 표제 생성물 156 mg(20%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.43(s, 3H), 6.63(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.70-6.73(m, 2H), 7.38-7.40(m, 4H), 7.48-7.52(m, 1H), 8.02-8.11(m, 1H), 8.17(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.62-8.7(m, 1H), 13.14(s, 1H). C₁₉H₁₅N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 346; 실측치, 346.

[0473] **제조예 2A: 5-벤질옥시-1H-인돌**

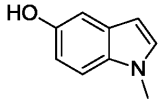


[0474]

[0475] DMF(20 mL) 중의 5-벤질옥시-1H-인돌(2.23 g, 10 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(480 mg, 광유 중, 60%, 12 mmol)를 나누어 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, MeI을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하

였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL*3)으로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 50:1)로 정제하여 표제 생성물 1.97 g(83%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.77(s, 3H), 5.11(s, 2H), 6.39(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.97(dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.01(d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.17(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.22(*J* = 10.8 Hz, 1H), 7.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48(d, *J* = 7.2 Hz, 2H). C₁₆H₁₅NO에 대한 [M+H] 계산치, 238; 실측치, 238.

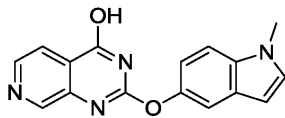
[0476] **제조예 2B: 1-메틸-1H-인돌-5-올**



[0477]

[0478] EtOH 중의 5-벤질옥시-1-메틸-1H-인돌(1.97 g, 8.31 mmol) 및 Pd/C(0.5 g, 10% 습윤)의 혼합물을 밤새 H₂ 대기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 생성물 1.2g(98%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.75(s, 3H), 6.35(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.80(dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.01-7.03(m, 2H), 7.17(d, *J* = 8.8 Hz, 1H). C₉H₉NO에 대한 [M+H] 계산치, 148; 실측치, 148.

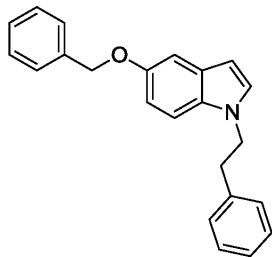
[0479] **실시예 2: 2-(1-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0480]

[0481] 실시예 1의 제조에 따라 표제 화합물을 2.5% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-메틸-1H-인돌-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.83(s, 3H), 6.45(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.48(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.44(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.59(s, 1H). C₁₆H₁₂N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 293; 실측치, 293.

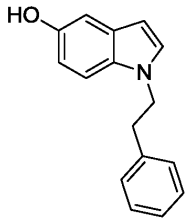
[0482] **제조예 3A: 5-벤질옥시-1-페네틸-1H-인돌**



[0483]

[0484] DMSO(25 mL) 중의 5-벤질옥시-1H-인돌(3.0 g, 13.5 mmol), (2-브로모-에틸)-벤젠(3.0 g, 16.1 mmol) 및 KOH(2.7 g, 40.4 mmol)의 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EA(20 mL*3)로 추출하였다. 유기층을 배합하고, 물(30 mL*3)로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 50:1)로 정제하여 표제 생성물 1.9 g(43%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.08(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.29(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.10(s, 2H), 6.33(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.94(dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.16(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 4H), 7.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 2H). C₂₃H₂₁NO에 대한 [M+H] 계산치, 328; 실측치, 328.

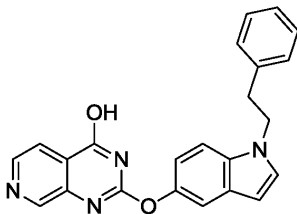
[0485] 제조예 3B: 1-페네틸-1H-인돌-5-올



[0486]

[0487] EtOH 중의 5-벤질옥시-1-페네틸-1H-인돌(1.9 g, 5.8 mmol) 및 Pd/C(0.5 g, 10% 습윤)의 혼합물을 H₂ 대기하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 생성물 1.2 g(87%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.08(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.29(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.29(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.79(dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.88(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.02(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.06-7.08(m, 2H), 7.16-7.29(m, 5H). C₁₆H₁₅NO에 대한 [M+H] 계산치, 238; 실측치, 238.

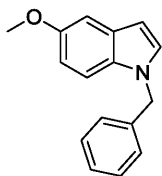
[0488] 실시예 3: 2-(1-페네틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0489]

[0490] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 6% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-페네틸-1H-인돌-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.10(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.44(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 7.06(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 5H), 7.39(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.56(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87(t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.63(s, 1H). C₂₃H₁₈N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 383; 실측치, 383.

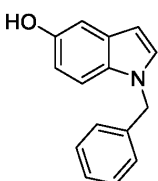
[0491] 제조예 4A: 1-벤질-5-메톡시-1H-인돌



[0492]

[0493] DMF(20 mL) 중의 5-메톡시-1H-인돌(1.50 g, 10 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(480 mg, 팽유 중, 60%, 12 mmol)를 나누어 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, BnBr(2.09 g, 12 mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL*3)로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 20:1)로 정제하여 표제 생성물 2.40 g(99%)을 수득하였다. C₁₆H₁₅NO에 대한 [M+H] 계산치, 238; 실측치, 238.

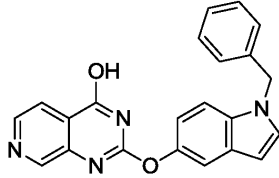
[0494] 실시예 4B: 1-벤질-1H-인돌-5-올



[0495]

[0496] DCM(20 mL) 중의 1-벤질-5-메톡시-1H-인돌(2.40 g, 10 mmol)의 용액에 BBr₃(40 mL, DCM 중의 1.0 M, 40 mmol)을 0°C에서 나누어 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 포화 Na₂CO₃으로 pH 5로 염기성화하고, DCM(30 mL*3)로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 10:1)로 정제하여 표제 생성물 1.20 g(53%)을 수득하였다. C₁₅H₁₃NO에 대한 [M+H] 계산치, 224; 실측치, 224.

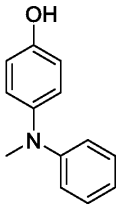
[0497] 실시예 4: 2-(1-벤질-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0498]

[0499] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 19% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤질-1H-인돌-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.45(s, 2H), 6.53(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 7.24-7.36(m, 5H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.63(d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.85-7.89(m, 1H), 8.15(brs, 2H), 13.04(s, 1H). C₂₂H₁₆N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 369; 실측치, 369.

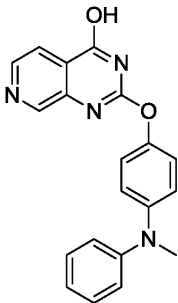
[0500] 제조예 5A: 4-(메틸-페닐-아미노)-페놀



[0501]

[0502] 톨루엔(40 mL) 중의 4-브로모-페놀(2.00 g, 12 mmol), 메틸-페닐-아민(1.48 g, 14 mmol), Pd₂(dba)₃(267 mg, 0.29 mmol) 및 2-디사이클로헥시포스포노-비페닐(121 mg, 0.35 mmol)의 현탁액에 LiHMDS(25 mL, THF 중의 1.0 M, 25 mmol)를 질소 대기하에 나누어 가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하고, 1N HCl로 pH 6로 산성화시키고, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 컬럼(PE:EA 10:1)으로 정제하여 표제 생성물 2g(87%)을 수득하였다. C₁₃H₁₃NO에 대한 [M+H] 계산치, 200; 실측치, 200.

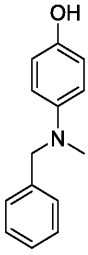
[0503] 실시예 5: 2-[4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0504]

[0505] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 18% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(메틸-페닐-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.30(s, 3H), 6.97-7.08(m, 5H), 7.23-7.25(m, 2H), 7.30-7.34(m, 2H), 7.90-7.92(m, 1H), 8.51-8.78(m, 2H), 13.06(s, 1H). C₂₀H₁₆N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 345; 실측치, 345.

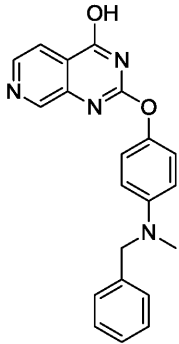
[0506] 제조예 6A: 4-(벤질-메틸-아미노)-페놀



[0507]

[0508] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 41% 수율로 4-브로모-페놀 및 벤질-메틸-아민으로부터 제조하였다. $C_{14}H_{15}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 214; 실측치, 214.

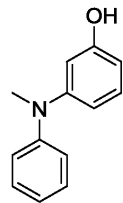
[0509] 실시예 6: 2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0510]

[0511] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 5% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(벤질-메틸-아미노)-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.04(s, 3H), 4.56(s, 2H), 6.75-6.77(m, 2H), 7.09-7.12(m, 2H), 7.20-7.36(m, 5H), 7.91-7.95(m, 1H), 8.47-8.96(m, 2H), 12.98(s, 1H). $C_{21}H_{18}N_4O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 359; 실측치, 359.

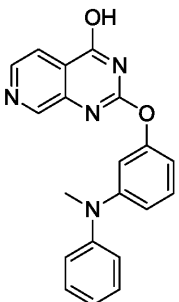
[0512] 제조예 7A: 3-(메틸-페닐-아미노)-페놀



[0513]

[0514] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 78% 수율로 3-브로모-페놀 및 메틸-페닐-아민으로부터 제조하였다. $C_{13}H_{13}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 200; 실측치, 200.

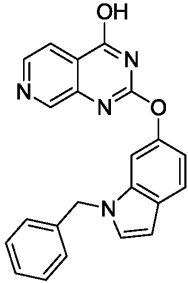
[0515] 실시예 7: 2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0516]

[0517] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 26% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 3-(메틸-페닐-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.31(s, 3H), 6.79-6.86(m, 3H), 7.05(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17-7.19(m, 2H), 7.32-7.36(m, 3H), 7.88-7.95(m, 1H), 8.45-8.73(m, 2H), 13.03(s, 1H). C₂₀H₁₆N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 345; 실측치, 345.

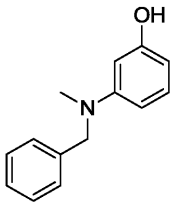
[0518] 실시예 8: 2-(1-벤질-1H-인돌-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0519]

[0520] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 16% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤질-1H-인돌-6-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.41(s, 2H), 6.55(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.98-7.01(m, 1H), 7.23-7.32(m, 5H), 7.50-7.52(m, 1H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.87-7.94(m, 1H), 8.52-8.63(m, 2H), 13.07(s, 1H). C₂₂H₁₆N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 369; 실측치, 369.

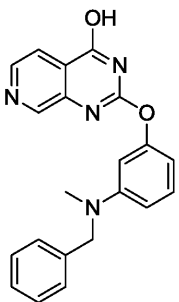
[0521] 제조예 9A: 3-(벤질-메틸-아미노)-페놀



[0522]

[0523] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 24% 수율로 3-브로모-페놀 및 벤질-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₁₄H₁₃NO에 대한 [M+H] 계산치, 214; 실측치, 214.

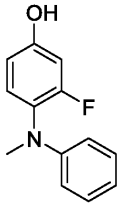
[0524] 실시예 9: 2-[3-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0525]

[0526] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 19% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 3-(벤질-메틸-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.03(s, 3H), 4.59(s, 2H), 6.55-6.57(m, 1H), 6.64-6.69(m, 2H), 7.23-7.32(m, 7H), 7.92-8.20(br, 2H), 13.02(s, 1H). C₂₁H₁₈N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 359; 실측치, 359.

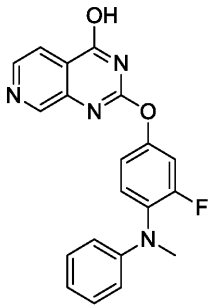
[0527] 제조예 10A: 3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페놀



[0528]

[0529] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 18% 수율로 4-브로모-3-플루오로-페놀 및 메틸-페닐-아민으로부터 제조하였다. $C_{13}H_{12}FNO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 218; 실측치, 218.

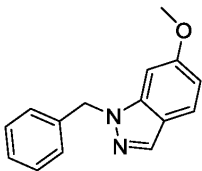
[0530] 실시예 10: 2-[3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0531]

[0532] 실시예 5의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 4% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.32(s, 3H), 6.68-6.77(m, 5H), 7.17-7.20(m, 4H), 7.34-7.42(m, 2H). $C_{20}H_{15}FN_4O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 363; 실측치, 363.

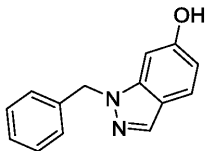
[0533] 제조예 11A: 1-벤질-6-메톡시-1H-인다졸



[0534]

[0535] 제조예 4A의 절차에 따라 표제 화합물을 62% 수율로 6-메톡시-1H-인다졸 및 브로모메틸-벤젠으로부터 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85(s, 3H), 5.53(s, 2H), 6.76-6.78(m, 1H), 6.98(s, 1H), 7.26-7.37(m, 5H), 7.47-7.49(m, 1H), 7.78(s, 1H). $C_{15}H_{14}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 239; 실측치, 239.

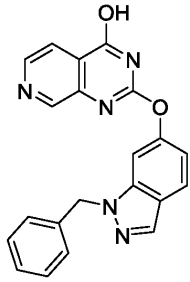
[0536] 제조예 11B: 1-벤질-1H-인다졸-6-올



[0537]

[0538] 제조예 4B의 절차에 따라 표제 화합물을 69% 수율로 1-벤질-6-메톡시-1H-인다졸로부터 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 5.51(s, 2H), 6.65-6.68(m, 1H), 6.79(s, 1H), 7.15-7.32(m, 5H), 7.54(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 9.63(s, 1H). $C_{14}H_{12}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

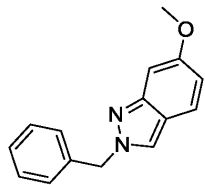
[0539] 실시예 11: 2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0540]

[0541] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 16% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤질-1H-인다졸-6-올로부터 제조하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.64(s, 2H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.25-7.33(m, 5H), 7.79-7.91(m, 3H), 8.17(m, 1H), 8.44-8.78(m, 2H), 13.20(s, 1H). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 370; 실측치, 370.

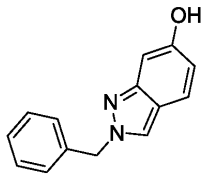
[0542] 제조예 12A: 2-벤질-6-메톡시-1H-인다졸



[0543]

[0544] 제조예 4A의 절차에 따라 표제 화합물을 31% 수율로 6-메톡시-1H-인다졸 및 브로모메틸-벤젠으로부터 제조하였다. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 [M+H] 계산치, 239; 실측치, 239.

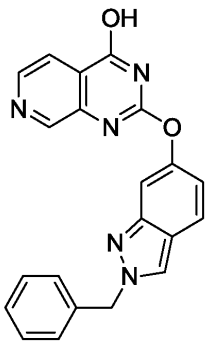
[0545] 제조예 12B: 2-벤질-1H-인다졸-6-올



[0546]

[0547] 제조예 4B의 절차에 따라 표제 화합물을 74% 수율로 2-벤질-6-메톡시-1H-인다졸로부터 제조하였다. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

[0548] 실시예 12: 2-(2-벤질-2H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

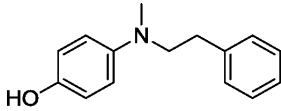


[0549]

[0550] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 1% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 2-벤질-1H-인다졸-6-올로부터 제조하였다. ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 5.66(s, 2H), 7.01-7.05(m, 1H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.52(s, 1H), 7.79-7.88(m, 2H), 8.49-8.65(m, 3H), 13.11(s, 1H). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 에 대한 [M+H] 계산

치, 370; 실측치, 370.

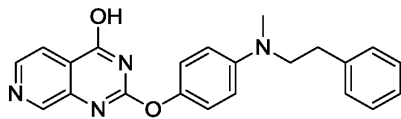
[0551] **제조예 13A: 4-[메틸(2-페닐에틸)아미노]페놀**



[0552]

[0553] 톨루엔(20 mL) 중의 4-브로모페놀(2.0 g, 11.56 mmol) 및 메틸(2-페닐에틸)아민(1.88 g, 13.9 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃(110 mg, 0.12 mmol) 및 디사이클로헥실(2-페닐페닐)포스핀(98 mg, 0.28 mmol) 후, LiHMDS(25.4 mL, 25.4 mmol)를 질소하에 가하였다. 혼합물을 밤새 65°C에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 생성물 1.52 g(58%)을 수득하였다. C₁₅H₁₇NO에 대한 [M+H] 계산치, 228; 실측치, 228.

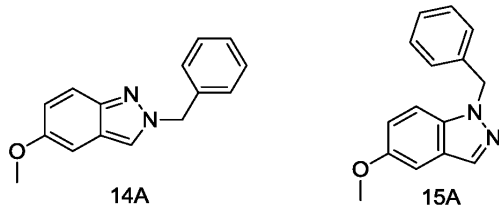
[0554] **실시예 13: 2-(4-[메틸(2-페닐에틸)아미노]페녹시)피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0555]

[0556] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 17% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[메틸(2-페닐에틸)아미노]페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.82(t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 3.56(t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.76(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.13(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.28-7.31(m, 4H), 7.86(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.49(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.68(s, 1H). C₂₂H₂₀N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 373; 실측치, 373.

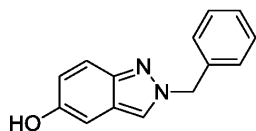
[0557] **제조예 14A 및 15A: 5-메톡시-2-벤질-2H-인다졸 및 5-메톡시-1-벤질-1H-인다졸**



[0558]

[0559] DMF(10 mL) 중의 5-메톡시-1H-인다졸(1.0 g, 6.76 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(2.2 g, 6.76 mmol) 및 BnBr(1.38 g, 8.1 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 물(100 mL)로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 생성물 14A 576 mg(54%) 및 생성물 15A 863 mg(36%)을 수득하였다. 14A: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.81(s, 3H), 5.56(s, 2H), 6.84(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99(dd, *J* = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.31-7.37(m, 3H), 7.61(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.75(s, 1H). 15A: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 3.84(s, 3H), 5.57(s, 2H), 7.00(dd, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 1H), 7.08(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17-7.19(m, 1H), 7.21-7.29(m, 5H), 7.94(s, 1H).

[0560] **제조예 14B: 2-벤질-2H-인다졸-5-올**

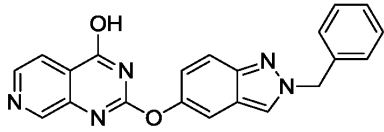


[0561]

[0562] 제조예 1C의 절차에 따라 표제 화합물을 47% 수율로 5-메톡시-2-벤질-2H-인다졸로부터 수득하였다. C₁₄H₁₂N₂O에

대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

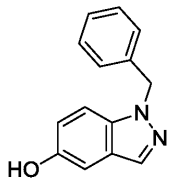
[0563] 실시예 14: 2-[2-벤질-2H-인다졸-5-일옥시]피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올



[0564]

[0565] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 16% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 2-벤질-2H-인다졸-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.66(s, 2H), 7.19(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 5H), 7.59(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.84(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.45(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.62(s, 1H). C₂₁H₁₅N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 370; 실측치, 370.

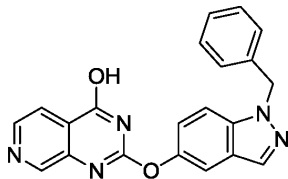
[0566] 제조예 15B: 1-벤질-1H-인다졸-5-올



[0567]

[0568] 제조예 1C의 절차에 따라 표제 화합물을 75% 수율로 5-메톡시-1-벤질-1H-인다졸로부터 제조하였다. C₁₄H₁₂N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

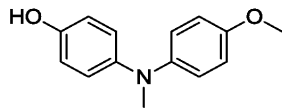
[0569] 실시예 15: 2-(1-벤질-1H-인다졸-5-일옥시)-피리디노[3,4-d]피리미딘-4-올



[0570]

[0571] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 16% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤질-1H-인다졸-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.71(s, 2H), 7.22-7.41(m, 9H), 7.78-7.83(m, 2H), 7.16(s, 1H), 13.12(s, 1H). C₂₁H₁₅N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 370; 실측치, 370.

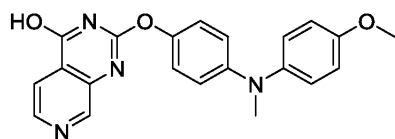
[0572] 제조예 16A: 4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페놀



[0573]

[0574] 제조예 5A에 따라 표제 화합물을 34% 수율로 4-브로모-페놀 및 벤질-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₁₄H₁₅NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 230; 실측치, 230.

[0575] 실시예 16: 2-{4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

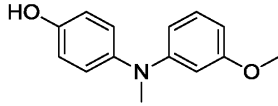


[0576]

[0577] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 15% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤

질-1H-인다졸-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.26(s, 3H), 3.73(s, 3H), 6.76(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.97(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.12-7.16(m, 4H), 7.89(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.75(s, 1H), 13.02(s, 1H). C₂₁H₁₈N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 375; 실측치, 375.

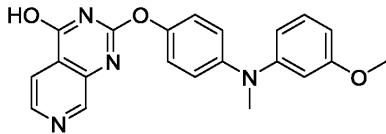
[0578] **제조예 17A: 4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페놀**



[0579]

[0580] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 34% 수율로 4-브로모-페놀 및 벤질-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₁₄H₁₃N₂O₂에 대한 [M+H] 계산치, 230; 실측치, 230.

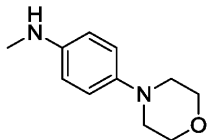
[0581] **실시예 17: 2-{4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0582]

[0583] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 5% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-벤질-1H-인다졸-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.29(s, 3H), 3.73(s, 3H), 6.54-6.61(m, 3H), 7.08-7.27(m, 5H), 7.89(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.71(s, 1H), 13.08(s, 1H). C₂₁H₁₈N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 375; 실측치, 375.

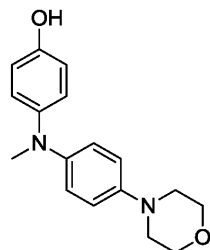
[0584] **제조예 18A: 메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민**



[0585]

[0586] HCOOH(40 mL) 중의 4-모르폴린-4-일-페닐아민(4 g, 22.5 mmol)의 용액을 110℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기물을 H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. THF(100 mL) 중의 잔여물에 0℃에서 2M LiAlH₄ 용액(33 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. H₂O(3 mL)을 0℃에서 가한 후, 10% NaOH 용액(6 mL)을 가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 DCM(50 mL x 2)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA 2:1)로 정제하여 표제 화합물 4 g(93%)을 수득하였다. C₁₁H₁₆N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 193; 실측치, 193.

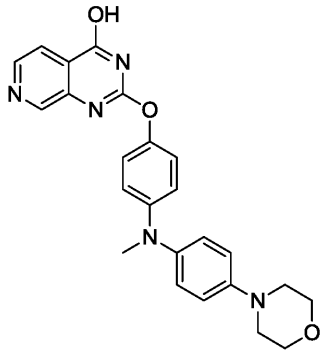
[0587] **제조예 18B: 4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페놀**



[0588]

[0589] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 34% 수율로 4-브로모-페놀 및 메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아민으로부터 제조하였다. C₁₇H₂₀N₂O₂에 대한 [M+H] 계산치, 285; 실측치, 285.

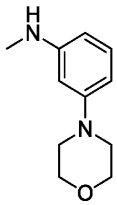
[0590] 실시예 18: 2-{4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0591]

[0592] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 2% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페놀로부터 제조하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.05-3.10(m, 4H), 3.19(s, 3H), 3.73-3.78(m, 4H), 6.75(d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.97(d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.06 -7.12(m, 4H), 7.86(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.49-8.53(m, 1H), 8.69(s, 1H), 13.03(s, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 430; 실측치, 430.

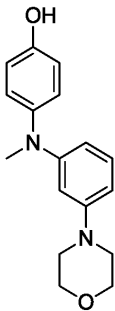
[0593] 제조예 19A: 메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아민



[0594]

[0595] 제조예 18의 절차에 따라 표제 화합물을 90% 수율로 3-모르폴린-4-일-페닐아민으로부터 제조하였다. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 에 대한 [M+H] 계산치, 193; 실측치, 193.

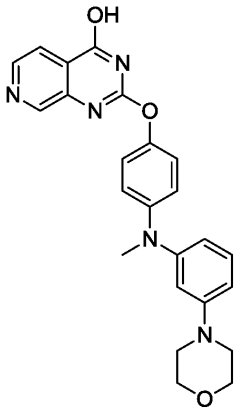
[0596] 제조예 19B: 4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페놀



[0597]

[0598] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 45% 수율로 4-브로모-페놀 및 메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아민으로부터 제조하였다. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 285; 실측치, 285.

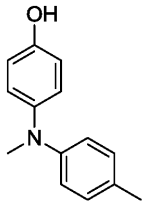
[0599] 실시예 19: 2-[4-(메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0600]

[0601] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 3% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.06-3.09(m, 4H), 3.29(s, 3H), 3.71-3.73(m, 4H), 6.53-6.55(m, 1H), 6.62-6.64(m, 2H), 6.97-6.99(m, 2H), 7.16-7.21(m, 3H), 7.87(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 13.03(s, 1H). $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 430; 실측치, 430.

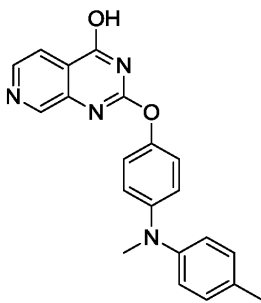
[0602] 제조예 20: 4-(메틸-*p*-톨릴-아미노)-페놀



[0603]

[0604] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 53% 수율로 4-브로모-페놀 및 메틸-*p*-톨릴-아민으로부터 제조하였다. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ 에 대한 [M+H] 계산치, 214; 실측치, 214.

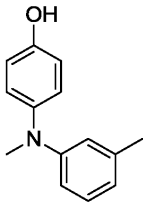
[0605] 실시예 20: 2-[4-(메틸-*p*-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0606]

[0607] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 18% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(메틸-*p*-톨릴-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33(s, 3H), 3.26(s, 3H), 6.90(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99(d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.15-7.22(m, 4H), 7.86(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.50(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 13.07(s, 1H). $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 359; 실측치, 359.

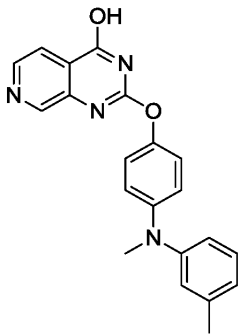
[0608] 제조예 21: 4-(메틸-*m*-톨릴-아미노)-페놀



[0609]

[0610] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 53% 수율로 4-브로모-페놀 및 메틸-*m*-톨릴-아민으로부터 제조하였다. C₁₄H₁₃NO에 대한 [M+H] 계산치, 214; 실측치, 214.

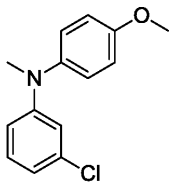
[0611] 실시예 21: 2-[4-(메틸-*m*-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0612]

[0613] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 15% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(메틸-*m*-톨릴-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.28(s, 3H), 3.29(s, 3H), 6.82-6.88(m, 3H), 7.01(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.23(m, 3H), 7.87(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.71(s, 1H). C₂₁H₁₈N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 359; 실측치, 359.

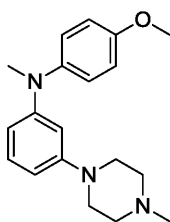
[0614] 제조예 22A: (3-클로로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민



[0615]

[0616] 톨루엔 중의 (3-클로로-페닐)-메틸-아민(10 g, 71 mmol)의 용액에 1-브로모-4-메톡시-벤젠(14.0 g, 74.5 mmol), 비페닐-2-일-디사이클로헥실-포스판(270 mg, 0.71 mmol), Pd₂(dba)₃(650 mg, 0.71 mmol), *t*-BuOK(12.0 g, 106.5 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 질소 대기하에 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 50:1)로 정제하여 표제 화합물 15 g(86%)을 수득하였다. C₁₄H₁₄ClNO에 대한 [M+H] 계산치, 248; 실측치, 248.

[0617] 제조예 22B: (4-메톡시-페닐)-메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민

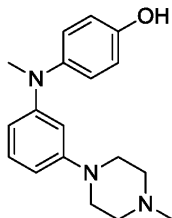


[0618]

[0619] 톨루엔 중의 ((3-클로로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민(2.0 g, 8.1 mmol)의 용액에 1-메틸-피페라진(0.97

g, 9.7 mmol), 비페닐-2-일-디사이클로헥실-포스판(155 mg, 0.4 mmol), Pd₂(dba)₃(450 mg, 0.48 mmol), *t*-BuOK(2.5 g, 22.3 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 질소 대기하에 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 20:1)로 정제하여 표제 화합물 1.1 g(48%)을 수득하였다. C₁₉H₂₅N₃O에 대한 [M+H] 계산치, 312; 실측치, 312.

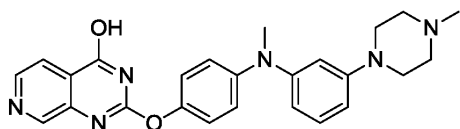
[0620] **제조예 22C: 4-(메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노)-페놀**



[0621]

[0622] DCM(10 mL) 중의 (4-메톡시-페닐)-메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민(1.0 g, 3.2 mmol)의 용액에 BBr₃(20 mL, 1 M)을 -20°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 0°C로 가열하고, MeOH로 퀀칭시키고, 용액 pH를 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 370 mg(39%)을 수득하였다. C₁₈H₂₃N₃O에 대한 [M+H] 계산치, 298; 실측치, 298.

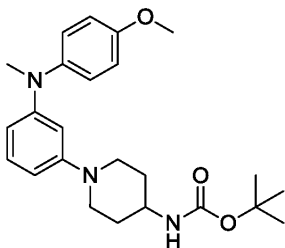
[0623] **실시예 22: 2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d] 피리미딘-4-올**



[0624]

[0625] DMF(10 mL) 중의 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올(200 mg, 1.1 mmol), 4-(메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노)-페놀(370 mg, 1.24 mmol), Cs₂CO₃(400 mg, 1.22 mmol), 및 CuI(230 mg, 1.22 mmol)의 혼합물을 밤새 130°C에서 질소 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 생성물 30 mg(6%)을 수득하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.24(s, 3H), 2.47-2.49(m, 4H), 3.10-3.12(m, 4H), 3.26(s, 3H), 6.49(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.60(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.96-7.17(m, 5H), 7.84(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.67(s, 1H). C₂₅H₂₆N₆O₂에 대한 [M+H] 계산치, 443; 실측치, 443.

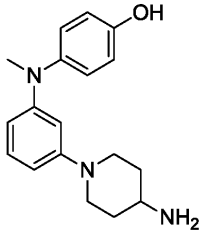
[0626] **제조예 23A: (1-{3-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-피페리딘-4-일)-카바산 tert-부틸 에스터**



[0627]

[0628] 툴루엔 중의 ((3-클로로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민(3.0 g, 12.1 mmol)의 용액에 피페리딘-4-일-카바산 tert-부틸 에스터(3.65 g, 18.2 mmol), S-Phos(250 mg, 0.61 mmol), Pd₂(dba)₃(670 mg, 0.73 mmol), *t*-BuOK(2.74 g, 24.5 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 95°C에서 질소 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 0.65 g(27%)을 수득하였다. C₂₄H₃₃N₃O₃에 대한 [M+H] 계산치, 412; 실측치, 412.

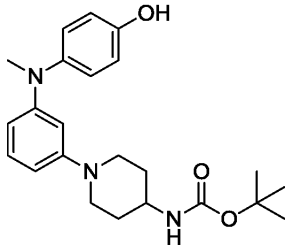
[0629] 제조예 23B: 4-([3-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노)-페놀



[0630]

[0631] DCM(10 mL) 중의 (1-{3-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-피페리딘-4-일)-카바산 *tert*-부틸 에스터(650 mg, 1.58 mmol)의 용액에 BBr₃(10 mL, 1 M)를 -20°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 0°C로 가열하고, MeOH로 킨칭하고, 용액의 pH를 수성 NaHCO₃으로 중화시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 360 mg(77%)을 획득하였다. C₁₈H₂₃N₃O에 대한 [M+H] 계산치, 298; 실측치, 298.

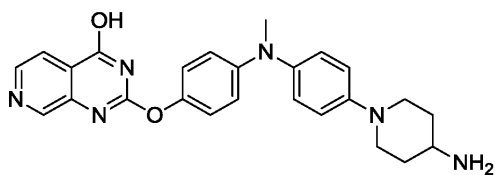
[0632] 제조예 23B: (1-{3-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-피페리딘-4-일)-카바산 *tert*-부틸 에스터



[0633]

[0634] MeOH(5 mL) 중의 화합물 4-([3-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노)-페놀(360 mg, 1.21 mmol)의 용액에 1N NaOH(2.42 mL) 및 (Boc)₂O(287 mg, 1.32 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM(3x)로 추출하였다. 유기물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 5:1)로 정제하여 표제 화합물 400 mg(83%)을 획득하였다. C₂₃H₃₁N₃O₃에 대한 [M+H] 계산치, 398; 실측치, 398.

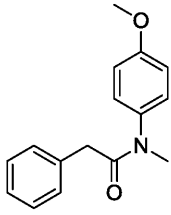
[0635] 실시예 23: 2-(4-([4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노)-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0636]

[0637] DMF(10 mL) 중의 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올(150 mg, 0.83 mmol), (1-{3-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-피페리딘-4-일)-카바산 *tert*-부틸 에스터(400 mg, 1.24 mmol), Cs₂CO₃(300 mg, 0.92 mmol), 및 CuI(175 mg, 0.92 mmol)의 혼합물을 밤새 130°C에서 질소 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 boc 보호된 생성물 30 mg을 획득하고, 이를 후속적으로 DCM(10 mL) 중에 혼입시켰다. TFA(2 mL)를 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 잔여물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 생성물 10 mg(3%)을 획득하였다. C₂₅H₂₆N₆O₂에 대한 [M+H] 계산치, 443; 실측치, 443.

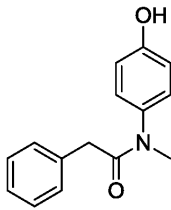
[0638] 제조예 24A: N-(4-메톡시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드



[0639]

[0640] 페닐-아세틸 클로라이드(2.0 g, 1.31 mmol)를 0℃에서 DCM(20 mL) 중의 (4-메톡시-페닐)-메틸-아민(1.5 g, 1.1mmol) 및 TEA(2.2 g, 2.2 mmol)의 용액에 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, NH₄Cl로 켄칭하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 5:1)로 정제하여 표제 화합물 2.0 g(71%)을 수득하였다. C₁₆H₁₇NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 256; 실측치, 256.

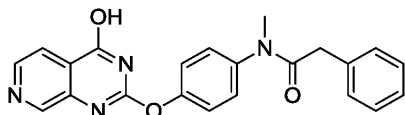
[0641] 제조예 24B: N-(4-하이드록시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드



[0642]

[0643] DCM(20 mL) 중의 N-(4-메톡시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드(2.0 g, 10 mmol)의 용액에 BBr₃(40 mL, DCM 중의 1.0 M, 40 mmol)을 0℃에서 나누어 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 포화 Na₂CO₃으로 pH 5로 염기성화시키고, DCM(30 mL*3)로 추출하였다. 배합된 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 2:1)로 정제하여 표제 생성물 1.5 g(94%)을 수득하였다. C₁₅H₁₅NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 242; 실측치, 242.

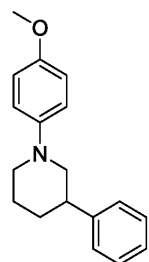
[0644] 실시예 24: N-[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드



[0645]

[0646] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 28% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 N-(4-하이드록시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.20(s, 2H), 3.44(s, 3H), 7.05-7.40(m, 9H), 7.87(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.67(s, 1H), 13.07(s, 1H). C₂₂H₁₈N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 387; 실측치, 387.

[0647] 제조예 25A: 1-(4-메톡시-페닐)-3-페닐-피페리딘

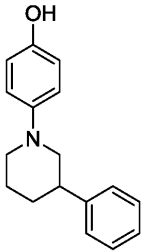


[0648]

[0649] 툴루엔 중의 1-브로모-4-메톡시-벤젠(0.5 g, 2.9 mmol)의 용액에 3-페닐-피페리딘(0.5 g, 3.2 mmol), S-Phos(60 mg, 0.15 mmol), Pd₂(dba)₃(160 mg, 0.17 mmol), *t*-BuOK(0.81 g, 7.23 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새

95°C에서 질소 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 0.5 g(52%)을 수득하였다. C₁₈H₂₁NO에 대한 [M+H] 계산치, 268; 실측치, 268.

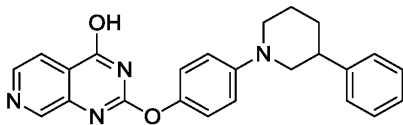
[0650] **제조예 25B: 4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페놀**



[0651]

[0652] 제조예 22C의 절차에 따라 표제 화합물을 53% 수율로 1-(4-메톡시-페닐)-3-페닐-피페리딘으로부터 제조하였다. C₁₇H₁₉NO에 대한 [M+H] 계산치, 254; 계산치, 254.

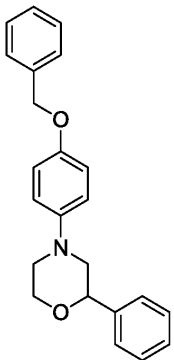
[0653] **실시예 25: 2-[4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0654]

[0655] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 15% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.62-1.94(m, 4H), 2.72-2.83(m, 3H), 3.69-3.76(m, 2H), 7.00(d, *J* = 12.0Hz, 2H), 7.13(d, *J* = 12.0Hz, 2H), 7.19-7.35(m, 5H), 7.84(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.47(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.65(s, 1H). C₂₄H₂₂N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 399; 실측치, 399.

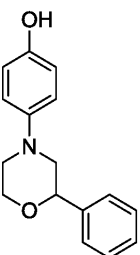
[0656] **제조예 26A: 4-(4-벤질옥시-페닐)-2-페닐-모르폴린**



[0657]

[0658] 제조예 25A의 절차에 따라 표제 화합물을 80% 수율로 2-페닐모르폴린 및 1-(벤질옥시)-4-브로모벤젠으로부터 제조하였다. C₂₃H₂₃NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 346 실측치, 346.

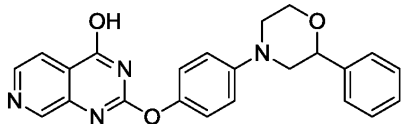
[0659] **제조예 26B: 4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페놀**



[0660]

[0661] MeOH(20 mL) 중의 4-(4-벤질옥시-페닐)-2-페닐-모르폴린(1.5 g, 3.9 mmol)의 용액에 Pd/C(0.15 g)를 가하고, 혼합물을 밤새 H₂ 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 0.99 g(99%)을 수득하였다. C₁₆H₁₇NO₂에 대한 [M+H]⁺ 계산치, 256; 실측치, 256.

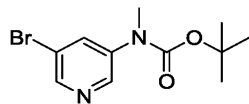
[0662] 실시예 26: 2-[4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0663]

[0664] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 32% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.25-2.63(m, 1H), 2.79-2.87(m, 1H), 3.27-3.86(m, 3H), 4.09-4.14(m, 1H), 4.62-4.66(m, 1H), 7.06(d, *J* = 12.8Hz, 2H), 7.17(d, *J* = 12.4Hz, 2H), 7.29-7.48(m, 5H), 7.84(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.47(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 13.07(s, 1H). C₂₃H₂₀N₄O₃에 대한 [M+H]⁺ 계산치, 401; 실측치, 401.

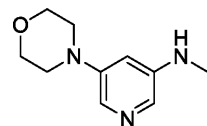
[0665] 제조예 27A: (5-브로모-피리딘-3-일)-메틸-카바산 tert-부틸 에스터



[0666]

[0667] THF(10 mL) 중의 (5-브로모-피리딘-3-일)-카바산 tert-부틸 에스터(3.4 g, 12.5mmol)의 용액을 THF(15 mL) 중의 NaH(0.75 g, 18.8 mmol, 60% 광유 중)의 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. CH₃I(2.13 g, 15.0 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH₄Cl로 퀘칭하고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 유기물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 2.7 g(76%)을 수득하였다. C₁₁H₁₅BrN₂O₂에 대한 [M+H]⁺ 계산치, 287; 실측치, 287.

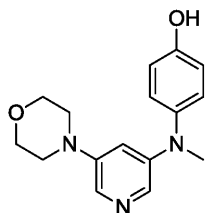
[0668] 제조예 27B: 메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아민



[0669]

[0670] 톨루엔 중의 (5-브로모-피리딘-3-일)-메틸-카바산 tert-부틸 에스터(200 mg, 0.7 mmol)의 용액에 모르폴린(120 mg, 1.4 mmol), BINAP(87 mg, 0.14 mmol), Pd(OAc)₂(16 mg, 0.07 mmol), Cs₂CO₃(2.5 g, 2.1 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 N₂ 대기하에 환류시켰다. 용매를 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 1:1)로 정제하여 boc-보호된 생성물을 수득하고, 이를 DCM(2 mL) 중에 용해시켰다. TFA를 용액에 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시켜 표제 화합물 100 mg(74%)을 TFA 염으로서 수득하였다. C₁₀H₁₅N₃O에 대한 [M+H]⁺ 계산치, 194; 실측치, 194.

[0671] 제조예 27C: 4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페놀

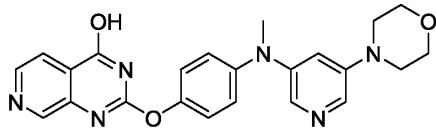


[0672]

[0673] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 34% 수율로 4-브로모-페놀 및 메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아

민으로부터 제조하였다. $C_{16}H_{19}N_3O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 286; 실측치, 286.

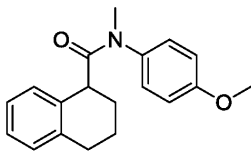
[0674] 실시예 27: 2-(4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0675]

[0676] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 10% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 3.12-3.13(m, 4H), 3.20(s, 3H), 3.71-3.73(m, 4H), 6.90(s, 1H), 7.07-7.09(m, 2H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.86-7.90(m, 2H), 8.49(s, 1H), 8.67(s, 1H). $C_{23}H_{22}N_6O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 431; 실측치, 431.

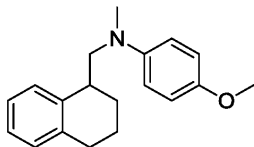
[0677] 제조예 28A: 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카복실산(4-메톡시-페닐)-메틸-아미드



[0678]

[0679] $SOCl_2$ (2 mL)를 DCM(10 mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카복실산(0.6 g, 3.4 mmol)의 용액에 가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 용매를 농축시키고, 잔여물을 DCM(10 mL) 중의 (4-메톡시-페닐)-메틸-아민(470 mg, 3.4 mmol) 및 TEA(2 mL)의 혼합물을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하고, 1N HCl(10 mL)로 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 4:1)로 정제하여 표제 화합물 630 mg(63%)을 수득하였다. $C_{19}H_{21}NO_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 296; 실측치, 296.

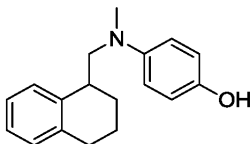
[0680] 제조예 28B: (4-메톡시-페닐)-메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아민



[0681]

[0682] THF(10 mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카복실산(4-메톡시-페닐)-메틸-아미드(600 mg, 2.0 mmol)의 용액에 BH_3 (8 mL, Me_2S 중의 1 N)을 가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, MeOH로 켄칭하였다. 용액을 pH=9로 1N NaOH로 조절하고, EA(3x)로 추출하였다. 유기물을 배합하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 300 mg(53%)을 수득하였다. $C_{19}H_{23}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 282; 실측치, 282.

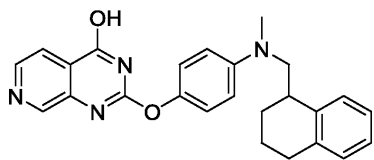
[0683] 제조예 28C: 4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페놀



[0684]

[0685] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 82% 수율로 4-브로모-페놀 및 (4-메톡시-페닐)-메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아민으로부터 제조하였다. $C_{18}H_{21}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 268; 실측치, 268.

[0686] 실시예 28: 2-(4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

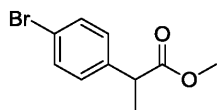


[0687]

[0688] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 20% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.65-1.89(m, 4H), 2.67-2.74(m, 2H), 2.96(s, 3H), 3.29-3.56(m, 3H), 6.78(d, *J* = 11.2Hz, 2H), 7.07-7.22(m, 6H), 7.86(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.67(s, 1H), 12.99(s, 1H). C₂₅H₂₄N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 413; 실측치, 413.

[0689]

제조예 29A: 2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 메틸 에스터

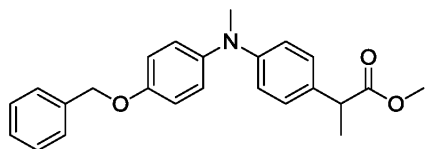


[0690]

[0691] THF 중의 (4-브로모-페닐)-아세트산 메틸 에스터(1.0 g, 4.37 mmol)의 용액에 LDA(4.4 mL, 1N)를 -78°C에서 N₂ 대기하에 가하고, 혼합물을 당해 온도에서 10분 동안 교반하였다. CH₃I(0.74 g, 5.2 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 유기물을 배합하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 화합물 0.6 g(57%)을 수득하였다. C₁₀H₁₁BrO₂에 대한 [M+H] 계산치, 242; 실측치, 242.

[0692]

제조예 29B: 2-(4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐)-프로피온산 메틸 에스터

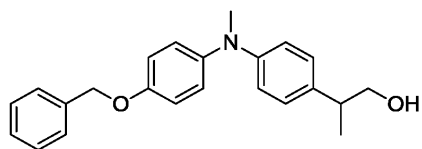


[0693]

[0694] 톨루엔 중의 2-(4-브로모-페닐)-프로피온산 메틸 에스터(0.6 g, 2.47 mmol)의 용액에 (4-벤질옥시-페닐)-메틸-아민(526 mg, 2.47 mmol), X-Phos(140 mg, 0.29 mmol), Pd(OAc)₂(33 mg, 0.15 mmol), Cs₂CO₃(3.2 g, 9.8 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 용매를 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 화합물 0.7 g(76%)을 수득하였다. C₂₄H₂₅NO₃에 대한 [M+H] 계산치, 376; 실측치, 376.

[0695]

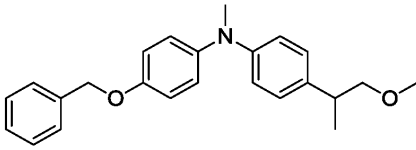
제조예 29C: 2-(4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐)-프로판-1-올



[0696]

[0697] THF(15 mL) 중의 2-(4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐)-프로피온산 메틸 에스터(0.7 g, 1.87mmol)의 용액에 LAH(1.6 mL, 1N)를 0°C에서 N₂ 대기하에 가하고, 혼합물을 당해 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 가열하고, 물로 켄칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 유기물을 배합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 0.6 g(92%)을 수득하였다. C₂₃H₂₅NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 348; 실측치, 348.

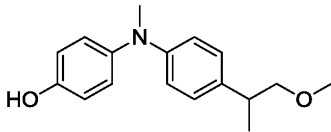
[0698] 제조예 29D: (4-벤질옥시-페닐)-[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아민



[0699]

[0700] DMF(20 mL) 중의 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로판-1-올(1.5 g, 4.3 mmol)의 용액에 NaH(0.32 g, 7.8 mmol, 60% 광유 중)를 0°C에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, MeI(0.92 g, 6.5 mmol)를 10분 동안 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, EA(10 mL*3)로 추출하였다. 배합된 유기물을 물(150 mL*3), 염수(150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 생성물 1.47 g(77%)을 수득하였다. C₂₄H₂₇NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 362; 실측치, 362.

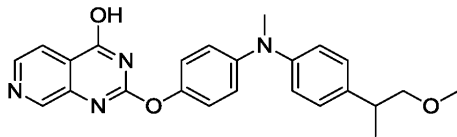
[0701] 제조예 29E: 4-[[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페놀



[0702]

[0703] 제조예 26B의 절차에 따라 표제 화합물을 100% 수율로 (4-벤질옥시-페닐)-[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아민로부터 제조하였다. C₁₇H₂₁NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 272 실측치, 272.

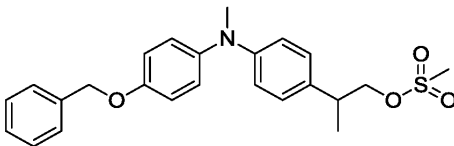
[0704] 실시예 29: 2-(4-[[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0705]

[0706] 표제 화합물을 20% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페놀로부터 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17(t, J = 9.2 Hz, 3 H), 2.91-2.95(m, 1H), 3.20(s, 3H), 3.30(s, 3H), 3.35-3.38(m, 2H), 6.93(d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.01(m, J = 11.2 Hz, 2H), 7.16-7.19(m, 4H), 7.86(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.48(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.67(s, 1H). C₂₄H₂₄N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 417; 실측치, 417.

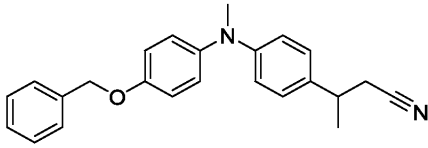
[0707] 제조예 30A: 메탄설폰산 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필 에스터



[0708]

[0709] DCM(20 mL) 중의 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로판-1-올(1.5 g, 4.32 mmol)의 용액에 TEA(0.72 g, 6.5 mmol) 및 MsCl(0.65 g, 5.6 mmol)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH₄Cl로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 3:1)로 정제하여 표제 화합물 1.4 g(76%)을 수득하였다. C₂₄H₂₇NO₄S에 대한 [M+H] 계산치, 426; 실측치, 426.

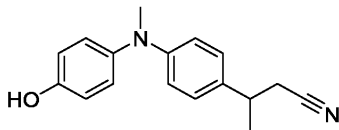
[0710] 제조예 30B: 3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부티로니트릴



[0711]

[0712] DMSO(20 mL) 중의 메탄설폰산 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필 에스터(1.35 g, 3.17 mmol)의 용액에 KCN(0.4 g, 6.34 mmol) 및 18-크라운-6(0.84 g, 3.17 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 65°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 켄칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 5:1)로 정제하여 표제 화합물 0.56 g(50%)을 수득하였다. C₂₄H₂₄N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 357; 실측치, 357.

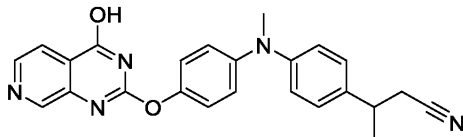
[0713] 제조예 30C: 3-{4-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부티로니트릴



[0714]

[0715] 제조예 26B의 절차에 따라 표제 화합물을 88% 수율로 3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부티로니트릴로부터 제조하였다. C₁₇H₁₈N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 267 실측치, 267.

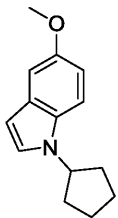
[0716] 실시예 30: 3-(4-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-페닐)-부티로니트릴



[0717]

[0718] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 17% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 3-{4-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부티로니트릴로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.28(d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.77(d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.05-3.09(m, 1H), 3.27(s, 3H), 6.95-6.99(m, 4H), 7.19-7.27(m, 4H), 7.86(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.49(d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.70(s, 1H). C₂₄H₂₁N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 412; 실측치, 412.

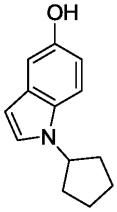
[0719] 제조예 31A: 1-사이클로펜틸-5-메톡시-1H-인돌



[0720]

[0721] DMF(20 mL) 중의 5-메톡시-1H-인돌(1.5 g, 10 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(480 mg, 광유 중, 60%, 12 mmol)를 나누어 가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 브로모-사이클로펜탄(2.3 g, 15 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, DCM(30 mL*3)로 추출하였다. 유기물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 생성물 450 mg(21%)을 수득하였다. C₁₄H₁₇NO에 대한 [M+H] 계산치, 216; 실측치, 216.

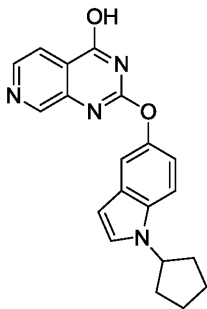
[0722] 제조예 31B: 1-사이클로펜틸-1H-인돌-5-올



[0723]

[0724] 실시예 4B의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 21% 수율로 1-사이클로펜틸-5-메톡시-1H-인돌로부터 제조하였다. $C_{13}H_{15}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 202; 실측치, 202.

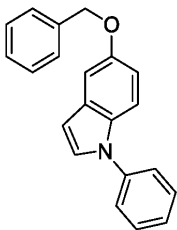
[0725] 실시예 31: 2-(1-사이클로펜틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0726]

[0727] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 3% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-사이클로펜틸-1H-인돌-5-올로부터 제조하였다. 1H NMR(400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.72-1.76(m, 2H), 1.87-1.91(m, 4H), 2.15-2.21(m, 2H), 4.92(t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.49(d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.08(dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.51(brs, 1H), 8.64(brs, 1H). $C_{20}H_{18}N_4O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 347; 실측치, 347.

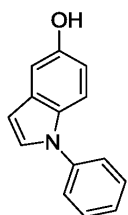
[0728] 제조예 32A: 5-벤질옥시-1-페닐-1H-인돌



[0729]

[0730] DMF(17 mL) 중의 요오도벤젠(1.83 g, 8.97 mmol), 5-벤질옥시-1H-인돌(2.0 g, 8.97 mmol), CuI(171 mg, 0.90 mmol) 및 CS_2CO_3 (5.8 g, 17.94 mmol)의 혼합물을 밤새 120°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피(PE:EA, 15:1 내지 10:1)로 정제하여 표제 화합물 1.29 g(49%)을 수득하였다. $C_{21}H_{17}NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 300; 실측치, 300.

[0731] 제조예 32B: 1-페닐-1H-인돌-5-올

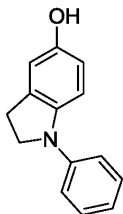


[0732]

[0733] EtOH(20 mL) 중의 5-벤질옥시-1-페닐-1H-인돌(100 mg, 0.33 mmol)의 용액에 Pd/C(20 mg)를 가하고, 혼합물을

밤새 실온에서 H₂ 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 농축시켜 표제 미정제 생성물 70 mg(100%)을 수득하였다. C₁₄H₁₁N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 210; 실측치, 210.

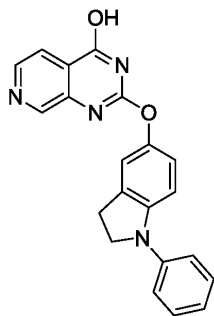
[0734] **제조예 32C: 1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-올**



[0735]

[0736] AcOH(10 mL) 중의 1-페닐-1H-인돌-5-올(500 mg, 2.4 mmol)의 용액에 NaBH₃CN(1.2 g, 19.1 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 물로 희석하고, pH 8로 포화 Na₂CO₃으로 염기성화하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 미정제 생성물 200 mg(40%)을 수득하였다. C₁₅H₁₅N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 226; 실측치, 226.

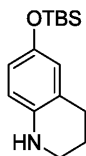
[0737] **실시예 32: 2-(1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0738]

[0739] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 16% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.14(t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.00(t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.11(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.27(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.87(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 13.04(brs, 1H). C₂₁H₁₆N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 357; 실측치, 357.

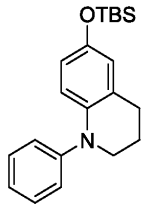
[0740] **제조예 33A: 6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린**



[0741]

[0742] DCM(20 mL) 중의 1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올(1.0 g, 6.7 mmol) 및 이미다졸(1.4 g, 20.1 mmol)의 용액에 TBSCl(1.7 g, 7.4 mmol)를 얼음 욕조 온도에서 가하고, 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 희석하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 생성물 1.7g(97%)을 수득하였다.

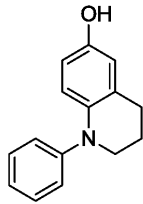
[0743] 제조예 33B: 6-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린



[0744]

[0745] 톨루엔(10 mL) 중의 6-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린(100 mg, 0.38 mmol), 요오도-벤젠(78 mg, 0.38 mmol), BINAP(24 mg, 0.038 mmol) 및 Cs₂CO₃(248 mg, 0.76 mmol)의 현탁액에 Pd₂(dba)₃(18 mg, 0.019 mmol)을 N₂ 대기하에 가하였다. 반응을 환류하에 밤새 교반하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE)로 정제하여 표제 생성물 100 mg(78%)을 수득하였다. C₂₁H₂₉NOSi에 대한 [M+H] 계산치, 340; 실측치, 340.

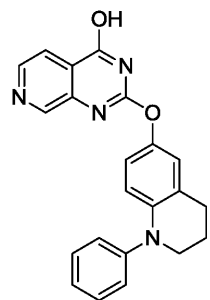
[0746] 제조예 33C: 1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올



[0747]

[0748] THF(20 mL) 중의 용액 6-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린(700 mg, 2.1 mmol)에 TBAF(4.1 mL, 1.0 M in THF, 4.1 mmol)를 실온에서 가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 6:1)로 정제하여 표제 생성물 250 mg(54%)을 수득하였다. C₁₅H₁₅NO에 대한 [M+H] 계산치, 226; 실측치, 226.

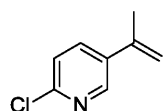
[0749] 실시예 33: 2-(1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0750]

[0751] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 26% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-올로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.96-1.98(m, 2H), 2.80(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.84(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.08-7.12(m, 1H), 7.24(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.84(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.48(brs, 1H), 8.68(brs, 1H). C₂₂H₁₈N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 371; 실측치, 371.

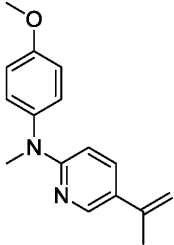
[0752] 제조예 34A: 2-클로로-5-이소프로페닐-피리딘



[0753]

[0754] 툴루엔(10 mL) 중의 2-클로로-5-요오도-피리딘(100 mg, 0.42 mmol), 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란(75 mg, 0.42 mmol), S-Phos(17 mg, 0.042 mmol) 및 K_3PO_4 (178 mg, 0.84 mmol)의 현탁액에 $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.008 mmol)을 N_2 대기하에 가하였다. 반응을 환류하에 밤새 교반하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 50:1)로 정제하여 표제 생성물 30 mg(47%)을 수득하였다. C_8H_8ClN 에 대한 [M+H] 계산치, 154; 실측치, 154.

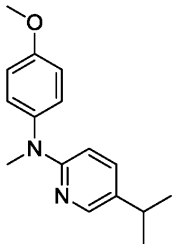
[0755] **제조예 34B: (5-이소프로페닐-피리딘-2-일)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민**



[0756]

[0757] 제조예 34A의 절차에 따라 표제 화합물을 77% 수율로 2-클로로-5-이소프로페닐-피리딘 및 (4-메톡시-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. $C_{16}H_{18}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 255; 실측치, 255.

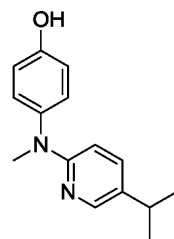
[0758] **제조예 34C: (5-이소프로필-피리딘-2-일)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민**



[0759]

[0760] 제조예 32B의 절차에 따라 표제 화합물을 99% 수율로 (5-이소프로페닐-피리딘-2-일)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. $C_{16}H_{20}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 257; 실측치, 257.

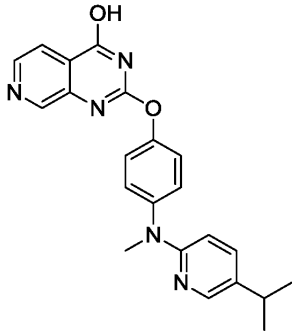
[0761] **제조예 34D: 4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페놀**



[0762]

[0763] 제조예 4B의 절차에 따라 표제 화합물을 59% 수율로 (5-이소프로필-피리딘-2-일)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. $C_{15}H_{18}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 243; 실측치, 243.

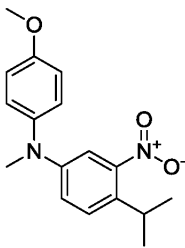
[0764] 실시예 34: 2-{4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0765]

[0766] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 28% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.16(d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 2.77-2.82(m, 1H), 3.38(s, 3H), 6.62(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34(s, 4H), 7.41(dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.87(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.04(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.72(s, 1H), 13.12(s, 1H). C₂₂H₂₁N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 388; 실측치, 388.

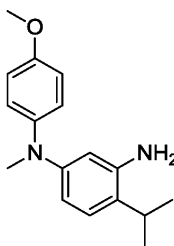
[0767] 제조예 35A: (4-이소프로필-3-니트로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민



[0768]

[0769] 제조예 27B의 절차에 따라 표제 화합물을 81% 수율로 (4-메톡시-페닐)-메틸-아민 및 4-브로모-1-이소프로필-2-니트로-벤젠으로부터 제조하였다. C₁₇H₂₀N₂O₃에 대한 [M+H] 계산치, 301; 실측치, 301.

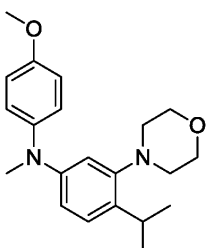
[0770] 제조예 35B: 4-이소프로필-N1-(4-메톡시-페닐)-N1-메틸-벤젠-1,3-디아민



[0771]

[0772] 제조예 32B의 절차에 따라 표제 화합물을 96% 수율로 (4-이소프로필-3-니트로-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민 으로부터 제조하였다. C₁₇H₂₂N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 271; 실측치, 271.

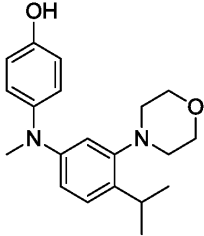
[0773] 제조예 35C: (4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민



[0774]

[0775] DMF(100 mL) 중의 4-이소프로필-N1-(4-메톡시-페닐)-N1-메틸-벤젠-1,3-디아민(2.0 g, 7.4 mmol), K₂CO₃(5.1 g, 37.1 mmol) 및 NaI(2.0 g)의 현탁액에 1-클로로-2-(2-클로로-에톡시)-에탄(1.1 g, 7.4 mmol)을 가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 생성물 1.5 g(60%)을 수득하였다. C₂₁H₂₈N₂O₂에 대한 [M+H] 계산치, 341; 실측치, 341.

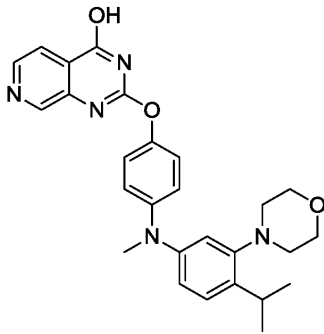
[0776] **제조예 35D: 4-[(4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-메틸-아미노]-페놀**



[0777]

[0778] 제조예 4B의 절차에 따라 표제 화합물을 59% 수율로 (4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-(4-메톡시-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₂₀H₂₆N₂O₂에 대한 [M+H] 계산치, 327; 실측치, 327.

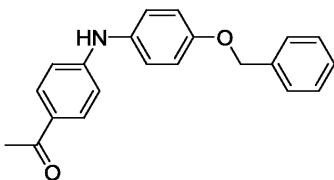
[0779] **실시예 35: 2-{4-[(4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0780]

[0781] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 23% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.17(d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.78(t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.28(s, 3H), 3.34-3.41(m, 1H), 3.72(t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 6.84-6.86(m, 2H), 6.96(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18-7.25(m, 3H), 7.88(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 13.06(brs, 1H). C₂₇H₂₉N₅O₃에 대한 [M+H] 계산치, 472; 실측치, 472.

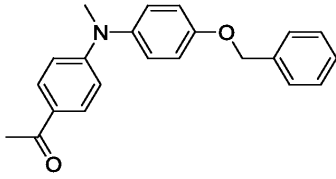
[0782] **제조예 36A: 1-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-페닐]-에탄온**



[0783]

[0784] 톨루엔(200 mL) 중의 1-(4-브로모-페닐)-에탄온(10 g, 0.05 mol), 4-벤질옥시-페닐아민(12 g, 0.06 mol), X-Phos(1.2 g, 2.5 mmol), Pd₂(dba)₃(1.16 g, 1.26 mmol) 및 K₃PO₄(16 g, 0.075 mol)의 혼합물을 밤새 N₂ 대기하에 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 5:1)로 정제하여 표제 생성물 11.7 g을 수득하였다. C₂₁H₁₉NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 318; 실측치, 318.

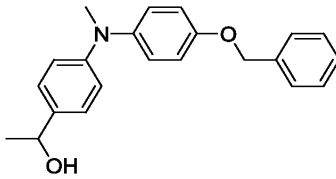
[0785] 제조예 36B: 1-[4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐]-에탄온



[0786]

[0787] 제조예 27A의 절차에 따라 표제 화합물을 68% 수율로 1-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-페닐]-에탄온으로부터 제조하였다. $C_{22}H_{21}NO_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 332 실측치, 332.

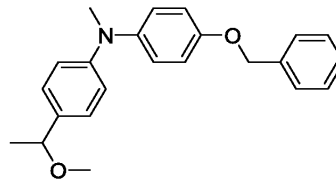
[0788] 제조예 36C: 1-[4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐]-에탄올



[0789]

[0790] 제조예 29C의 절차에 따라 표제 화합물을 99% 수율로 1-[4-(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐]-에탄온으로부터 제조하였다. $C_{22}H_{23}NO_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 334 실측치, 334.

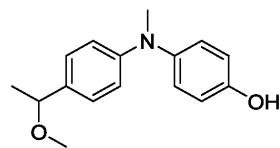
[0791] 제조예 36D: (4-벤질옥시-페닐)-[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아민



[0792]

[0793] 제조예 29D의 절차에 따라 표제 화합물을 45% 수율로 1-[4-(4-벤질옥시-페닐아미노)-페닐]-에탄온으로부터 제조하였다. $C_{23}H_{25}NO_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 348 실측치, 348.

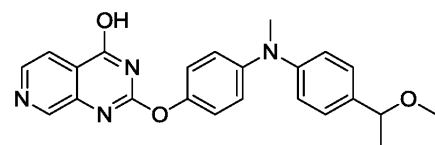
[0794] 제조예 36E: 4-[[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페놀



[0795]

[0796] THF(20 mL) 중의 (4-벤질옥시-페닐)-[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아민(0.947 g, 2.73 mmol)의 용액에 Pd/C(0.10 g)를 가하고, 혼합물을 밤새 H_2 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켜 표제 화합물 0.34 g(50%)을 수득하였다. $C_{16}H_{19}NO_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 258; 실측치, 258.

[0797] 실시예 36: 2-(4-[[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

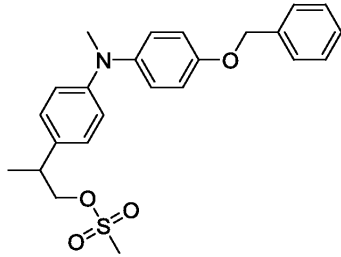


[0798]

[0799] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 23% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노]-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.41(d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.07(s, 3H), 3.27(s, 3H), 4.23-4.25(m, 1H), 7.01-7.04(m, 4H), 7.20-7.24(m, 4H), 7.86(d, J

= 5.1 Hz, 1H), 8.50(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.69(s, 1H). $C_{23}H_{22}N_4O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 403; 실측치, 403.

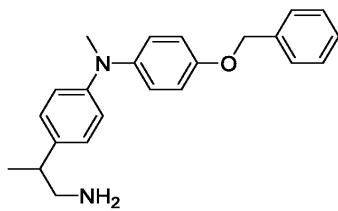
[0800] **제조예 37A: 메탄설폰산 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필 에스터**



[0801]

[0802] 제조예 30A의 절차에 따라 표제 화합물을 60% 수율로 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로판-1-올로부터 제조하였다. $C_{24}H_{27}NO_4S$ 에 대한 [M+H] 계산치, 426; 실측치, 426.

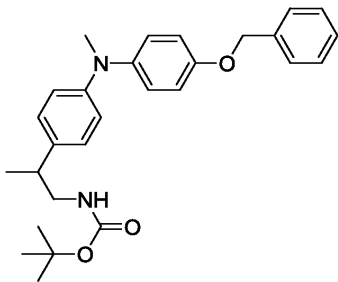
[0803] **제조예 37B: [4-(2-아미노-이소프로필)페닐]메틸[4-(페닐메톡시)페닐]아민**



[0804]

[0805] NH_3/THF (20 mL) 중의 메탄설폰산 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필 에스터(3.5 g, 8.24 mmol)의 용액을 밤새 148°C에서 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 생성물 1.71 g(60%)을 수득하였다. $C_{23}H_{26}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 347; 실측치, 347.

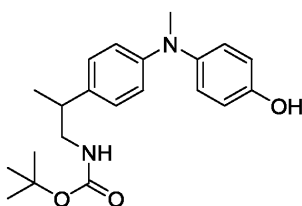
[0806] **제조예 37C: (2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필)-카바산 tert-부틸 에스터**



[0807]

[0808] THF(20 mL) 중의 [4-(2-아미노-이소프로필)페닐]메틸[4-(페닐메톡시)페닐]아민(1.7 g, 4.91 mmol), $(Boc)_2O$ (1.29 g, 5.90 mmol) 및 TEA(744 mg, 7.37 mmol)의 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 생성물 1.67 g(76%)을 수득하였다. $C_{28}H_{34}N_2O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 447; 실측치, 447.

[0809] **제조예 37D: (2-{4-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필)-카바산 tert-부틸 에스터**

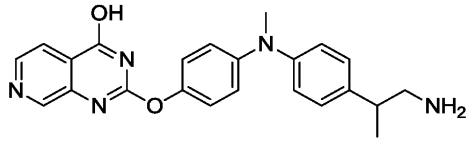


[0810]

[0811] 제조예 36E의 절차에 따라 표제 화합물을 88% 수율로 (2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필)-카

밤산 *tert*-부틸 에스터로부터 제조하였다. $C_{21}H_{28}N_2O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 357; 실측치, 357.

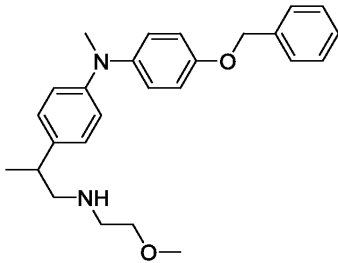
[0812] 실시예 37: 2-(4-{[4-(2-아미노-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0813]

[0814] 실시예 23의 절차에 따라 표제 화합물을 3.3% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 (2-{4-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필)-카바산 *tert*-부틸 에스터로부터 제조하였다. 1H NMR(300 MHz, CD_3OD-d_4): δ 1.28(d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.73-2.96(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.41-3.50(m, 1H), 7.04-7.08(m, 4H), 7.17-7.24(m, 4H), 7.98(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.47(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.73(s, 1H). $C_{23}H_{23}N_5O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 402; 실측치, 402.

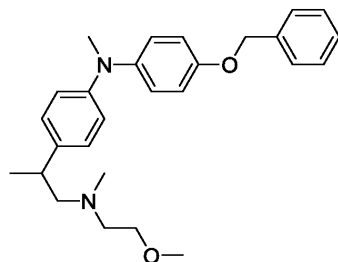
[0815] 제조예 38A: (4-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]-이소프로필}페닐)메틸[4(페닐메톡시)페닐]아민



[0816]

[0817] ACN(20 mL) 중의 메탄설폰산 2-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-프로필 에스터(1.22 g, 2.88 mmol), 2-메톡시-에틸아민(1.08 g, 14.4 mmol) 및 $NaHCO_3$ (720 mg, 8.64 mmol)의 혼합물을 밤새 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 생성물 1.14 g(100%)을 수득하였다. $C_{26}H_{32}N_2O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 405; 실측치, 405.

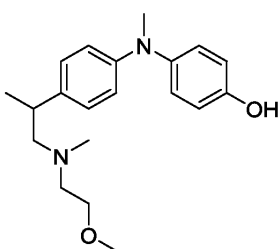
[0818] 제조예 38B: (4-{2-[(2-메톡시에틸)메틸아미노]-이소프로필}페닐)메틸[4(페닐메톡시)페닐]아민



[0819]

[0820] 제조예 27A의 절차에 따라 표제 화합물을 25% 수율로 (4-{2-[(2-메톡시에틸)아미노]-이소프로필}페닐)메틸[4(페닐메톡시)페닐]아민으로부터 제조하였다. $C_{27}H_{34}N_2O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 419 실측치, 419.

[0821] 제조예 38C: 4-[(4-{2-[(2-메톡시에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페놀

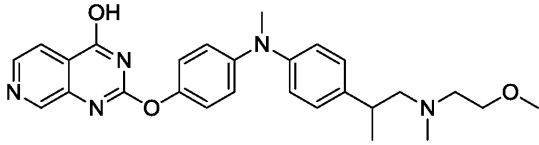


[0822]

[0823] 제조예 36E의 절차에 따라 표제 화합물을 100% 수율로 (4-{2-[(2-메톡시에틸)메틸아미노]-이소프로필}페닐)메틸

[4-(페닐메톡시)페닐]아민으로부터 제조하였다. $C_{20}H_{23}N_2O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 329; 실측치, 329.

[0824] 실시예 38: 2-{4-[(4-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

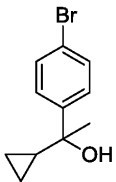


[0825]

[0826] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 23% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[(4-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(300 MHz, CD_3OD-d_4): δ 1.12-1.14(m, 3H), 2.59-2.60(m, 1H), 2.72(s, 3H), 3.04-3.66(m, 12H), 6.94-7.12(m, 8H), 7.90-7.95(m, 1H), 8.34-8.35(m, 1H), 8.73-8.74(m, 1H). $C_{27}H_{31}N_5O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 474; 실측치, 474.

[0827]

제조예 39A: 1-(4-브로모-페닐)-1-사이클로프로필-에탄올

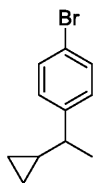


[0828]

[0829] THF(10 mL) 중의 (4-브로모-페닐)-사이클로프로필-메탄올(225 mg, 1mmol)의 용액에 CH_3MgBr (0.4 mL, 1.1 mmol)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl 로 킨칭하고, EA(3x)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 생성물 179 mg(75%)을 수득하였다. $C_{11}H_{13}BrO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 241; 실측치, 241.

[0830]

제조예 39B: 1-브로모-4-(1-사이클로프로필-에틸)-벤젠

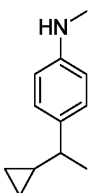


[0831]

[0832] DCM(5 mL) 중의 1-(4-브로모-페닐)-1-사이클로프로필-에탄올(138 mg, 0.575 mmol)의 용액에 $-78^\circ C$ 에서 N_2 대기 하에 Et_3SiH (87 mg, 0.75 mmol) 및 TFA(131 mg, 1.15 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응을 수성 $NaHCO_3$ 로 킨칭하고, EA(3x)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE)로 정제하여 표제 생성물 120 mg(94%)을 수득하였다. $C_{11}H_{13}Br$ 에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

[0833]

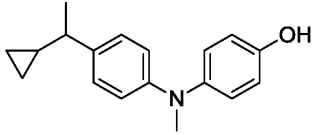
제조예 39C: [4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아민



[0834]

[0835] 메틸아민 용액(H₂O 중의 40 중량%, 35 mL) 중의 1-브로모-4-(1-사이클로프로필-에틸)-벤젠(3.7 g, 16.52 mmol) 및 Cu(53 mg, 0.825 mmol)의 혼합물을 밤새 100℃에서 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, H₂O로 희석하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 10:1)로 정제하여 표제 생성물 440 mg(15%)을 수득하였다. C₁₂H₁₇N에 대한 [M+H] 계산치, 176; 실측치, 176.

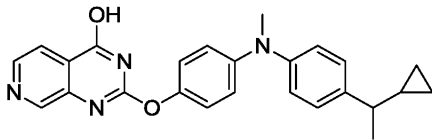
[0836] **제조예 39D: 4-([4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노)-페놀**



[0837]

[0838] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 35% 수율로 4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₁₈H₂₁N에 대한 [M+H] 계산치, 268; 실측치, 268.

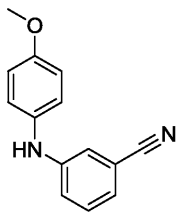
[0839] **실시예 39: 2-(4-([4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노)-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0840]

[0841] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 15% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-([4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노)-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.10-0.20(m, 2H), 0.35-0.38(m, 1H), 0.46-0.50(m, 1H), 0.89-0.93(m, 1H), 1.25(d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.91-1.97(m, 1H), 3.23(s, 3H), 6.93(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04(d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.25(m, 4H), 7.86(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.49(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 13.02(s, 1H). C₂₅H₂₄N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 413; 실측치, 413.

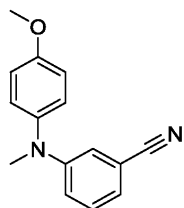
[0842] **제조예 40A: 3-(4-메톡시-페닐아미노)-벤조니트릴**



[0843]

[0844] 제조예 1A의 절차에 따라 표제 화합물을 55% 수율로 1-브로모-4-메톡시-벤젠 및 3-아미노-벤조니트릴로부터 제조하였다. C₁₄H₁₂N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

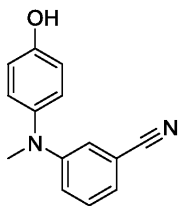
[0845] **제조예 40B: 3-([4-메톡시-페닐]-메틸-아미노)-벤조니트릴**



[0846]

[0847] 제조예 1B의 절차에 따라 표제 화합물을 67% 수율로 3-(4-메톡시-페닐아미노)-벤조니트릴로부터 제조하였다. C₁₅H₁₄N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 239; 실측치, 239.

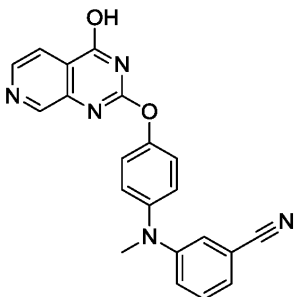
[0848] 제조예 40C: 3-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-벤조니트릴



[0849]

[0850] 제조예 4B의 절차에 따라 표제 화합물을 39% 수율로 3-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-벤조니트릴로부터 제조하였다. C₁₄H₁₂N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 225; 실측치, 225.

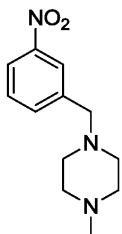
[0851] 실시예 40: 3-[[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노]-벤조니트릴



[0852]

[0853] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 37% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 3-[(4-하이드록시-페닐)-메틸-아미노]-벤조니트릴로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.30(s, 3H), 7.16-7.29(m, 5H), 7.35-7.44(m, 3H), 7.89(d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.53(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.72(s, 1H). C₂₁H₁₅N₃O₂에 대한 [M+H] 계산치, 370; 실측치, 370.

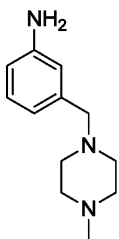
[0854] 제조예 41A: 1-메틸-4-(3-니트로-벤질)-피페라진



[0855]

[0856] DMF(80 mL) 중의 1-브로모메틸-3-니트로-벤젠(5.0 g, 23 mmol), 1-메틸-피페라진(2.3 g, 23 mmol) 및 K₂CO₃(6.4 g, 46 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 혼합물을 EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 생성물 3.2 g(59%)을 추가의 정제 없이 수득하였다. C₁₂H₁₇N₃O₂에 대한 [M+H] 계산치, 236; 실측치, 236.

[0857] 제조예 41B: 3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐아민

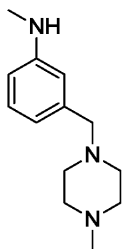


[0858]

[0859] EtOH(40 mL) 및 H₂O(10 mL) 중의 1-메틸-4-(3-니트로-벤질)-피페라진(3.20 g, 13.6 mmol), Fe(7.60 g, 136

mmol), NH₄Cl(364 mg, 6.81 mmol)의 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 메탄올 중에 재용해시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 생성물 1.3 g(46%)을 추가의 정제 없이 수득하였다. C₁₂H₁₉N₃에 대한 [M+H] 계산치, 206; 실측치, 206.

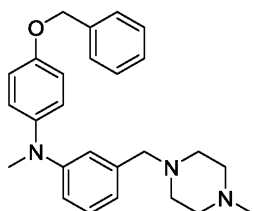
[0860] **제조예 41C: 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아민**



[0861]

[0862] 제조예 18A의 절차에 따라 표제 화합물을 57% 수율로 3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐아민으로부터 제조하였다.

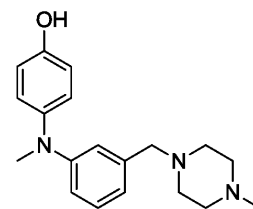
[0863] **제조예 41D: (4-벤질옥시-페닐)-메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아민**



[0864]

[0865] 톨루엔(5 mL) 중의 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아민(1.0 g, 4.6 mmol)의 용액에 1-벤질옥시-4-브로모-벤젠(1.26 g, 4.79 mmol), 비페닐-2-일-디사이클로헥실-포스판(16 mg, 0.046 mmol), Pd₂(dba)₃(42 mg, 0.046 mmol) 및 *t*-BuOK(767 mg, 6.85 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 110℃에서 N₂ 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 화합물 1.29 g(70%)을 수득하였다. C₂₆H₃₁N₃O에 대한 [M+H] 계산치, 402; 실측치, 402.

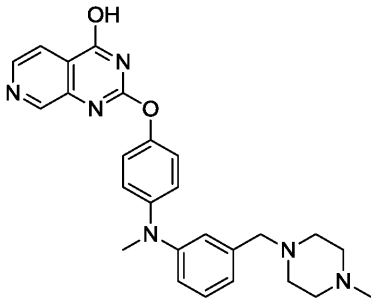
[0866] **제조예 41E: 4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페놀**



[0867]

[0868] 제조예 36E의 절차에 따라 표제 화합물을 36% 수율로 (4-벤질옥시-페닐)-메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아민로부터 제조하였다. C₁₉H₂₅N₃O에 대한 [M+H] 계산치, 312; 실측치, 312.

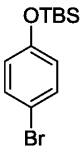
[0869] 실시예 41: 2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0870]

[0871] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 8% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.29(s, 3H), 2.38-2.57(m, 8H), 3.20(s, 3H), 3.44(s, 2H), 6.86-7.04(m, 5H), 7.16-7.26(m, 3H), 7.82(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.44(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.67(s, 1H). C₂₆H₂₈N₆O₂에 대한 [M+H] 계산치, 457; 실측치, 457.

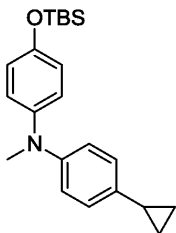
[0872] 제조예 42A: (4-브로모-페녹시)-*tert*-부틸-디메틸-실란



[0873]

[0874] 제조예 33A의 절차에 따라 표제 화합물을 90% 수율로 4-브로모-페놀로부터 제조하였다. C₁₂H₁₉BrOSi에 대한 [M+H] 계산치, 288; 실측치, 288.

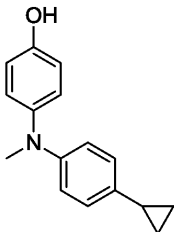
[0875] 제조예 42B: [4-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아민



[0876]

[0877] 제조예 41D의 절차에 따라 표제 화합물을 38% 수율로 (4-브로모-페녹시)-*tert*-부틸-디메틸-실란 및 (4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₂₂H₃₁NOSi에 대한 [M+H] 계산치, 354; 실측치, 354.

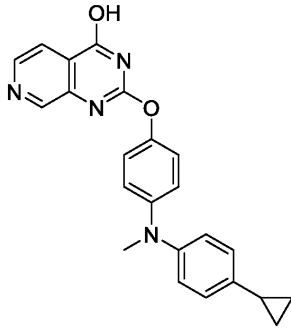
[0878] 제조예 42C: 4-[(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페놀



[0879]

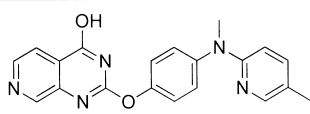
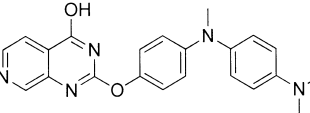
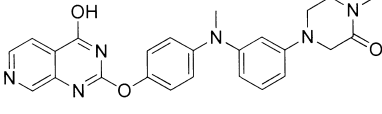
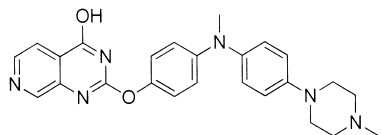
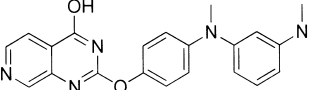
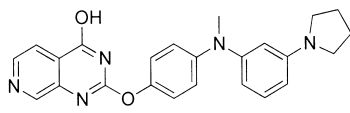
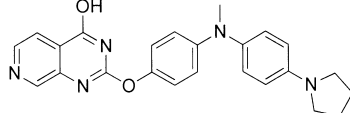
[0880] 제조예 33C의 절차에 따라 표제 화합물을 28% 수율로 [4-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-페닐]-(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아민으로부터 제조하였다. C₁₆H₁₇NO에 대한 [M+H] 계산치, 240; 실측치, 240.

[0881] 실시예 42: 2-[(4-[(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올

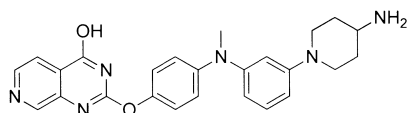
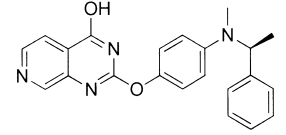
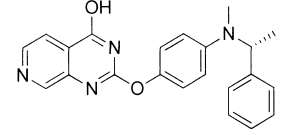
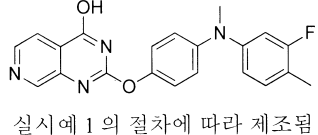
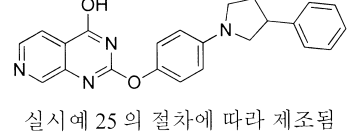
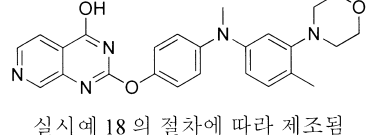


[0882]

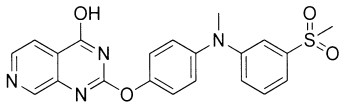
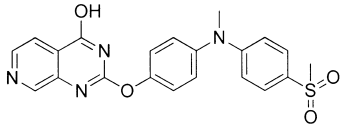
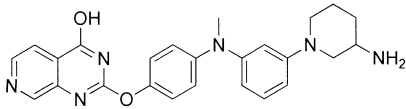
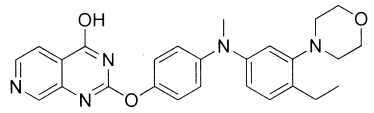
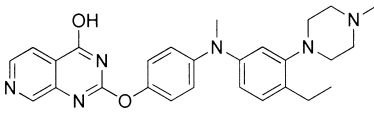
[0883] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 3% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페놀로부터 제조하였다. ^1H NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.60-0.63(m, 2H), 0.86-0.90(m, 2H), 1.86-1.88(m, 1H), 3.23(s, 3H), 6.88-7.16(m, 8H), 7.84-7.86(m, 1H), 8.47-8.49(m, 1H), 8.68(s, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 385; 실측치, 385.

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
43	 실시예 1의 절차에 따라 제조됨	360	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.15 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.61 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).
44	 실시예 1의 절차에 따라 제조됨	388	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.89 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 6.69 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 6.78 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 7.04-7.09 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).
45	 실시예 22의 절차에 따라 제조됨	457	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.89 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 6.51 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.99-7.20 (m, 5H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).
46	 실시예 22의 절차에 따라 제조됨	443	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.23 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 4H), 3.10-3.12 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 6.74 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
47	 실시예 1의 절차에 따라 제조됨	388	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.87 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 6.38-6.44 (m, 3H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).
48	 실시예 22의 절차에 따라 제조됨	414	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.96 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 3.32 (s, 3H), 6.57-6.66 (m, 4H), 7.03-7.08 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).
49	 실시예 22의 절차에 따라 제조됨	414	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.96 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 6.25-6.35 (m, 3H), 6.94-7.18 (m, 5H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).

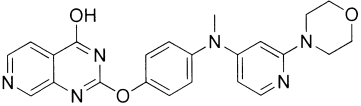
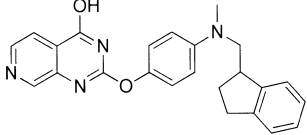
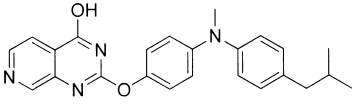
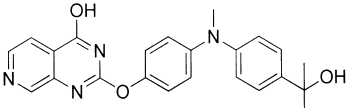
[0884]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
50	 <p>실시예 23의 절차에 따라 제조됨</p>	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.91-2.95 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 6H), 3.74-3.78 (m, 2H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 6H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).
51	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	373	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 5.14-5.16 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.24-7.37 (m, 5H), 7.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).
52	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	373	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.50 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 5.14-5.16 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.24-7.37 (m, 5H), 7.80 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).
53	 <p>실시예 1의 절차에 따라 제조됨</p>	377	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.14 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 6.69-6.77 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 5H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
54	 <p>실시예 25의 절차에 따라 제조됨</p>	385	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.96-2.06 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 1H), 3.36-3.53 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.82 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H).
55	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	444	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.19 (s, 3H), 2.77-2.80 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 4H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

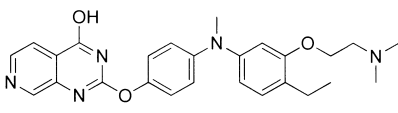
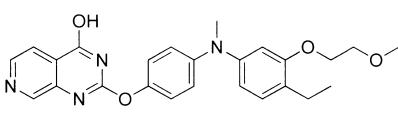
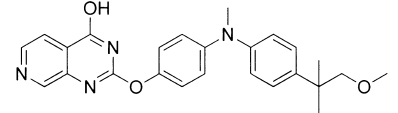
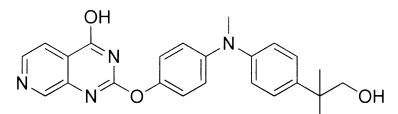
[0885]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
56	 <p>실시예 1의 절차에 따라 제조됨</p>	423	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.18 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.17-7.50 (m, 8H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).
57	 <p>실시예 1의 절차에 따라 제조됨</p>	423	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.08 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 6.89 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).
58	 <p>실시예 23의 절차에 따라 제조됨</p>	443	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.70-1.81 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 6.66-6.77 (m, 2H), 7.02-7.24 (m, 6H), 8.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).
59	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	458	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 2.60 (q, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.76-2.79 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.68-3.71 (m, 4H), 6.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
60	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	471	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.16 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.48-2.62 (m, 6H), 2.76-2.79 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

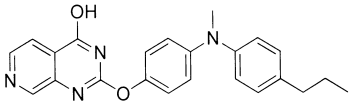
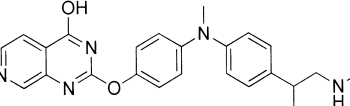
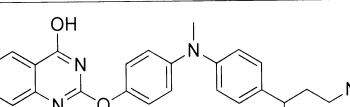
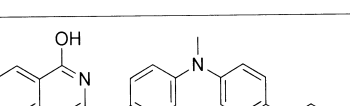
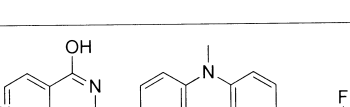
[0886]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
61	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	431	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.28-3.36 (m, 7H), 3.66-3.69 (m, 4H), 6.03-6.07 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).
62	 <p>실시예 28의 절차에 따라 제조됨</p>	399	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.82-1.86 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.52-3.55 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 6H), 7.80 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).
63	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 6H), 1.75-1.82 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).
64	 <p>실시예 26의 절차에 따라 제조됨</p>	403	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.40 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 4.93 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).

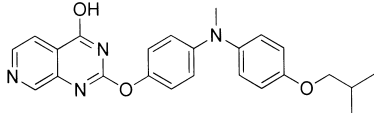
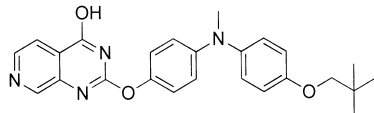
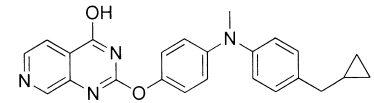
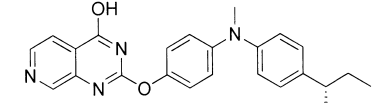
[0887]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
65	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	460	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.12 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.87 (s, 6H), 3.28 (s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.10-7.19 (m, 3H), 7.87(d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.50(d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).
66	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.11 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 2.47-2.52 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 6.59-6.66 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.06-7.17 (m, 3H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48(d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
67	 <p>실시예 29의 절차에 따라 제조됨</p>	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.22 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
68	 <p>실시예 29의 절차에 따라 제조됨</p>	417	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.20 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.67(s, 1H).

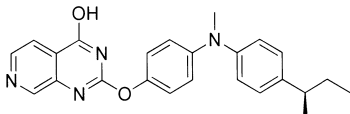
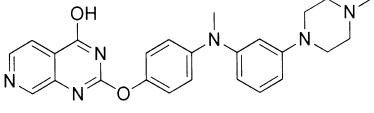
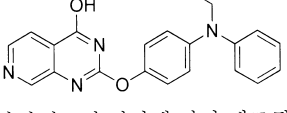
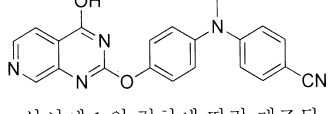
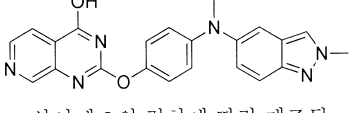
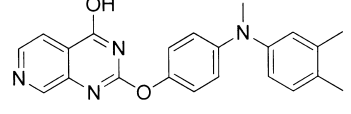
[0888]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
69	 <p>실시예 29의 절차에 따라 제조됨</p>	387	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.88 (t, <i>J</i> = 9.6 Hz, 3H), 1.53-1.57 (m, 2H), 2.49 (<i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.12-7.17 (m, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
70	 <p>실시예 30의 절차에 따라 제조됨</p>	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.25 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 7.05-7.26 (m, 8H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).
71	 <p>실시예 30의 절차에 따라 제조됨</p>	416	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.76-1.79 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 6.88-7.11 (m, 8H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H).
72	 <p>실시예 30의 절차에 따라 제조됨</p>	430	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.76-1.79 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.58-2.72 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 6.88-7.11 (m, 8H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H).
73	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	443	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.23 (s, 3H), 4.68-4.77 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 6H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).

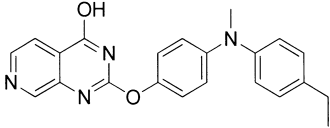
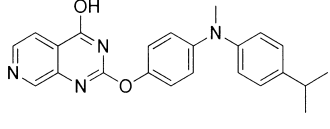
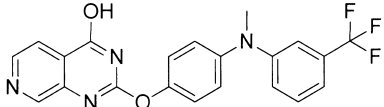
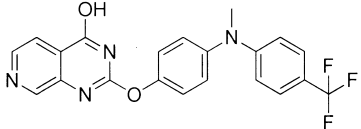
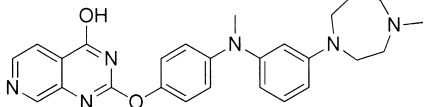
[0889]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
74	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	417	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 6H), 1.94-2.01 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.06-7.10 (m, 4H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).
75	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	431	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.96 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.06-7.10 (m, 4H), 7.84 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).
76	 <p>실시예 26의 절차에 따라 제조됨</p>	399	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.17-0.20 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H), 0.92-0.96 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.27 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).
77	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.15-7.29 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

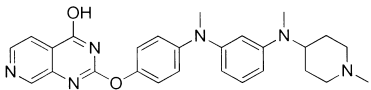
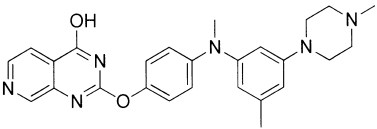
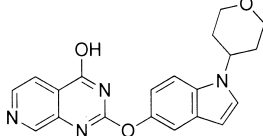
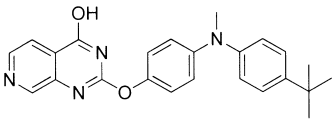
[0890]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
78	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	401	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 2.48-2.55 (m, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.15-7.29 (m, 4H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).
79	 <p>실시예 22의 절차에 따라 제조됨</p>	442	H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.22 (s, 3H), 3.08-3.11 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.32-2.39 (m, 4H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.66(s, 1H).
80	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	358	H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.17 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 5H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H).
81	 <p>실시예 1의 절차에 따라 제조됨</p>	369	H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.39 (s, 3H), 6.81 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.71 (brs, 1H), 13.13 (brs, 1H).
82	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	398	H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.29 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.68(s, 1H).
83	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	372	H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.17 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 6H), 3.22 (s, 3H), 6.83-6.87 (m, 4H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H).

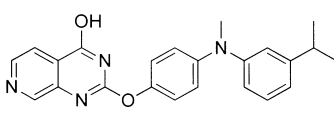
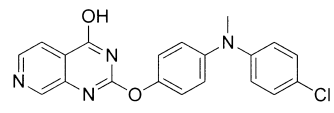
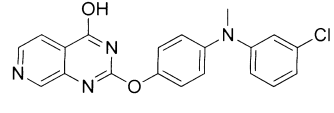
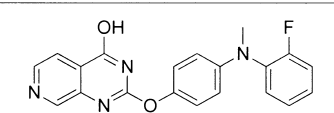
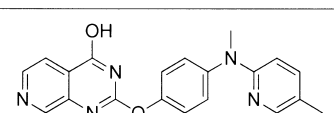
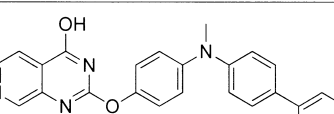
[0891]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
84	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	372	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 2.55-2.60 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
85	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	386	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.18 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 6H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.84 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H).
86	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	412	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.31 (s, 3H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H).
87	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	412	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.32 (s, 3H), 6.94 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H).
88	 <p>실시예 22의 절차에 따라 제조됨</p>	456	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.86-1.89 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.47-3.48 (m, 2H), 6.30-6.39 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

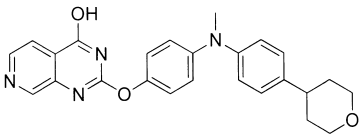
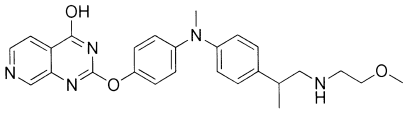
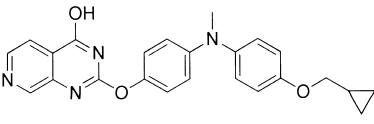
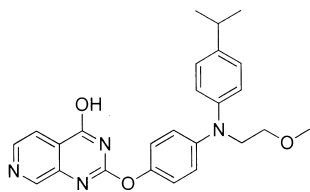
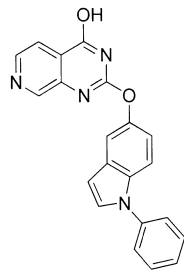
[0892]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
89	 <p>실시예 22의 절차에 따라 제조됨</p>	470	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.56-1.59 (m, 2H), 1.71-1.76 (m, 2H), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.92 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.36-3.38 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).
90	 <p>실시예 22의 절차에 따라 제조됨</p>	456	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.49-2.50 (m, 4H), 3.09-3.10 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 6.35 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).
91	 <p>실시예 31의 절차에 따라 제조됨</p>	363	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.92-2.08 (m, 4H), 3.58 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.00-4.03 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H).
92	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	400	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.28 (s, 9H), 3.27 (s, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 13.05 (s, 1H).

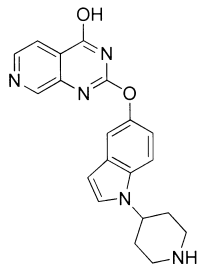
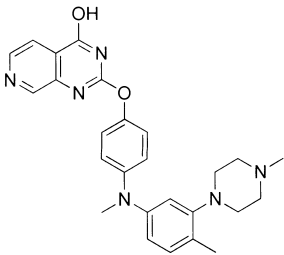
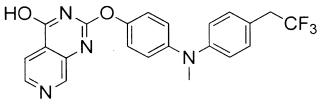
[0893]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
93	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	386	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 2.85 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 6.89-7.01 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.52-8.73 (m, 2H), 13.07 (s, 1H).
94	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.28 (s, 3H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H).
95	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	379	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.32 (s, 3H), 6.85-6.92 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).
96	 <p>실시예 18의 절차에 따라 제조됨</p>	363	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 3.36 (s, 3H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.85 (s, 1H), 8.47-8.49 (br, 1H), 8.65-8.70 (br 1H).
97	 <p>실시예 34의 절차에 따라 제조됨</p>	374	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.14 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 2.45-2.47 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 5H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
98	 <p>실시예 34의 절차에 따라 제조됨</p>	427	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.43-2.50 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 2H), 4.21-4.22 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 4H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).

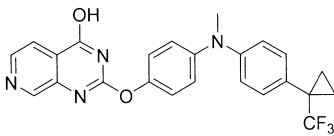
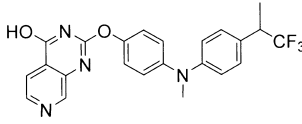
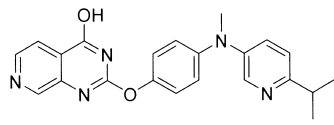
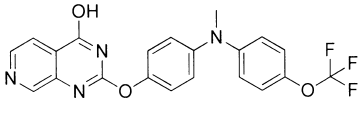
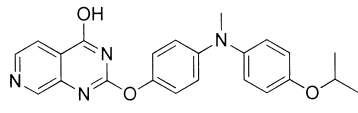
[0894]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
99	 <p>실시예 34의 절차에 따라 제조됨</p>	429	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.65-1.68 (m, 4H), 2.49-2.51 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.40-3.41 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 2H), 6.93-7.05 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 13.07 (s, 1H).
100	 <p>실시예 37의 절차에 따라 제조됨</p>	460	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄): δ 1.19-1.26 (m, 3H), 2.64-2.70 (m, 1H), 3.07-3.66 (m, 12H), 7.07-7.20 (m, 8H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.47-8.50 (m, 1H), 8.75-8.77 (m, 1H).
101	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	415	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 0.29-0.31 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H), 1.20-1.21 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.09-7.12 (m, 4H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 13.00 (s, 1H).
102	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	413	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD- <i>d</i> ₄): δ 1.25 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 2.86-2.88 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.06-7.13 (m, 4H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H).
103	 <p>실시예 32의 절차에 따라 제조됨</p>	355	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 6.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 6H), 7.76 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.50-8.67 (m, 2H), 13.10 (s, 1H).

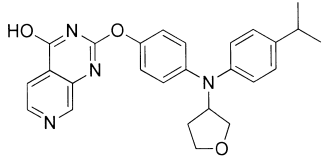
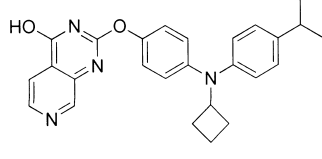
[0895]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
104	 <p>실시예 31의 절차에 따라 제조됨</p>	362	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.63-1.88 (m, 4H), 2.58-2.67 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).
105	 <p>실시예 23의 절차에 따라 제조됨</p>	457	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.48-2.49 (m, 4H), 2.80-2.85 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 6.69-6.73 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz), 8.66 (s, 1H).
106	 <p>실시예 39의 절차에 따라 제조됨</p>	426	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 3.28 - 3.31 (m, 3 H) 3.49 - 3.63 (m, 2 H) 6.98 - 7.06 (m, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.26 (br. s., 4 H) 7.81 - 7.94 (m, 1 H) 8.44 - 8.58 (m, 1 H) 8.65 - 8.79 (m, 1 H) 12.78 - 13.25 (s, 1 H)

[0896]

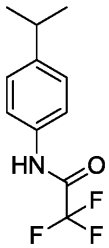
실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) <i>m/z</i>	NMR 스펙트럼 데이터
107	 <p>실시예 39의 절차에 따라 제조됨</p>	452	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.22 - 1.38 (m, 2 H) 2.48 - 2.50 (m, 3 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 2 H) 7.27 - 7.39 (m, 4 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.47 - 8.57 (m, 1 H) 8.70 - 8.75 (m, 1 H) 13.02 - 13.18 (s, 1 H)
108	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	440	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.38 - 1.47 (m, 3 H) 3.29 - 3.31 (s, 3 H) 3.62 - 3.79 (m, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 - 7.36 (m, 4 H) 7.84 - 7.93 (s, 1 H) 8.45 - 8.59 (s, 1 H) 8.65 - 8.79 (s, 1 H) 12.98 - 13.20 (s, 1 H)
109	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	387	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.19 - 1.27 (m, 6 H) 2.47 - 2.49 (m, 3 H) 2.93 - 3.09 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.21 - 7.30 (m, 3 H) 7.40 - 7.49 (m, 1 H) 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 8.23 - 8.32 (m, 1 H) 8.48 - 8.58 (m, 1 H) 8.66 - 8.77 (m, 1 H) 13.01 - 13.16 (s, 1 H)
110	 <p>실시예 26의 절차에 따라 제조됨</p>	429	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 3.29 (s, 3 H) 7.02 - 7.05 (m, 2 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.86 - 7.88 (m, 1 H) 8.50 - 8.52 (m, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 13.10 (s, 1 H)
111	 <p>실시예 5의 절차에 따라 제조됨</p>	403	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ ppm 1.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H), 3.21 (s, 3 H), 4.51-4.59 (m, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 4 H), 7.85 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H) 8.67(s, 1 H) 12.98 (s, 1 H)

[0897]

실시예	구조 (기재된 실시예의 절차에 따라 제조됨)	MS (ESI) m/z	NMR 스펙트럼 데이터
112	 <p>실시예 47의 절차에 따라 제조됨</p>	422	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6H), 1.81-1.83 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).
113	 <p>실시예 47의 절차에 따라 제조됨</p>	426	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 1.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.58-1.77 (m, 4H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.48-8.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 13.01 (brs, 1H).

[0898]

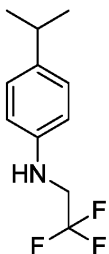
[0899] 제조예 114A: 2,2,2-트리플루오로-N-(4-이소프로필-페닐)-아세트아미드



[0900]

[0901] DCM(60ml) 중의 4-이소프로필-페닐아민(1.0 g, 7.4 mmol)의 용액에 피리딘(1.8 g, 22.2 mmol) 및 TFAA(1.9 g, 8.9 mmol)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 수성 NaHCO₃으로 쉐킹하고, 혼합물을 EA(80 mL × 3)로 추출하였다. 배합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc, 30:1)로 정제하여 표제 화합물(1.6 g, 94%)을 황색 오일로서 수득하였다. C₁₁H₁₂F₃N에 대한 [M+H] 계산치, 232; 실측치, 232.

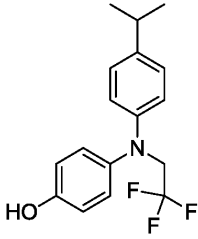
[0902] 제조예 114B: (4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민



[0903]

[0904] THF(70 mL) 중의 2,2,2-트리플루오로-N-(4-이소프로필-페닐)-아세트아미드(1.6 g, 7.0 mmol)의 용액에 DMSB(7 mL, 14.0 mmol)를 가하고, 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 반응을 H₂O(70 mL)로 쉐킹하고, 에터(80 mL × 3)로 추출하였다. 배합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 수득된 잔여물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EtOAc, 50:1)로 정제하여 표제 화합물(800 mg, 53%)을 황색 오일로서 수득하였다. C₁₁H₁₄F₃N에 대한 [M+H] 계산치, 218; 실측치, 218

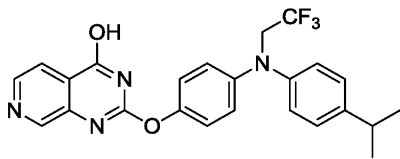
[0905] 제조예 114C: 4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페놀



[0906]

[0907] 제조예 33C의 절차에 따라 표제 화합물을 73% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 (4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아민으로부터 제조하였다. $C_{17}H_{18}F_3NO$ 에 대한 [M+H] 계산치, 310; 실측치, 310.

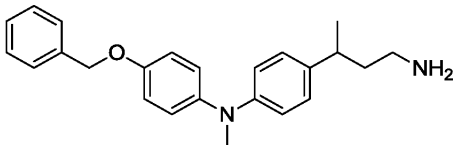
[0908] 실시예 114: 2-{4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0909]

[0910] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 11% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-[(4-이소프로필-페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페놀로부터 제조하였다. 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.20-1.22(m, 6H), 2.88-2.89(m, 1H), 4.59-4.62(m, 2H), 6.94(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 7.07-7.10(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25(m, 4H), 7.86-7.88(d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.51(d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.70(s, 1 H). $C_{24}H_{21}F_3N_4O_2$ 에 대한 [M+H] 계산치, 455; 실측치, 455.

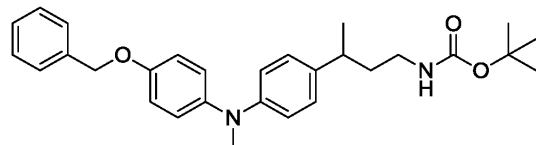
[0911] 제조예 115A: [4-(3-아미노-1-메틸프로필)페닐]메틸[4-(페닐메톡시)페닐]아민



[0912]

[0913] THF(10 mL) 중의 3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부티로니트릴(1.0 g, 2.8 mmol)의 용액에 LAH(2.3 mL, 2.4M)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킨칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 0.68 g(68%)을 수득하였다. $C_{24}H_{28}N_2O$ 에 대한 [M+H] 계산치, 361; 실측치, 361.

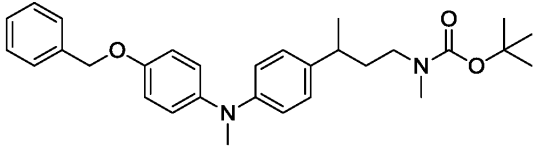
[0914] 제조예 115B: (3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부틸)-카바산 tert-부틸 에스터



[0915]

[0916] DCM(5mL) 중의 [4-(3-아미노-1-메틸프로필)페닐]메틸[4-(페닐메톡시)페닐]아민(0.68g, 1.9mmol)의 용액에 $(Boc)_2O$ (0.5 g, 2.3 mmol) 및 TEA(0.38 g, 3.8 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH_4Cl 로 킨칭하고, DCM(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 0.83 g(95%)을 수득하였다. $C_{29}H_{36}N_2O_3$ 에 대한 [M+H] 계산치, 461; 실측치, 461.

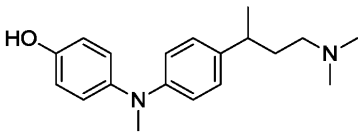
[0917] **제조예 115C: (3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부틸)-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터**



[0918]

[0919] THF(20 mL) 중의 (3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부틸)-카밤산 tert-부틸 에스터(1.9 g, 4.1 mmol)의 용액에 NaH(0.25 g, 6.15 mmol)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 0°C에서 교반하였다. CH₃I(0.7 g, 4.92 mmol)를 가하고, 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 수성 NH₄Cl로 퀘칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:10)로 정제하여 표제 화합물 1.2 g(61%)을 수득하였다. C₃₀H₃₈N₂O₃에 대한 [M+H] 계산치, 475; 실측치, 475.

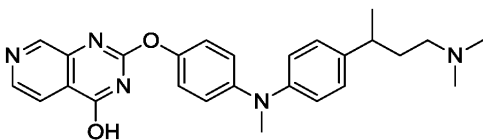
[0920] **제조예 115D: 4-{[4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐]-메틸-아미노}-페놀**



[0921]

[0922] THF(10 mL) 중의 (3-{4-[(4-벤질옥시-페닐)-메틸-아미노]-페닐}-부틸)-메틸-카밤산 tert-부틸 에스터(0.89 g, 1.88 mmol)의 용액에 LAH(1.2 mL, 2.4M)를 0°C에서 가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응물을 물로 퀘칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 MeOH 중에 용해시키고, Pd/C(30 mg)를 가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 H₂ 대기하에 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH:DCM, 1:10)로 정제하여 표제 화합물 0.4 g(72%)을 수득하였다. C₁₉H₂₆N₂O에 대한 [M+H] 계산치, 299; 실측치, 299.

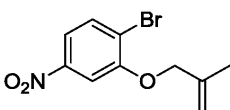
[0923] **실시예 115: 2-(4-{[4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올**



[0924]

[0925] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 5% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 N-(4-하이드록시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02(d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.25-2.27(m, 1H), 2.44-2.52(m, 1H), 2.67-2.73(m, 1H), 2.88(d, J = 26.0 Hz, 6H), 3.04-3.08(m, 2H), 3.30(s, 3H), 7.00-7.20(m, 8H), 7.87(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50(d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.67(s, 1H). C₂₆H₂₉N₅O₂에 대한 [M+H] 계산치, 444; 실측치, 444.

[0926] **제조예 116A: 1-브로모-2-(2-메틸-알릴옥시)-4-니트로-벤젠**

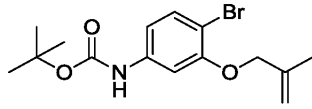


[0927]

[0928] 아세톤(20 mL) 중의 2-브로모-5-니트로-페놀(0.5 g, 2.3 mmol)의 용액에 3-브로모-2-메틸-프로펜(465 mg, 3.4 mmol) 및 K₂CO₃(633 mg, 4.6 mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 EA 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 염수로 세척하였다. 유기물을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:20)로 정제하여 표제 화합물 0.5 g(80%)을 수득하였다. C₁₀H₁₀BrNO₃에 대한

[M+H] 계산치, 271; 실측치, 271.

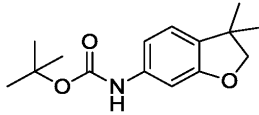
[0929] **제조예 116B: [4-브로모-3-(2-메틸-알릴옥시)-페닐]-카바산 tert-부틸 에스터**



[0930]

[0931] 메탄올(100 mL) 중의 1-브로모-2-(2-메틸-알릴옥시)-4-니트로-벤젠(3.1 g, 114 mmol)의 용액에 철 분말(1.95 g, 343 mmol) 및 NH₄Cl(2.0 g, 37mmol)을 가하고, 혼합물을 밤새 환류시키고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 수성 NaHCO₃으로 PH ~8로 조절하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 THF(50 mL) 중에 용해시키고, (Boc)₂O(3.0 g, 137 mmol) 및 TEA(2.5 g, 228 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 용매를 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:20)로 정제하여 표제 화합물 3.0 g(77%)을 수득하였다. C₁₅H₂₀BrNO₃에 대한 [M+H] 계산치, 342; 실측치, 342.

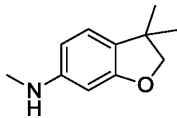
[0932] **제조예 116C: (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-카바산 tert-부틸 에스터**



[0933]

[0934] 톨루엔(10 mL) 중의 [4-브로모-3-(2-메틸-알릴옥시)-페닐]-카바산 tert-부틸 에스터(340 mg, 1 mmol)의 용액에 AIBI(16.5 mg, 0.1 mmol) 및 트리부틸틴 하이드라이드(360 mg, 1.2 mmol)를 가하고, 혼합물을 밤새 110℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EA 및 10% KF 용액을 가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 유기층을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 화합물 150 mg(57%)을 수득하였다. C₁₅H₂₁NO₃에 대한 [M+H] 계산치, 264; 실측치, 264.

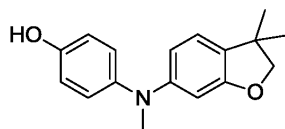
[0935] **제조예 116D: (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-아민**



[0936]

[0937] DMF(10 mL) 중의 (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-카바산 tert-부틸 에스터(1.0 g, 3.8 mmol)의 용액에 NaH(0.23 g, 5.7 mmol)를 0℃에서 가하고, 혼합물을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. CH₃I(0.65 g, 4.5 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EA(3x)로 추출하였다. 배합된 유기물을 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 DCM(10 mL) 중에 용해시키고, TFA(2 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 유기물을 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:20)로 정제하여 표제 화합물 600 mg(94%)을 수득하였다. C₁₁H₁₅NO에 대한 [M+H] 계산치, 178; 실측치, 178.

[0938] **제조예 116E: 4-[(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-아미노]-페놀**

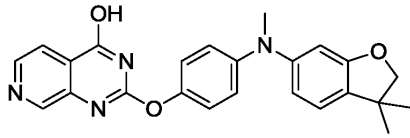


[0939]

[0940] 톨루엔(10 mL) 중의 (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-아민(300 mg, 1.7 mmol), 1-벤질옥시-4-브로모-벤젠(535 mg, 2.0 mmol), S-Phos(35 mg, 0.085 mmol), Pd₂(dba)₃(80 mg, 0.085 mmol), t-BuOK(475 mg, 4.25 mmol)의 용액을 밤새 질소 대기하에 환류시켰다. 용매를 농축시키고, 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:20)로 정제하여 (4-벤질옥시-페닐)-(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-아민(600 mg,

99%)을 수득하였다. 그 다음, 상기 벤질 보호된 생성물을 THF/MeOH 중에 용해시키고, Pd/C(50 mg)를 가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 H₂ 대기하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔여물을 실리카 겔 크로마토그래피(EA:PE, 1:10)로 정제하여 표제 화합물 430 mg(94%)을 수득하였다. C₁₇H₁₉NO₂에 대한 [M+H] 계산치, 270; 실측치, 270.

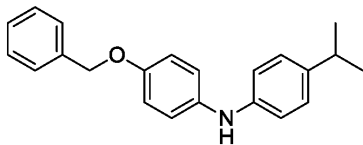
[0941] **실시예 116: (3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-[4-(4-메틸-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민**



[0942]

[0943] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 48% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 N-(4-하이드록시-페닐)-N-메틸-2-페닐-아세트아미드로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26(s, 6H), 3.22(s, 3H), 4.19(s, 2H), 6.46-6.57(m, 2H), 6.97(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10(d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.19(d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.86(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.50(d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 13.04(s, 1H). C₂₂H₁₈N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 387; 실측치, 387.

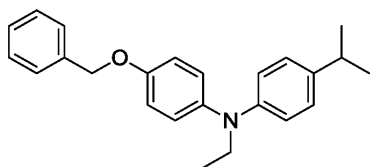
[0944] **제조예 117A: 4-(벤질옥시)-N-(4-이소프로필페닐)아닐린**



[0945]

[0946] 톨루엔(150 mL) 중의 4-(벤질옥시)아닐린(7.8 g, 39.03 mmol), 1-브로모-4-이소프로필벤젠(8.5 g, 42.93 mmol), X-Phos(2.3 g, 4.68 mmol), Pd(OAc)₂(0.53 g, 2.34 mmol) 및 Cs₂CO₃(50.9 g, 156.12 mmol)의 혼합물을 N₂로 정화한 다음, 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE:EA, 20:1)로 정제하여 표제 화합물 7.1 g(57%)을 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 1.23(d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.77-2.92(m, 1H), 5.04(s, 2H), 6.87-6.94(m, 4H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.31-7.46(m, 5H). C₂₂H₂₃NO에 대한 [M+H] 계산치, 318; 실측치, 318.

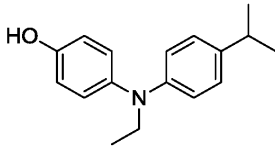
[0947] **제조예 117B: 4-(벤질옥시)-N-에틸-N-(4-이소프로필페닐)아닐린**



[0948]

[0949] DMF(5 mL) 중의 화합물 4-(벤질옥시)-N-(4-이소프로필페닐)아닐린(0.5 g, 1.58 mmol)의 용액에 NaH(189 mg, 4.73 mmol)를 가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 요오도에탄(761 mg, 4.9 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 혼합물을 수성 NH₄Cl 용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 배합된 유기층을 물(3 x 10 mL)로 세척하고, 염수로 세척하고(10 mL), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 350 mg(64%)을 갈색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 1.19(t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22(d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.76-2.90(m, 1H), 3.69(q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.06(s, 2H), 6.72-6.76(m, 2H), 6.93-6.98(m, 2H), 7.00-7.08(m, 4H), 7.31-7.47(m, 5H). C₂₄H₂₇NO에 대한 [M+H] 계산치, 346; 실측치, 346.

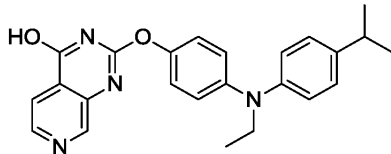
[0950] 제조예 117C: 4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페놀



[0951]

[0952] 제조예 26B의 절차에 따라 표제 화합물을 85% 수율로 4-(벤질옥시)-N-에틸-N-(4-이소프로필페닐)아닐린으로부터 제조하였다. C₁₇H₂₁NO에 대한 [M+H] 계산치, 256 실측치, 256.

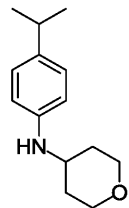
[0953] 실시예 117: 2-(4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0954]

[0955] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 5% 수율로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.28(m, 9H), 2.87-2.94(m, 1H), 3.77(q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05-7.11(m, 4H), 7.20(d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.01(brs, 1H), 8.59(brs, 1H), 8.93(s, 1H), 9.69(brs, 1H). C₂₄H₂₄N₄O₂에 대한 [M+H] 계산치, 401; 실측치, 401.

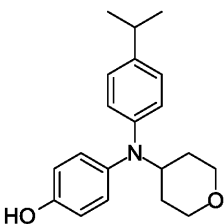
[0956] 제조예 118A: N-(4-이소프로필페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-아민



[0957]

[0958] DMF(10 mL) 중의 화합물 4-이소프로필아닐린(1.0 g, 7.4 mmol), 디하이드로-2H-피란-4(3H)-온(1.5 g, 14.8 mmol)의 용액에 AcOH(2 mL)를 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(3.2 g, 14.8 mmol)를 천천히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각하고, Na₂CO₃ 용액으로 켄칭하고, EA(2 x 20 mL)로 추출하였다. 배합된 유기물을 물(2 x 10 mL)로 세척하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔여물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(PE: EA = 10:1)로 정제하여 표제 화합물 1.5 g(93%)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 1.20(d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.39-1.53(m, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 2.75-2.85(m, 1H), 3.41-3.55(m, 3H), 3.96-4.03(m, 2H), 6.57(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.4 Hz, 2H). C₁₄H₂₁NO에 대한 [M+H] 계산치, 220; 실측치, 220.

[0959] 제조예 118B: 4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페놀

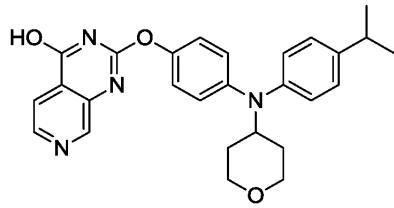


[0960]

[0961] 제조예 5A의 절차에 따라 표제 화합물을 30% 수율로 N-(4-이소프로필페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-아민으로부터

터 제조하였다. C₂₀H₂₅N₃O₂에 대한 [M+H] 계산치, 312 실측치, 312.

[0962] 실시예 118: 2-(4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올



[0963]

[0964] 실시예 1의 제조에 대한 절차에 따라 표제 화합물을 8% 수올로 2-클로로-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올 및 4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페놀로부터 제조하였다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 1.28(d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.54-1.66(m, 2H), 1.91-1.92(m, 2H), 2.90-2.97(m, 1H), 3.50-3.57(m, 2H), 4.01-4.12(m, 3H), 6.71(d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.97(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08(d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.24(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.02(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.58(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 9.09(brs, 1H). C₂₇H₂₈N₄O₃에 대한 [M+H] 계산치, 457; 실측치, 457.

[0965] II. 생물학적 평가

[0966] 실시예 1: 시험관내 효소 억제 분석

[0967] 이러한 분석은 시험 화합물이 JMJD2C 데메틸라제 활성을 억제하는 능력을 측정한다. 배칼로바이러스 발현된 JMJD2C(진뱅크(GenBank) 수탁 #BC143571, AA 2-372)를 BPS 바이오사이언스(BPS Bioscience)(Cat# 50105)로부터 구입하였다.

[0968] JMJD2C 분석

[0969] JMJD2C의 활성을 억제하는 시험 화합물의 능력을 하기 반응 조건하에 384웰 플레이트 형식으로 측정하였다: 0.3 nM JMJD2C, 300 nM H3K9me3-비오틴 표지된 펩타이드(아나스펙(Anaspec) cat# 64360), 50 mM HEPES, pH 7.3의 분석 버퍼 중의 2 μM 알파-케토글루타르산, 0.005% Brij35, 0.5 mM TCEP, 0.2 mg/ml BSA, 50 μM 나트륨 L-아스코르베이트, 및 2 μM 암모늄 철(II) 설페이트. LANCE 검출 버퍼(퍼킨엘머(PerkinElmer)) 중의 5 mM EDTA의 존재하에 검출 시약 파이코링크 스트렙타비딘-알로피코시아닌(Phycolink Streptavidin-allophycocyanin)(프로자임(Prozyme)) 및 유로폼 항-디-메틸화된 히스톤 H3 리신 9(H3K9me2) 항체(퍼킨엘머)를 각각 50 nM 및 1 nM의 최종 농도로 첨가한 후, 반응 생성물을 TR-FRET로 정량적으로 측정하였다.

[0970] 분석 반응을 하기에 따라 개시하였다. 3% DMSO 중의 11 포인트 계열 희석된 억제제 2 μl와 900 nM H3K9me3-비오틴 표지 펩타이드 및 6 μM 알파-케토글루타르산의 혼합물 2 μl를 플레이트의 각각의 웰에 가한 후, 0.9 nM JMJD2C 2 μl를 가하여 반응을 개시하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양하고, 25 nM 파이코링크 스트렙타비딘-알로피코시아닌 및 2 nM 유로폼 항-H3K9me2 항체를 함유하는 LANCE 검출 버퍼 중의 5 mM EDTA 6 μl를 가하여 중결시켰다. 실온에서 1 시간 배양 후, 플레이트를 TR-FRET 방식(320nm에서 여기, 615nm 및 665nm에서 방출)으로 엔비전멀티라벨 리더(EnVisionMultilabel Reader)에서 관독하였다. 각각의 웰에 대하여 비를 계산하고(665/615), 피팅하여 억제 상수(IC₅₀)를 측정하였다.

[0971] 데메틸라제 활성을 억제하는 본원에 기재된 화합물의 능력을 정량하고, 각각의 IC₅₀ 값을 측정하였다. 표 3은 본원에 기재된 다양한 화합물의 IC₅₀ 값을 제공한다.

[0972] 표 3

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
1	2-[4-(메틸-피리딘-2-일-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
2	2-(1-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
3	2-(1-페네틸-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
4	2-(1-벤질-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
5	2-[4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
6	2-[4-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
7	2-[3-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
8	2-(1-벤질-1H-인돌-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
9	2-[3-(벤질-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
10	2-[3-플루오로-4-(메틸-페닐-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
11	2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
12	2-(2-벤질-2H-인다졸-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
13	2-[4-(메틸(2-페닐에틸)아미노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
14	2-[2-벤질-2H-인다졸-5-일옥시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
15	2-(1-벤질-1H-인다졸-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B

[0973]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
16	2-{4-[(4-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
17	2-{4-[(3-메톡시-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
18	2-{4-[메틸-(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
19	2-{4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
20	2-[4-(메틸-p-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
21	2-[4-(메틸-m-톨릴-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
22	2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d] 피리미딘-4-올	A
23	2-(4-{[4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
24	N-[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드	B
25	2-[4-(3-페닐-피페리딘-1-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
26	2-[4-(2-페닐-모르폴린-4-일)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
27	2-{4-[메틸-(5-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
28	2-{4-[메틸-(1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
29	2-(4-{[4-(2-메톡시-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B

[0974]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
30	3-(4-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-페닐)-부티로니트릴	B
31	2-(1-사이클로헥실-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
32	2-(1-페닐-2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
33	2-(1-페닐-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-6-일옥시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
34	2-{4-[(5-이소프로필-피리딘-2-일)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
35	2-{4-[(4-이소프로필-3-모르폴린-4-일-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
36	2-(4-{[4-(1-메톡시-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
37	2-(4-{[4-(2-아미노-1-메틸-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
38	2-{4-[(4-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-1-메틸-에틸}-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
39	2-(4-{[4-(1-사이클로프로필-에틸)-페닐]-메틸-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
40	3-{[4-(4-하이드록시-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-메틸-아미노}-벤조니트릴	B
41	2-(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-아미노}-페녹시)-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
42	2-{4-[(4-사이클로프로필-페닐)-메틸-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
43	2-[4-[메틸-(5-메틸피리딘-2-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B

[0975]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
44	2-[4-[4-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
45	4-[3-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]페닐]-1-메틸피페라진-2-온	B
46	2-[4-[N-메틸-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
47	2-[4-[3-(디메틸아미노)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
48	2-[4-(N-메틸-3-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
49	2-[4-(N-메틸-4-피롤리딘-1-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
50	2-[4-[3-(4-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
51	2-[4-[메틸-[(1S)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
52	2-[4-[메틸-[(1R)-1-페닐에틸]아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
53	2-[4-(3-플루오로-N,4-디메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
54	2-[4-(3-페닐피롤리딘-1-일)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
55	2-[4-(N,4-디메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
56	2-[4-(N-메틸-3-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
57	2-[4-(N-메틸-4-메틸설포닐아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
58	2-[4-[3-(3-아미노피페리딘-1-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A

[0976]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
59	2-[4-(4-에틸-N-메틸-3-모르폴린-4-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
60	2-[4-(4-에틸-N-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
61	2-[4-(메틸-(2-모르폴린-4-일피리딘-4-일)아미노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
62	2-[4-[2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일메틸(메틸)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
63	2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로필)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
64	2-[4-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
65	2-[4-[3-[2-(디메틸아미노)에톡시]-4-에틸-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
66	2-[4-(4-에틸-3-(2-메톡시에톡시)-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
67	2-[4-(4-(1-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
68	2-[4-(4-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
69	2-[4-(N-메틸-4-프로필아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
70	2-[4-[N-메틸-4-[1-(메틸아미노)프로판-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
71	2-[4-(4-(4-아미노부탄-2-일)-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
72	2-[4-[N-메틸-4-[4-(메틸아미노)부탄-2-일]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A

[0977]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
73	2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
74	2-[4-[N-메틸-4-(2-메틸프로폭시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
75	2-[4-[4-(2,2-디메틸프로폭시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
76	2-[4-[4-(사이클로프로필메틸)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
77	2-[4-[4-[(2S)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
78	2-[4-[4-[(2R)-부탄-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
79	2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸페페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
80	2-[4-(N-에틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
81	4-[4-(4-하이드록시피리도[3,4-d]피리미딘-2-일)옥시-N-메틸아닐리노]벤조니트릴	B
82	2-[4-[메틸-(2-메틸인다졸-5-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
83	2-[4-(N,3,4-트리메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
84	2-[4-(4-에틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
85	2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
86	2-[4-[N-메틸-3-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C

[0978]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
87	2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
88	2-[4-[N-메틸-3-(4-메틸-1,4-디아제판-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
89	2-[4-[N-메틸-3-[메틸-(1-메틸피페리딘-4-일)아미노]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
90	2-[4-[N,3-디메틸-5-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
91	2-[1-(옥산-4-일)인돌-5-일]옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
92	2-[4-(4-tert-부틸-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
93	2-[4-(N-메틸-3-프로판-2-일아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
94	2-[4-(4-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
95	2-[4-(3-클로로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
96	2-[4-(3-플루오로-N-메틸아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
97	2-[4-[(5-에틸피리딘-2-일)-메틸아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
98	2-[4-[4-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
99	2-[4-[N-메틸-4-(옥산-4-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
100	2-[4-[4-[1-(2-메톡시에틸아미노)프로판-2-일]-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A

[0979]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
101	2-[4-[4-(사이클로프로필메톡시)-N-메틸아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
102	2-[4-[N-(2-메톡시에틸)-4-프로판-2-일아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
103	2-(1-페닐인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
104	2-(1-피페리딘-4-일인돌-5-일)옥시피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
105	2-[4-[N,4-디메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
106	2-[4-[N-메틸-4-(2,2,2-트리플루오로에틸)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
107	2-[4-[N-메틸-4-[1-(트리플루오로메틸)사이클로프로필]아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
108	2-[4-[N-메틸-4-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
109	2-[4-[메틸-(6-프로판-2-일피리딘-3-일)아미노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
110	2-[4-[N-메틸-4-(트리플루오로메톡시)아닐리노]페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
111	2-[4-(N-메틸-4-프로판-2-일옥시아닐리노)페녹시]피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
114	2-{4-[(4-이소프로필페닐)-(2,2,2-트리플루오로-에틸)-아미노]-페녹시}-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B
115	2-(4-{4-(3-디메틸아미노-1-메틸-프로필)-페닐}-메틸-아미노)-페녹시]-피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	A
116	(3,3-디메틸-2,3-디하이드로-벤조푸란-6-일)-메틸-[4-(4-메틸-피리도[3,4-d]피리미딘-2-일옥시)-페닐]-아민	B

[0980]

실시예	명칭	JMJD2C IC ₅₀
117	2-(4-(에틸(4-이소프로필페닐)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	C
118	2-(4-((4-이소프로필페닐)(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)페녹시)피리도[3,4-d]피리미딘-4-올	B

[0981]

[0982]

주의: 생화학적 분석 IC₅₀ 데이터는 하기 범위로 지정된다:

[0983]

A: ≤ 0.10 μM C: > 1.0 μM 내지 ≤ 10 μM

[0984]

B: > 0.10 μM 내지 ≤ 1.0 μM D: > 10 μM

[0985] 실시예 2: 시험관내 세포 기반 분석

[0986] JMJD2C 억제에 대한 일차 세포 분석은 화합물 배양 168시간 후, 브로모데옥시우리딘(BrdU) 도입을 통해 세포의 증식을 특정하는 분석이다. 시험된 세포주는 JMJD2C 유전자 증폭된 세포주 KYSE-150를 포함한다. 이는 세포 증식의 직접적인 관독으로서 S기 동안 BrdU의 DNA 도입을 측정하는 정량적 ELISA 분석이다.

[0987] 분석 원리: 이는 세포 증식의 정량에 대한 비색 면역분석이다. 시험 화합물로 168시간 동안 처리된 세포에 대하여 이들의 증식 가능성의 척도로서 S기를 통과하는 이들의 능력에 대하여 분석한다.

[0988] 분석 방법: 인간 KYSE-150(SMAD4 mut, TP53 mut) 식도 암종 세포주를 96웰 조직 배양 처리된 플레이트 위에 2,000 세포/웰로 시딩(seeding)하였다. 밤새 배양 후, 세포를 100 μM 내지 2 nM 범위의 최종 농도로 11 포인트 계열 희석으로 화합물로 처리하였다. 그 다음, 세포를 화합물의 존재하에 168시간 동안 배양하였다. 화합물 배양 후, BrdU 세포 증식 ELISA(로세(Roche))를 사용하여 세포를 분석하였다. 세포를 먼저 BrdU 표지 시약과 함께 2시간 동안 배양하였다. 2시간 후, BrdU 도입된 세포를 고정하고, 변성시키고, 항-BrdU-퍼옥시다제 항체로 1.5 시간 동안 탐색하고, 세척하였다. 최종적으로, 테트라메틸벤지딘 퍼옥시다제 기질을 각각의 웰에 15분 동안 가한 후, H₂SO₄ 정지 용액을 가하였다. 플레이트를 450 nm에서 관독하고, 원래 광학 밀도 데이터를 하기 화학식을 사용하는 IC₅₀ 계산을 위하여 XLFit(IDBS)로 옮겼다:
$$\text{핏}(fit) = (D + ((V_{max} * (x^n)) / ((x^n) + (K_m^n))))$$

[0989] 표 4는 본원에 기재된 다양한 화합물의 세포 IC₅₀ 값을 제공한다.

[0990] 표 4

실시예	세포 IC ₅₀	실시예	세포 IC ₅₀
1	C	66	C
2	A	67	A
3	B	68	B
4	B	69	A
5	B	70	D
6	A	71	C
7	C	72	D
12	C	73	A
13	C	74	A
15	C	75	A
19	B	76	A
23	C	77	A
24	D	78	A
26	D	79	A
27	D	80	B
29	B	81	D
30	A	82	D
32	C	83	B
36	B	84	A
37	D	85	A
38	A	86	B
39	A	87	B
40	D	88	D
41	C	89	C
42	B	90	D

[0991]

실시예	세포 IC ₅₀	실시예	세포 IC ₅₀
43	B	91	D
44	D	92	A
45	D	94	B
46	D	95	C
47	B	96	C
48	D	97	B
49	B	98	D
50	D	99	A
51	C	100	D
52	C	101	B
53	B	102	B
54	D	103	D
55	C	104	D
56	D	105	C
57	D	106	A
58	D	107	A
59	D	108	A
60	D	109	C
61	D	110	B
62	C	111	B
64	B	115	D
65	D	117	A

[0992]

[0993]

주의: 세포 분석 IC₅₀ 데이터는 하기 범위로 지정된다:

[0994]

A: $\leq 0.10 \mu\text{M}$ C: $> 1.0 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 10 \mu\text{M}$

[0995]

B: $> 0.10 \mu\text{M}$ 내지 $\leq 1.0 \mu\text{M}$ D: $> 10 \mu\text{M}$

[0996]

실시예 3: 생체내 제노그래프(Xenograph) 연구

[0997]

17- β 에스트라디올 0.72 mg을 함유하는 지속 방출형 펠릿을 nu/nu 마우스에 피하 이식한다. MCF-7 세포를 10% FBS 함유 RPMI에서 5% CO₂, 37°C에서 성장시킨다. 세포를 회전 하강시키고, 50% RPMI(혈청 무함유) 및 50% 매트 리젤(Matrigel) 중에 1×10^7 세포/ml로 재현탁시킨다. 펠릿 이식 2-3일 후에 MCF-7 세포를 우측 옆구리에 피하 주사하고(100 μl /동물), 종양 용적(길이 \times 너비²/2)을 격주로 모니터링한다. 종양이 $\sim 200 \text{mm}^3$ 의 평균 용적에 도달 시, 동물을 무작위로 나누어 처리를 시작한다. 동물을 4주 동안 매일 비히클 또는 화합물로 처리한다. 종양 용적 및 체중을 연구 전체에서 격주로 모니터링한다. 처리 기간이 끝나면, 혈장 및 종양 샘플을 각각 약동학적 및 약력학적 분석을 위하여 채취한다.

[0998]

III. 약제학적 제형의 제조

[0999] 실시예 1: 경구 정제

[1000] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 48 중량%, 미세결정질 셀룰로스 45 중량%, 저치환 하이드록시프로필 셀룰로스 5 중량%, 및 스테아르산마그네슘 2 중량%를 혼합하여 정제를 제조한다. 정제는 직접 압축으로 제조한다. 압축된 정제의 총 중량은 250-500 mg으로 유지한다.