



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0007319  
(43) 공개일자 2009년01월16일

(51) Int. Cl.  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2008-7024851  
(22) 출원일자 2008년10월10일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2008년10월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2007/000831  
국제출원일자 2007년03월09일  
(87) 국제공개번호 WO 2007/104944  
국제공개일자 2007년09월20일  
(30) 우선권주장  
0604944.9 2006년03월11일 영국(GB)  
0617789.3 2006년09월09일 영국(GB)

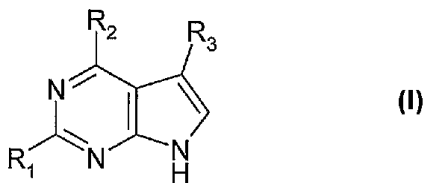
(71) 출원인  
베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드  
영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드  
613 오우크딘코트  
(72) 발명자  
브루 포울 앤드류  
영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드  
613 오우크딘코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미  
티드 내  
드라이스테일 마아틴 제임스  
영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드  
613 오우크딘코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미  
티드 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
이훈, 이두희

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) H S P 90 억제제로서 사용되는 피롤로피리미딘 유도체

(57) 요약

다음식(I)의 화합물은 HSP90 억제 활성을 가지며 그러므로 특히 암치료에 유용하다:



상기식에서 R<sub>1</sub>은 수소, 플루오르, 클로로, 브로모, 또는 식-X-Alk<sup>1</sup>-(Z)<sub>m</sub>-(Alk<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-Q 이 식에서 X는 -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, 또는 -NH-,이고 Z는 -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>A</sup>-, 또는 한 방향에서 -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -C(=S)NR<sup>A</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, 또는 -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>- (여기서, R<sup>A</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다)이고, Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup>는 임의로 치환되는 2가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 알켄일렌기이고, m, n와 p는 각각 0 또는 1이며, Q는 수소 또는 임의로 치환된 탄소 환식 또는 이종 환식기이다]의 기이고; R<sub>2</sub>는 식-(Ar<sup>1</sup>)<sub>p</sub>-(Alk<sup>1</sup>)<sub>q</sub>-(Z)<sub>r</sub>-(Alk<sup>2</sup>)<sub>s</sub>-Q (여기서 Ar<sup>1</sup>는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고, Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup>, Z와 Q는 상기에서 정의한 것과 같고, p, q, r와 s는 각각 0 또는 1이다)의 기이고; R<sub>3</sub>는 시아노(-CN), 플루오르, 클로로, 브로모, 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 플루오르 원자로 임의로 치환된 메틸, 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 플루오르 원자로 임의로 치환된 에틸, 시클로프로필, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, 또는 -NH<sub>2</sub>이다.

(72) 발명자

**데이비스 니콜라스 가렛 모어스**

영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드 613  
오우크던코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드  
내

**폴로피 니콜라스 노엘**

영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드 613  
오우크던코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드  
내

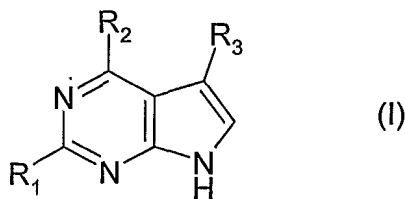
**스토크스 스테판**

영국 알지41 5유에이 버크셔 위너쉬 리딩 로드 613  
오우크던코트 베르날리스 (알 앤드 디) 리미티드  
내

## 특허청구의 범위

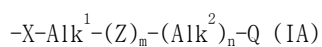
### 청구항 1

다음식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용할 수 있는 염:



상기식에서

R<sub>1</sub>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 다음식 (IA)의 기이고:



이 식에서

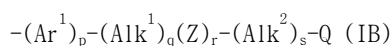
X는 -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-, 이고

Z는 -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>A</sup>-, 또는 한 방향에서 -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -C(=S)NR<sup>A</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, 또는 -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>- (여기서 R<sup>A</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup> 임의로 치환된 2가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 알켄일렌이다)이고,

m, n 와 p는 각각 0 또는 1이고,

Q는 수소 또는 임의로 치환된 탄소환식 또는 이중 환식기이다;

R<sub>2</sub>는 다음식 (IB)의 기이고:



이 식에서

Ar<sup>1</sup>은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고,

Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup>, Z와 Q는 상기식(IA)에서 정의한 것과 같고,

p, q, r과 s는 각각 0 또는 1이며;

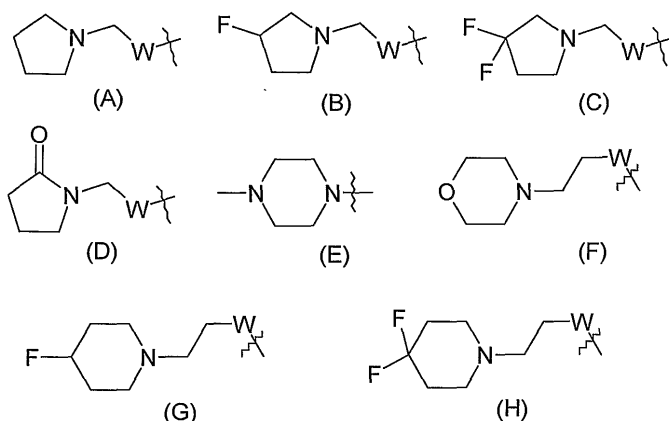
R<sub>3</sub>은 시아노 (-CN), 플루오로, 클로로, 브로모, 하나 또는 그 이상의 수소원자가 플루오르원자에 의하여 임의로 치환되는 메틸, 하나 또는 그 이상의 수소원자가 플루오르원자에 의하여 임의로 치환되는 에틸, 시클로프로필, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, 또는 -NH<sub>2</sub>이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, R<sub>3</sub>가 시아노(-CN)인 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>1</sub>이 수소, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 에틸티오, 히드록시 에틸티오, 메틸아미노, 디에틸아미노메틸티오, 메틸아미노카르보닐메틸티오, 또는 다음식 (A)-(H)의 기인 화합물:



상기식에서 W는 -O- 또는 -S-이다.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한항에 있어서,  $R_2$ 기에서  $Alk^1$  과  $Alk^2$ 가 존재할 때,  $-CH_2-$ 인 화합물.

#### 청구항 5

전술한 항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 기에서  $Ar^1$ 이 존재할 때, 임의로 치환된 페닐 고리인 화합물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 기에서, p는 1이고, q, r과 s는 각각 0이고, Q는 수소인 화합물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 기에서, p는 1이고, q, r과 s는 각각 0이고, Q는 임의로 치환된 탄소환식, 또는 이중 환식고리인 화합물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서,  $R_2$ 기에서,  $R_2$ 는 임의로 치환된 페닐, 시클로헥실, 피리딜, 몰포리노, 피페리딘일, 또는 피레라진일 고리인 화합물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$ 가 임의로 치환된 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸란일, 2-, 3- 또는 4-피리딘일, 몰포린일, 또는 피페리딘일인 화합물.

#### 청구항 10

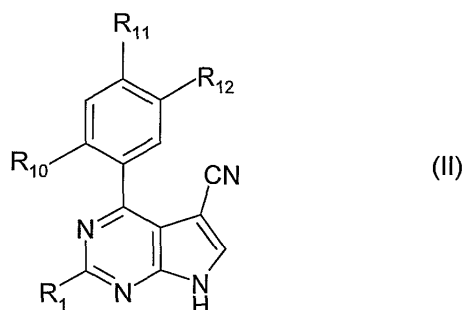
제9항에 있어서,  $R_2$ 가 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필, 비닐, 알릴, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, n-프로필옥시, 벤질옥시, 알릴옥시, 시아노메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 포르밀, 메틸-, 에틸-, 또는 n-프로필-카르보닐옥시, 메틸- 또는 에틸아미노카르보닐과 식- $O(CH_2)_nZ^1$  또는  $-S(CH_2)_nZ^1$  (여기서, n는 1, 2 또는 3이고  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 후자는 임의로 치환되며, 또는  $C_1-C_6$  알콕시기 이다); 식- $(Alk^3)_mZ^1$  (여기서  $Alk^3$ 는 2가 직쇄 또는 분지쇄 ( $C_1-C_3$ ) 알킬렌이고, m는 0 또는 1이고,  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기이고, 후자는 임의로 치환되며, 또는  $C_1-C_6$ 알콕시기이다)의 치환기에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 임의로 치환되는 페닐인 화합물.

# 청구항 11

제10항에 있어서 임의로 치환기가 페닐 고리의 2-와/또는 4-와/또는 5-위치에 있는 화합물.

# 청구항 12

제1항에 있어서, 다음식(II)을 갖는 화합물:



상기식에서

R<sub>1</sub>은 (a) 하나 또는 그 이상의 수소원자가 플루오르 원자로 임의로 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 또는 (b) 식-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup> 또는 -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup> (여기서 n는 1, 2 또는 3이고, Z<sup>1</sup>은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기이고, 후자는 임의로 치환된다)이고;

R<sub>10</sub>은 H, Cl, Br, 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

R<sub>11</sub>은 수소, Cl, Br, CN, 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, 메톡시, 에톡시, 비닐 또는 알릴이고;

R<sub>12</sub>는 (i)식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup> 또는 -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z<sup>1</sup> (여기서 n는 1, 2 또는 3이고, Z<sup>1</sup>은 일차, 이차, 삼차, 또는 환식 아미노기이다)의 기 또는, (ii)식 -(Alk<sup>3</sup>)<sub>m</sub>Z<sup>1</sup> (여기서 Alk<sup>3</sup>는 2가 직쇄 또는 분지쇄 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 알킬렌이고, m는 0 또는 1이고, Z<sup>1</sup>은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기이다)의 기이다.

# 청구항 13

제1항에 있어서, 본 실시예들 중 어느 것의 대상물인 화합물.

# 청구항 14

하나 또는 그 이상의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 담체와/또는 부형제와 함께, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물로 이루어지는 약학적 또는 수의학적 조성물.

# 청구항 15

생체 외 또는 생체 내의 HSP90 활성 억제용 조성물의 제조에 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 사용하는 용도.

# 청구항 16

상기 HSP90 활성을 억제하는데 효과적인 양의 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포유류에 투여하여서 하는, 포유류에서 HSP90 활성 억제에 반응하는 질병의 치료방법.

# 청구항 17

제15항 내지 제16항에 있어서, 면역억제 또는 바이러스성 질병, 약제 내성 균감염, 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질병, 천식, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 홍반, 건선과 염증성 장질환; 당뇨병성 망막병증과 같은 낭성 섬유증 맥관 형성-관련질환, 혈관종과 자궁내막증; 또는 세포 자멸사를 받은 부전증의 기본 요인인 질병의

치료; 또는 심장과 뇌에서 Hsp70의 상승으로 인한 저산소증-허혈성 상해로 부터 보호 치료; 또는 스크래피/CJD, 헌팅턴 또는 알츠하이머 질병의 치료에 사용되는 용도 또는 치료방법.

## 청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, 암치료에 사용하는 용도 또는 치료방법.

## 명세서

### 기술분야

- <1> 본발명은 HSP90 억제 활성을 갖는 치환된 이환식 피롤로피리미딘 화합물, 암과 같은 HSP90 활성 억제에 반응하는 질병과 관련되는 의약으로서 이 화합물의 용도와 이 화합물을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

- <2> 분자 샤페론은 단백질의 적당한 접힘과 형태를 유지하고 단백질 합성과 분해 사이의 균형을 조절하는데 결정적이다. 이들 세포증식과 세포 자멸사와 같은 여러 가지 중요한 세포기능을 조절하는데 중요함을 나타낸다(Jolly and Morimoto, 2000; Smith 등, 1998; Smith, 2001).
- <3> 열충격 단백질(Hsps)
- <4> 열충격, 알코올, 중금속과 산화성 스트레스를 포함한, 여러 가지 환경적 스트레스에 세포의 노출은 통상 열충격 단백질(Hsps)로 알려져 있는, 여러 가지 샤페론의 세포축적을 가져온다. Hsps의 유발은 최초 스트레스 손상에 대한 세포를 보호하고, 회복을 강화하고 스트레스 내성 상태의 유지를 유도한다. 그러나, 어떠한 Hsps는 중요한 세포 단백질의 성장 리스트의 정확한 접힘, 분해, 국부화와 기능을 조절함으로써 정상, 스트레스-유리 조건하에서 주요 분자 샤페론 역할을 하는 것이 명백하다.
- <5> Hsps의 여러 가지 다유전자계는 세포발현, 기능과 국부화로 변하는 개개의 유전자 생성물로 존재한다. 이들의 분자량에 따라, 예를들어, Hsp70, Hsp90과 Hsp27로 분류된다. 몇몇 인체질병은 단백질 이상 접힘의 결과로서 얻게된다(Tytell 등, 2001 논문; Smith 등, 1998). 지금까지 분자 샤페론 기관을 분열시키는 치료개발이 유익함이 증명되었다. 몇몇 증상(예를들어, 알츠하이머 질병, 광우병과 헌팅턴병)에서, 이상 접힘 단백질은 신경 변성장애를 가져오는 단백질 응집을 일으킨다. 또한, 이상 접힘 단백질은 세포에서 생리적 기능과 규제되지 않는 분자를 유도하는, 야생형 단백질 기능의 손실을 가져온다. 또한, Hsps도 암에 관련된다. 예를들면, 중앙진행의 단계에 관련되는 Hsps의 차등 발현의 흔적을 나타낸다(Martin 등, 2000; Conroy 등, 1996; Kawanishi 등, 1999; Jameel 등, 1992; Hoang 등, 2000; Lebeau 등, 1991). 여러 가지 임계적 종양 유발에서 Hsps90을 포함하는 결과와 항암 활성을 갖는 어떠한 천연 생성물이 표적으로 하고 있는 발견에 따라 이 분자 샤페론은 Hsps90의 기능을 억제하는 것이 암치료에 유용함을 예상케 한다. 이를 위하여, 현재 제일 종류로 천연 생성물 17AAG가 상II 임상실험에 있다.
- <6> Hsp90
- <7> Hsp90은 전체 세포 단백질의 약 1-2%로 구성되고, 세포에서 이는 샤페론 기능 조절을 나타낼 수 있는 광범위한 보조 단백질(공동-샤페론)을 갖는 동적 다단백질 착물을 형성한다. 이는 세포 생존도에 필수적이고 이는 이중 샤페론 기능을 나타낸다(Young 등, 2001). 세포가 주변 세포 스트레스를 받으면, Hsp90은 그들의 자연형태가 변형된 후 많은 단백질과 상호작용하여 세포 스트레스 반응의 중심 성분을 형성한다. 열충격, 중금속 또는 알코올과 같은 주변 스트레스는 국부화된 단백질 전개를 발생 시킨다. Hsp90(다른 샤페론과 협력)은 적당한 재접힘을 허용하고 비-특이적 응집을 방지하는 이러한 전개 단백질에 결합한다(Smith 등, 1998). 더불어, 최근 결과는 Hsp90도 돌연변이 단백질의 부적당한 접힘을 수정함으로써, 돌연변이 작용에 대한 완충역할을 하는 것으로 예상된다(Rutherford와 Lindquist, 1998). 그러나, Hsp90은 중요한 조절 역할을 갖는다. 소포체 상동 GRP94와 함께, 정상 생리적 조건하에서 Hsp90은 세포에서 보조관리 역할을 하고, 형태적 안정성과 여러 가지 클라이언트 단백질의 성숙을 유지한다. 이들은 세 그룹으로 세분된다: (a)스테로이드 호르몬 수용체(예를들어 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체) (b)Ser/Thr 또는 티로신 키나아제(예를들어 Her2, Raf-1, CDK4와 Lck)와 (c)분명히 관련되지 않은 단백질, 예를들어 돌연변이 p53과 텔로머라아제 hTERT의 촉매 소단위. 또한, 최근 야생형 키나아제가 Hsp90 클라이언트가 아닌 돌연변이 키나아제를 Hsp90이 안정화하고 활성화할 수 있음을 나타내고 있다(예를들어 da Rocha Dias 등이 공포한 B-Raf story, 2005 참조). 이들 단백질 모두는 세포에 있어 여러 가지

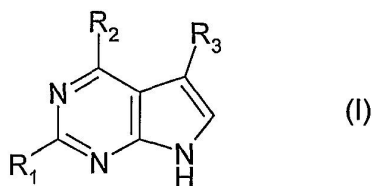
생리적 및 생화학적 과정에서 중요한 조절 역할을 한다. Hsp90의 새로운 클라이언트 단백질은 항상 다음에서 확인할 수 있다; 최근 리스트로 <http://www.picard.ch/downloads/Hsp90interactors.pdf> 참조

- <8> 인체에서 높게 보존되는 Hsp90계는 네가지 유전자, 즉 세포질 Hsp90  $\alpha$ 와 Hsp90  $\beta$  이소폼(Hickey 등, 1989), 소포체에서 GRP94(Argon 등, 2000)와 미토콘드리아 매트릭스에서 Hsp75/TRAP1(Felts 등, 2000) 아세포 국부화에서의 차이와는 별개로, Hsp90  $\alpha/\beta$ , GRP94와 TRAP1 사이의 기능에서 차이에 대하여는 거의 알려져 있지 않다. 어떠한 클라이언트 단백질이 특이적 Hsp90에 의하여 샤페론화(예를들어 단독 Grp94에 의하여 Her2) 되는 것을 예상한 최초 보고는 잘못된 것으로 판명되었다.
- <9> Hsp90은 일정범위의 클라이언트 및 조절 단백질과 일련의 복합 상호작용으로 침강한다(Smith, 2001). 비록 정밀한 분자 설명을 명료하게 하더라도, 지난 수년 이상 행한 생화학 및 X-선 결정학적 연구(Prodromou 등, 1997; Stebbins 등, 1997)에서는 Hsp90의 샤페론 기능으로의 통찰을 더욱더 상세하게 제공했다.
- <10> 이러한 문제점에 관한 초기 논쟁에 따르면, Hsp90이 ATP-의존 분자 샤페론(Prodromou 등, 1997)인 것이 분명하고, 뉴클레오티드 결합 영역의 이합체화는 ATP 가수분해에 있어 필수적이고, 바꾸어서, 이는 샤페론 기능에 필수적이다(Prodromou 등, 2000a). ATP의 결합은 N말단 영역이 '클램프 메카니즘'(Prodromou와 Pearl, 2000b)으로 알려져 있는 형태 스위치를 가져 오면서 서로 더 밀접하게 접촉을 가져오는 환형 이합체 구조의 형성을 가져온다. 이러한 형태의 스위칭은 부분적으로 Hsp90와 연관되는 여러 가지 공동-샤페론에 의하여 조절된다(Siligardi 등, 2004).
- <11> 공지된 Hsp90 억제제
- <12> 발견된 제일 종류의 Hsp90 억제제에는 화합물 허비마이신A와 젤다나마이신을 포함한, 벤조퀴논 안사마이신류가 있다. 이들은 V-Sre 종양유전자(Uehara 등, 1985)에 의하여 형질전환된 섬유아세포의 악성 표현형을 전환시키는 것을 나타내고, 따라서 두 생체외(Schulte 등, 1998) 및 생체내 동물 모델(Supko 등, 1995)에서 강한 항종양 활성을 나타내는 것이다. 면역 침강과 친화성 매트릭스 연구에서는 젤다나마이신 활동의 주요 메카니즘은 Hsp90에 결합하는 것을 포함함을 나타낸다(Whitesell 등, 1994; Schulte와 Neckers, 1998). 더욱이, X-선 결정학 연구에서는 젤다나마이신은 ATP 결합 부위에서 함께하고 Hsp90의 본래의 ATPase 활성을 억제함을 제시했다(Prodromou 등, 1997; Panaretou 등, 1998). 이러한 샤페론 주기의 중단(ATP 전도의 방해로 통하여)은 착물로 부터의 공동-샤페론 p23의 손실과 유비퀴틴 프로테아제소 경로를 통하여 분해하는 클라이언트 단백질의 표적화를 일으킨다. 17-알릴아미노, 17-데메톡시젤다나마이신(17AAG)는 세포배양과 이중 이식 모델에서 클라이언트 단백질 결합과 항종양 활성에서 나온 Hsp90 억제 성질을 보유하지만(Schilte 등, 1998; Kelland 등, 1999), 젤다나마이신보다 상당히 적은 간독성을 갖는다(Page 등, 1997). 물론, 17AAG는 그의 정제된 Hsp90에 대한 친화성보다 더욱더 큰 활성을 나타내는 것으로 생각된다. 이것은 종양세포(그러나 비-종양 형성 세포는 아니다)가 17AAG가 더 강하게 결합하는 Hsp90의 높은-친화성 형태를 함유하고 Hsp90 억제제에 관한 종양 선택성을 제공하는 예를 가져오게 한다(Kamal 등, 2003). 17AAG는 현재 제II단계 임상 시험에서 평가되고 있다.
- <13> 라디시콜은 v-Src와 v-Ha-Ras 형질전환 섬유아세포의 양성 표현형을 역전시키는 거대고리 항생물질이다(Kwon 등, 1992; Zhao 등, 1995). 이는 Hsp90 억제의 결과로서 여러 가지 신호 단백질을 분해하는 것으로 나타났다. X-선 결정학 자료로 라디시콜도 Hsp90의 N말단 영역에 결합하고 본질적 ATPase 활성을 억제하는 것을 확인했다(Roe 등, 1998). 라디시콜은 화합물의 불안정한 화학적 성질 때문에 생체내 항종양 활성이 부족하다.
- <14> 쿠마린 항생물질은 Hsp90과 일치하는 ATP 결합 부위에서 박테리아 DNA 기라아제에 결합하는 것으로 알려져 있다. 쿠마린, 노보비오신은 Hsp90의 카르복시 말단에, 즉 N-말단에서 결합하는 벤조퀴논과 안사마이신에 의하여 점유되는 다른 부위에 결합하는 것으로 나타난다(Marcu 등, 2000b). 그러나, 이것은 아직 Hsp90 기능의 억제와 여러 가지 Hsp90-샤페론화 신호 단백질의 분해를 가져온다(Marcu 등, 2000a). 젤다나마이신은 Hsp90에 이어서 노보비오신에 결합할 수 없고; 이것은 N과 C의 말단 영역 사이의 얼마간의 상호작용이 존재해야 하고 두 부위가 Hsp90 샤페론 성질에 중요하다는 관점과 일치해야 하는 것으로 생각된다.
- <15> 푸린-베이스 Hsp90 억제제, PU3는 Her2를 포함한 신호 분자의 분해를 가져오고, 흉부 암세포의 분화와 세포 주기 정지를 일으키는 것을 나타낸다(Chiosis 등, 2001). 최근 연구에서 Her2에 대한 활성과 세포성장 억제 분석에서 활성을 갖는 다른 푸린-베이스 화합물을 확인하였다(Dymock 등 2004; Kasibhatla 등 2003; Llauger 등 2005).
- <16> 특허공보 WO 2004/050087, WO 2004/056782, WO 2004/072051, WO 2004/096212, WO 2005/000300, WO 2005/021552, WO 2005/034950 Hsp90 억제제에 관한 것이다.

- <17> 치료 표적으로서 Hsp90
- <18> 종양 표현형을 운영하는데 결정적으로 중요한 여러 가지 신호경로의 조절에서의 관여가 어떠한 생체 활성 천연 생성물이 Hsp90 활성을 통하여 그들의 효과를 발휘하는 발견으로 인하여, 분자 샤페론 Hsp90은 현재 항암 약제 개발을 위한 새로운 표적으로 평가되고 있다(Neckers 등, 1999).
- <19> 겔다나마이신, 17AAG와 라디시콜 활동의 탁월한 메카니즘은 Hsp90의 본질적 ATPase 활성 억제제를 유도하는, 단백질의 N-말단 영역에 위치하는 ATP 결합 부위에서 Hsp90에 결합하는 것에 있다((Prodromou 등, 1997; Stebbins 등, 1997; Panaretou 등, 1998).
- <20> 17AAG에 의한 Hsp90 ATPase 활성의 억제는 샤페론 주기를 중단하는 샤페론-클라이언트 단백질 착물에서 p23의 손실을 유도한다. 이것은 유비퀴틴 프로테아제솜 경로를 통하여 분해하는 이들 클라이언트 단백질을 표적으로 하는 Hsp90-클라이언트 단백질 착물의 형성을 가져온다(Neckers 등, 1999; Whitesell & Lindquist, 2005). Hsp90으로의 처리는 세포증식, 세포주기 조절과 세포 자멸사, 암에서 기본적으로 중요한 과정에 포함되는 중요한 단백질(예를 들면 Her2, Akt, 에스트로겐 수용체와 CDK4)의 선택적 분해를 유도한다.
- <21> 항암제로서 17AAG의 전 임상개발은 상세히 잘 기록되어 있고(Sausville 등, 2003) 현재 제II단계 임상시험을 받고 있다. 제 I 단계 임상시험 결과는 최근 공표 되었다(Banerji 등, 2005; Goetz 등, 2005; Ramanathan 등, 2005와 Grem 등, 2005). 이들 모든 시험 중, Banerji 등에 의하여 행한 시험은 대부분 환자에게서 PD 마아크 반응을 달성하는 450m/2주의 최대 투약량으로 대부분 양성을 나타냈고 두 환자에게서는 항암활성이 가능했다.
- <22> Hsp90 기능의 억제는 세포 증식, 세포 주기 조절과 세포 자멸사, 기본적으로 중요하고, 통상 세포에서 조절되지 않는 과정에 포함되는 중요한 신호 단백질의 선택적 분해를 일으키는 것으로 나타났다(Hostein 등, 2001).
- <23> 임상에서 사용하는 이러한 표적에 대한 약제를 개발하는 매력적인 원리는 형질전환된 표현형과 연관되는 동시에 부족한 단백질에 의하여, 강한 항암효과를 얻고 정상 세포에 대한 암을 유익하게 치료한 것에 있다. 이들 Hsp90 억제제의 성과 흐름은 세포 배양과 동물모델에서 Hsp90 억제제의 항종양 활성에 있는 것으로 믿는다(Schulte 등, 1998; Kelland 등, 1999).
- <24> 최근 연구에서는 Hsp90의 아세틸화 상태도 샤페론 주기의 제어 역할을 함을 나타낸다. 소분자 억제제에 의하여 아니면 siRNA 유전자 표적화를 통한 HDAC6의 억제는 샤페론 주기를 중단 시킨다. 이와같은 처리는 소분자 ATP 부위 억제제와 유사한 모양으로 클라이언트 단백질 분해를 일으킨다(Kovacs 등, 2005; Aoyagi & Archer, 2005).
- <25> 최근 보고[Cowen 등, Science 309, 2185(2005)와 Heitman, Science 309, 2175, 2005]에서는 Hsp90은 항균제에 내성을 갖는 균 분리물의 출현과 일단 발생하면 계속적인 약제 내성이 요구되는 것을 나타냈다. 그러므로 Hsp90 억제제는 예를들어, 아줄 항균제(예로서 플루코나졸)은 물론 에치노칸딘스와 같은 더 새로운 항균제에 대하여 내성을 갖는 균주류를 재감작한다.

### 발명의 상세한 설명

- <26> 본발명은 하나의 넓은 특징으로 다음식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용할 수 있는 이들의 염을 제공한다:



- <27>
- <28> 상기식에서
- <29> R<sub>1</sub>은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 다음식 (1A)의 기이고:

- <30>  $-X-Alk^1-(Z)_m-(Alk^2)_n-Q$  (IA)

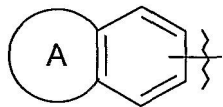
- <31> 이식에서



- <32> X는 -O-, -S-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NH-이고
- <33> Z는 -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>A</sup>-, 또는 한 방향에서 -C(=O)O-, -C(=O)NR<sup>A</sup>-, -C(=S)NR<sup>A</sup>-, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>-, -NR<sup>A</sup>C(=O)-, 또는 -NR<sup>A</sup>SO<sub>2</sub>- (여기서 R<sup>A</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고, Alk<sup>1</sup>과 Alk<sup>2</sup>는 임의로 치환된 2가 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬렌 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> 알켄일렌기이다)이고,
- <34> m, n과 p는 각각 0 또는 1이고,
- <35> Q는 수소 또는 임의로 치환된 탄소환식 또는 이중환식기이다;
- <36> R<sub>2</sub>는 다음식 (IB)의 기이고:
- <37>  $-(Ar^1)_p-(Alk^1)_q-(Z)_r-(Alk^2)_s-Q$  (IB)
- <38> 이식에서
- <39> Ar<sup>1</sup>은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고,
- <40> Alk<sup>1</sup>, Alk<sup>2</sup>, Z와 Q는 상기식 (IA)에서 정의한 것과 같고, p, q, r과 s는 각각 0 또는 1이며;
- <41> R<sub>3</sub>는 시아노(-CN), 플루오로, 클로로, 브로모, 하나 또는 그 이상의 수소원자가 플루오르 원자에 의하여 임의로 치환되는 메틸, 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 플루오르 원자에 의하여 임의로 치환되는 에틸, 시클로프로필, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, 또는 -NH<sub>2</sub>이다.
- <42> 다른 면에서, 본발명은 생체외 또는 생체내의 Hsp90 활성의 억제용 조성물의 제조에 식 (I)의 화합물, 또는 이의 염, N-산화물, 수화물 또는 용매화물을 사용하는 용도를 제공한다.
- <43> 또한 본발명은 상기 Hsp90 활성을 억제하는데 유효한 특허청구범위 제1항에 정의된 화합물의 일정량을 포유류에 투여하여서 하는, 포유류에서 Hsp90 활성의 억제에 반응하는 질병의 치료 방법을 제공한다.
- <44> 본발명의 생체내 용도와 방법은 면역 억제용 용도 또는 바이러스성 질병, 약제 내성균감염 [Hsp90 억제제가 예를들어 아졸항균제(예로서 플루코나졸)은 물론 에치노칸딘스와 같은 더 새로운 항균제에 내성을 갖는 균주류를 감작할 수 있기 때문], 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질병, 천식, 다발성 경화증, 제1형 당뇨병, 홍반, 건선과 염증성 장질환; 당뇨병성 망막병증과 같은 남성 섬유종 맥관형성-관련 질병, 혈관종과 자궁내막증의 치료; 또는 화학요법-유발독성에 대한 정상 세포의 보호; 세포 자멸사를 받는 부전증의 기본 요인인 질병의 치료; 또는 심장과 뇌에서의 Hsp70의 상승으로 인한 저산소증-허혈성 상해로부터 보호치료; 스크래피/CJD, 헌팅턴 또는 알츠하이머 질병의 치료에 사용하는 것을 포함하여, Hsp90 활성에 관련되는 질병의 치료에 사용할 수 있다. 특히 암치료용 용도를 나타낸다.
- <45> 여기에서 사용한 "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) 알킬" (여기서 a와 b는 정수이다)이란 용어는 a~b개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 뜻한다. 따라서 a가 1이고 b가 6일 때, 예를들면 이들에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸과 n-헥실이 있다.
- <46> 여기에서 사용한 "2가(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) 알킬렌기" (여기서 a와 b는 정수이다)란 용어는 a~b개의 탄소원자와 두개의 불포화원자를 갖는 포화 탄화수소쇄를 뜻한다.
- <47> 여기에서 사용한 "(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) 알켄일" (여기서 a와 b는 정수이다)이란 용어는 a~b개의 탄소원자를 갖고 적당한 E 아니면 Z 입체화학의 최소한 하나의 이중결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알켄일 부분을 뜻한다. 용어에는 예를들어, 비닐, 알릴, 1- 및 2-부텐일과 2-메틸-2-프로펜일이 있다.
- <48> 여기에서 사용한 "2가(C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>) 알켄일렌기"란 용어는 a~b개의 탄소원자, 최소한 하나의 이중결합과 두개의 불포화원자를 갖는 탄화수소쇄를 뜻한다.
- <49> 여기에서 사용한 "시클로알킬"이란 용어는 3~8개의 탄소원자를 갖는 포화 탄소환식기를 뜻하고, 예를들면 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸과 시클로옥틸이 있다.

<50> 여기에서 사용한 "시클로알켄일"이란 용어는 3~8개의 탄소원자를 갖고 최소한 하나의 이중결합을 함유하는 탄소 환식기를 뜻하며, 예를들면 시클로펜텐일, 시클로헥센일, 시클로헵텐일과 시클로옥텐일이 있다.

<51> 여기에서 사용한 "아릴"이란 용어는 일-, 이- 또는 삼-환식 탄소환식 방향족기를 뜻하며, 지방족 탄소환식 또는 이중환식 고리에 융합되는 방향족 일환식 또는 이환식 탄소환식기가 포함된다. 이와같은 기를 예시하면 페닐, 비페닐과 나프틸과 다음식의 기가 있다:



<52>

<53> 상기식에서 고리 A (i)은 임의로 치환되고, (ii)는 이에 융합되는 페닐고리의 탄소를 포함하여 5 또는 6 고리 멤버를 갖고, (iii)고리멤버로서 최소한 하나의 이종원자 O, S 또는 N을 갖는다.

<54> 여기에서 사용한 "탄소환식"이란 용어는 고리원자가 모두 탄소인 환식기를 뜻하며, 아릴, 시클로알킬과 시클로알켄일기가 있다.

<55> 여기에서 사용한 "헤테로아릴"이란 용어는 S, N과 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 이종원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 방향족기를 뜻한다. 이와같은 기를 예시하면 티에닐, 벤즈티에닐, 푸릴, 벤즈푸릴, 피롤일, 이마다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일, 벤즈티아졸일, 이소티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 벤즈옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리아졸일, 벤즈트리아졸일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일, 인돌일과 인다졸일이 있다.

<56> 여기에서 사용한 "헤테로시클일" 또는 "이중환식"이란 무제한 용어는 상술한 "헤테로아릴"을 포함하고, 특히 S, N과 O에서 선택한 하나 또는 그 이상의 이종원자를 함유하는 일-, 이- 또는 삼-환식 비-방향족기와, 이러한 다른기에 또는 일환식 탄소환식기에 공유결합하는 하나 또는 그 이상의 이러한 이종원자를 함유하는 일환식 비-방향족기를 구성하는 기를 뜻한다. 이와같은 기를 예를들면, 피롤일, 푸란일, 티에닐, 피페리딘일, 이미다졸일, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 피라졸일, 피리딘일, 피롤리딘일, 피리미딘일, 몰포린일, 피페라진일, 인돌일, 몰포린일, 벤즈푸란일, 피란일, 이소옥사졸일, 벤즈이미다졸일, 메틸렌디옥시페닐, 에틸렌디옥시페닐, 말레이미도와 석신이미도기가 있다.

<57> 본 문장에서 다른 언급이 없는한, 여기의 여는 부분에 사용된 "치환"이란 용어는 예를들어 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알콕시(탄소환식 또는 이중환식 고리의 인접한 탄소원자에서 메틸렌디옥시와 에틸렌디옥시 치환을 포함), 히드록시, 히드록시 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, 머캅토, 머캅토 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬티오, 3-6 고리 탄소원자의 일환식 탄소환식, 5 또는 6 고리 원자의 일환식 이중환식, 할로(플루오로와 클로로 포함), 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 니트릴, (-CN), 옥소, -COOH, -COOR<sup>A</sup>, -COR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, -CONH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>A</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>, -CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>A</sup>, -NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -OCONH<sub>2</sub>, -OCONHR<sup>A</sup>, -OCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -NHCOR<sup>A</sup>, -NHCOOR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>COOR<sup>A</sup>, -NHSO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>, -NHCONH<sub>2</sub>, -NR<sup>A</sup>CONH<sub>2</sub>, -NHCONHR<sup>B</sup>, -NR<sup>A</sup>CONHR<sup>B</sup>, -NHCONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> 또는 NR<sup>A</sup>CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup> (여기서 R<sup>A</sup>와 R<sup>B</sup>는 각각 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 알킬기이다)에서 선택한 최소한 하나의 치환기로 치환된 것을 의미한다. 임의의 치환기가 알킬기를 함유할 경우, 그 알킬기는 3-6 고리 탄소원자의 일환식 탄소환식기, 또는 5 또는 6 고리 원자의 일환식 이중환식기에 의하여 치환될 수 있다. 임의의 치환기가 3-6 고리 탄소원자의 일환식 탄소환식기, 또는 5 또는 6 고리 원자의 일환식 이중환식기이거나 이를 함유하는 경우, 그 고리는 그자체 상기 열거한 비-환식 임의의 치환기 중 어느 것으로 치환될 수 있다. "임의의 치환기"란 상기 설명에 포함되어 있는 치환기 중 하나를 뜻한다.

<58> 여기에서 사용한 "염"이란 용어는 염기부가, 산부가와 사차염을 포함한다. 산성인 본발명의 화합물은 알칼리 금속 수산화물, 예를들어 나트륨과 칼륨 수산화물; 알칼리 토류 금속 수산화물, 예를들어 칼슘, 바륨과 마그네슘 수산화물과 같은 염기와; 예를들어 N-에틸 피페리딘, 디벤질아민 등과 같은 유기 염기와, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 염을 포함하여, 염을 형성할 수 있다. 염기성인 이들 화합물 (I)은 예를들어, 염산 또는 브롬화수소산 같은 할로겐화수소산, 황산, 질산, 또는 인산 등과 같은 무기산과, 예를들어 초산, 타르타르산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 말산, 살리실산, 시트르산, 메탄술폰산과 p-톨루엔술폰산 등과 같은 유기산과 약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 염을 포함하여, 염을 형성할 수 있다. 상기식 (I)에 들어가는 화합물에 대한 여기의 어떠한 무조건적 언급은 화합물이 염의 형태이던 아니던 상관없이 그 화합물에 대한

언급인 것으로 해석되는 것이다.

- <59> 적당한 염에 관한 논문에 있어서는, Stahl과 Wermuth에 의한 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use(Wiley-VCH, Weinheim, 독일, 2002)참조.
- <60> 의약으로 유용한 많은 유기 화합물과 같게, 본발명의 화합물 중 최소한 몇몇은 결정성 수화물과 용매화물로서 회복할 수 있는 것으로 기대된다. 물론 이와같은 수화물과 용매화물은 단지 본발명의 활성 화합물의 특이한 물리-화학적 형태이므로 본발명의 부분을 형성한다. 상기식 (I)에 들어가는 화합물에 대한 어떠한 무제한적 언급은 화합물이 수화물 또는 용매화물의 형태이던 아니던 관계없이 그 화합물에 대한 언급인 것으로 해석되는 것이다. "용매화물"이란 용어는 본발명의 화합물과 화학당량적 양의 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용할 수 있는 용매 분자, 예를들어 에탄올을 함유하는 분자 착물을 기술하는 것으로 여기에 사용된다. "수화물"이란 용어는 상기 용매가 물일때 사용된다.
- <61> 본발명의 화합물에 존재하는 융합된 피리미딘 고리에서 질소는 산화하여 N-산화물을 형성한다. 이와같은 N-산화물은 실질적으로 모 화합물의 Hsp90 억제 활성을 보유하며, 따라서 본발명의 부분을 형성한다. 상기식 (I)에 들어가는 화합물에 대한 어떠한 무제한적 언급은 화합물이 N-산화물의 형태이던 아니던 관계없이, 화합에 대한 언급인 것으로 해석된다.
- <62> 본발명에 관한 화합물은 비대칭 원자 또는 회전 제한으로 존재하기 때문에, 하나 또는 그 이상의 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있는 것으로, 각 키랄 중심에서 R 또는 S 입체화학을 갖는 여러 가지 입체 이성질체로서 또는 각 키랄축에서 R 또는 S 입체화학을 갖는 회전장애 이성질체로서 존재할 수 있다. 본발명에는 이와같은 모든 거울상 이성질체와 부분입체 이성질체 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- <63> 또한 식 (I)의 화합물은 소위 '프로드러그'도 본발명의 범위내에 들어가며, 따라서 그들 자신 약리학적 활성이 거의 또는 전혀 없는 식 (I)의 화합물의 어떠한 유도체는 몸체에 또는 몸체상에 투여 했을 때, 예를들어 가수분해 분할에 의하여 원하는 활성을 갖는 식 (I)의 화합물로 변환된다. 이와같은 유도체는 '프로드러그'의 사용에 관한 다른 정보는 Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 14권, ACS Symposium Series (T. Higuchi와 W. Stella)와 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)에서 볼 수 있다.
- <64> 본발명에 따른 프로드러그는 예를들어, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)에 의한 Design of Prodrugs에 기술되어 있는 '프로-성분'으로서 본분야의 전문가에게 알려져 있는 어떠한 성분으로 식 (I)의 화합물에 존재하는 적당한 기능성을 대체하여 제조할 수 있다.
- <65> 또한 본발명의 범위내에 식 (I)의 화합물, 즉 약제 투여시에 생체내에 형성되는 화합물의 대사산물도 포함된다. 대사산물의 몇가지 예를들면,
- <66> (i) 식 (I)의 화합물이 메틸기를 함유할 때, 히드록시메틸 유도체 ( $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$ );
- <67> (ii) 식 (I)의 화합물이 알콕시기를 함유할 때, 이의 히드록시 유도체 ( $-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$ );
- <68> (iii) 식 (I)의 화합물이 삼차 아미노기를 함유할 때, 이의 이차 아미노 유도체 ( $-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$  또는  $-\text{NHR}^2$ );
- <69> (iv) 식 (I)의 화합물이 이차 아미노기를 함유할 때, 이의 일차 아미노 유도체 ( $-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$ );
- <70> (v) 식 (I)의 화합물이 페놀 부분을 함유할 때, 이의 페놀 유도체 ( $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$ );
- <71> (vi) 식 (I)의 화합물이 아마이드기를 함유할 때, 이의 카르복실산 유도체 ( $-\text{CONH}_2 \rightarrow \text{COOH}$ ).
- <72> 가 있다.
- <73> 기 R<sub>1</sub>
- <74> R<sub>1</sub>이 다음식 (IA)의 기일 때,
- <75>  $-\text{X}-\text{Alk}^1-(\text{Z})_m-(\text{Alk}^2)_n-\text{Q}$  (IA)
- <76> X는  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$  또는  $-\text{NH}-$ 이고, 존재할 때  $-\text{O}-$ 와  $-\text{S}-$  바람직하며;

<77> Z는 존재할 때,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(C=O)-$ ,  $-(C=S)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^A-$ , 또는 한 방향에서  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=O)NR^A-$ ,  $-C(=S)NR^A-$ ,  $-SO_2NR^A-$ ,  $-NR^AC(=O)-$ , 또는  $-NR^ASO_2-$  ( $R^A$ 는 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다). 존재할 때  $-NR^A-$ 가 바람직하며;

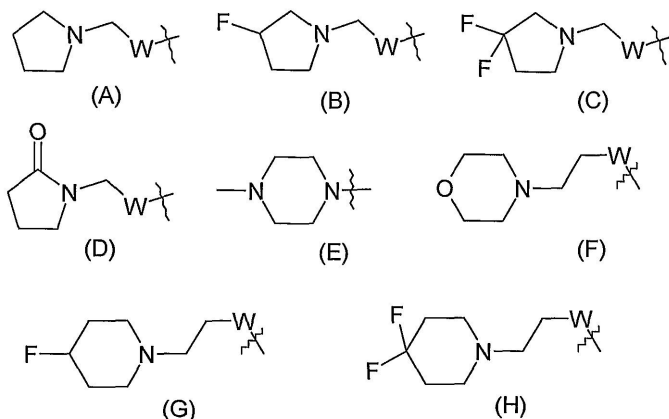
<78>  $Alk^1$ (존재할 때  $Alk^2$ )은 예를들어  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2-$  또는  $-CH_2CH=CH-$ 이고;

<79> m, n 또는 p는 각각 0 또는 1이다. 따라서 기 (A)의 한 종류에서, m과 n는 둘다 0이다. 기 (IA)의 다른 종류에서, m은 1이고 n은 0이며, 기 (IA)의 또 다른 종류에서 m은 0이고 n은 1이며;

<80> Q는 수소 또는 임의로 치환된 탄소환식 또는 이종환식기이고, 탄소환식기 Q의 예를들면 페닐, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸과 시클로헥실이 있고, 이종환식기 Q의 예를들면 피리딜, 티에닐과 푸란일과 같은 헤테로아릴기와 피페리딘일, 피레라진일, 테트라하이드로피롤일과 몰포린일과 같은 비-방향족 이종환식기가 있다.

<81> 현재  $Alk^1$ 과  $Alk^2$ 는 비치환 되는 것이 바람직하다. Q(탄소환식 또는 이종환식일 때)는 비치환 되지만, 치환될 임의의 치환기는 예를들어 메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필, 비닐, 알릴, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시, 이소프로필옥시, 벤질옥시, 알릴옥시, 시아노메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 옥소, 포르밀, 메틸-, 에틸- 또는 n-프로필-카르보닐옥시, 메틸- 또는 에틸-아미노카르보닐과 식  $-O(CH_2)_aZ^1$  (여기서 a는 1, 2 또는 3이고,  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 또는  $C_1-C_6$  알콕시기이다); 또는 식  $-(Alk^3)_bZ^1$  (여기서  $Alk^3$ 는 2가 직쇄 또는 분지쇄 ( $C_1-C_3$ ) 알킬렌이고, b는 0 또는 1이고,  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 또는  $C_1-C_6$  알콕시기이다)의 치환기에서 선택한다.

<82>  $R_1$  치환기 중 한 형은 식  $-O(CH_2)_nZ^1$  또는  $-S(CH_2)_nZ^1$  (여기서 n은 1, 2 또는 3이고  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기이고, 후자는 임의로 치환되고, 또는  $C_1-C_6$  알콕시기이다)을 갖는다. 특수한  $R_1$ 의 예를들면 수소, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 에틸티오, 히드록시에틸티오, 메틸아미노, 디에틸아미노메틸티오, 메틸아미노카르보닐메틸티오와, 다음식 (A)-(H)의 기가 있다:



<83>

<84> 상기식에서 W는  $-O-$  또는  $-S-$ 이다.

<85>  $R_2$

<86>  $R_2$ 는 다음식 (IB)의 기이다:  $-(Ar^1)_p-(Alk^1)_q-(Z)_r-(Alk^2)_s-Q$ . 식 (IB)에서:

<87>  $Ar^1$ 은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기, 예를들면 페닐, 티에닐, 벤즈티에닐, 푸릴, 벤즈푸릴, 피롤일, 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일, 벤즈티아졸일, 이소티아졸일, 벤즈이소티아졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 벤즈옥사졸일, 이소옥사졸일, 벤즈이소옥사졸일, 이소티아졸일, 트리아졸일, 벤즈트리아졸일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일, 인돌일과 인다졸일이다.  $Ar^1$ 은 임의로

치환된 페닐이 바람직하다.

<88>  $\text{Alk}^1$ 과  $\text{Alk}^2$ 는 존재할 때, 예를들어  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 이고,  $\text{Alk}^1$ 와  $\text{Alk}^2$ 는 존재할 때  $-\text{CH}_2-$ 가 바람직하며;

<89> Z는 존재할 때,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})-$ ,  $-(\text{C}=\text{S})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}-$ , 또는 한 방향에서,  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{A}}-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{A}}-$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}}-$ ,  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$ , 또는  $-\text{NR}^{\text{A}}\text{SO}_2-$  (여기서  $\text{R}^{\text{A}}$ 는 수소 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬이다)이다. Z는 존재할 때,  $-\text{O}-$  또는  $-\text{NH}-$ 인것이 바람직하며;

<90> Q는 예를들어, 임의로 치환된 페닐, 2- 또는 3-티에닐, 2- 또는 3-푸란일, 2-, 3- 또는 4-피리딘일, 몰포린일 또는 피페리딘일과 같은 페닐, 시클로헥실, 피리딜, 몰포리노, 피페리딘일, 또는 피페라진일 고리이다.

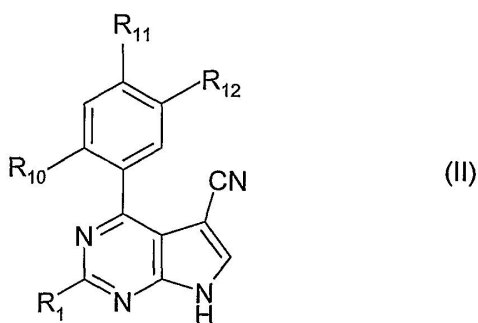
<91> 본발명의 화합물의 한 종류에 있어, 기  $\text{R}_2$ 에서 p는 1이고, q, r과 s는 각각 0이고, Q는 수소이다. 다른 종류에서는 p는 1이고, q, r과 s는 0이며, Q는 임의로 치환된 탄소환식 또는 이종환식 고리이다. 또 다른 종류에서 p, q, r과 s는 각각 1이고, Q는 수소이다.

<92> 본발명의 화합물 (I)의 한 종류에서,  $\text{R}_2$ 는 메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필, 비닐, 알릴, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시, n-프로필옥시, 벤질옥시, 알릴옥시, 시아노메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 포르밀, 메틸-, 에틸- 또는 n-프로필-카르보닐옥시, 메틸- 또는 에틸-아미노카르보닐과, 식  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  (여기서 n는 1, 2 또는 3이고,  $\text{Z}^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알콕시기이다); 또는 식  $-(\text{Alk}^3)_m\text{Z}^1$  (여기서  $\text{Alk}^3$ 는 2가 직쇄 또는 분지쇄 ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) 알킬렌이고, m는 0 또는 1이고,  $\text{Z}^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 후자는 임의로 치환되며, 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알콕시기이다)의 치환기에서 선택한 하나 또는 그 이상의 치환기에 의하여 임의로 치환된 페닐이다.  $\text{R}_2$ 가 페닐일 때, 임의의 치환기는 페닐고리의 2-와/또는 4-와/또는 5- 위치에서 바람직하다.

<93>  $\text{R}_3$

<94> 존재할 때, 이는  $\text{R}_3$ 가 시아노( $-\text{CN}$ )인 것이 바람직하다.

<95> 존재할 때, 다음식 (II)의 화합물이 특히 바람직하다:



<96>

<97> 상기식에서  $\text{R}_1$ 은 (a) 어느 한쪽의 하나 또는 그 이상의 수소원자가 플루오르 원자에 의하여 임의로 치환되는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬티오 또는  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알콕시, 또는 (b) 식  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  또는  $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  (여기서 n은 1, 2 또는 3이고  $\text{Z}^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기이고, 후자는 임의로 치환된다)의 치환기이다.

<98>  $\text{R}_{10}$ 은 H, Cl, Br, 또는  $-\text{CH}_3$  이고;

<99>  $\text{R}_{11}$ 은 수소, Cl, Br, CN, 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, 메톡시, 에톡시, 비닐 또는 알릴이고;

<100>  $\text{R}_{12}$ 는 (i) 식  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$  또는  $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{Z}^1$ 의 기 (여기서 n는 1, 2 또는 3이고  $\text{Z}^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아



미노기 또는  $C_1-C_6$  알콕시기이고); 또는 (ii) 식  $-(Alk^3)_mZ^1$ 의 기 (여기서  $Alk^3$ 는 2가 직쇄 또는 분지쇄 ( $C_1-C_3$ ) 알킬렌이고,  $m$ 는 0 또는 1이고,  $Z^1$ 은 일차, 이차, 삼차 또는 환식 아미노기, 또는  $C_1-C_6$  알콕시기이다.

<101> 본발명 화합물의 특수한 예는 여기의 실시예들에 포함된다.

<102> 본발명에 관한 화합물 (I)의 합성을 위한 다수의 합성 전략이 있지만, 모두는 합성 유기 화학자에게 알려져 있는 공지된 화학에 의한다. 따라서, 식 (I)에 따른 화합물은 표준 문헌에 기술되어 있고 본분야의 전문가에게 잘 알려져 있는 공정에 따라 합성할 수 있다. 대표적 문헌 출처는

<103> "Advanced organic chemistry", 4판(Wiley), "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2판(Pergamon), A.R.(Katritzky), "Synthesis", "Ace. Chem. Res.", "Chem. Rev"에서 볼 수 있는 논문 또는 표준 문헌 조사 온라인에 의하여 확인되는 일차 문헌 출처 또는 "Chemical Abstracts" 또는 "Beilstein"과 같은 이차 출처가 있다. 이와같은 문헌의 방법은 본 제조 실시예들의 방법과, 이와 유사한 방법에 포함된다.

<104> 본발명의 화합물은 Hsp90의 억제제이고, 암과 같은 Hsp90 활성의 억제에 반응하는 질병; 감염 C (HCV) (Waxman, 2002)와 같은 바이러스성 질병; 이식에서와 같은 면역 억제(Bijlmakers, 2000과 Yorgin, 2000); 류마티스성 관절염과 같은 항-염증성 질병(Bucci, 2000), 천식, MS, 제1형 당뇨병, 홍반, 건선과 염증성 장질환; 낭성 섬유증(Fuller, 2000); 맥관형성-관련 질병(Hur, 2002와 Kurebayashi, 2001); 당뇨병성 망막병증, 혈관종, 건선, 자궁내막증과 중앙 맥관 형성증의 치료에 유용하다. 본발명의 Hsp90 억제제는 화학요법-유발 독성에 대하여 정상 세포를 보존할 수 있고, 세포 자멸사를 받는 부전증이 기본 요인인 질병에 유용하다. 또한 이와같은 Hsp90 억제제는 세포 스트레스 또는 열충격 단백질 반응의 유도에 유익한 질병에 유용하고, 예를들면 심장(Hutter, 1996과 Trost, 1998)과 뇌(Plumier, 1997과 Rajder, 2000)에서 Hsp70의 상승으로 인한 저산소증-허혈성 상해로부터 보호하는데 유용하다. 또한 Hsp90 억제제-유발 Hsp70 수준의 증가는 단백질 이상 접힘 또는 응집이 주요 발생 요인인 질병, 예를들어 스크래피/CJD, 헌팅턴 및 알츠하이머와 같은 신경 변성 장애(Sittler, 2001; Trazelt, 1995와 Winklhofer, 2001)에 유용하다.

<105> 따라서, 본발명에는:

<106> (i) 약학적으로 또는 수의학적으로 허용할 수 있는 담체와 함께, 상기식 (I)의 화합물을 함유하는 약학적 또는 수의학적 조성물

<107> (ii) 생체의 또는 생체내 Hsp90 활성 억제용 조성물의 제조에 사용하는 상기식 (I)의 화합물의 용도

<108> (iii) 상기 Hsp90 활성을 억제하는데 효과적 양의 식 (I)의 화합물을 포유류에 투여하여서하는, 포유류에서 Hsp90 활성의 억제에 반응하는 질병 또는 증상의 치료 방법

<109> 이 포함된다.

<110> 어떠한 특정 환자에 대한 명확한 투약량 수준은 사용되는 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반건강, 성별, 식이요법, 투약시간, 투약방법, 배설율, 약제조합과 치료를 받는 특정 질병의 심도와 원인 메카니즘에 따르게 됨을 이해할 것이다. 일반적으로 경구투여 제형에 적합한 투약량은 통상 일일 일회, 이회 또는 삼회로 0.1~3000 mg 범위에 있고, 또는 동일한 일일량이 주입 또는 다른 방법에 의하여 투여된다. 그러나, 최적 투약량 수준과 투약 회수는 본분야의 전통에 따라 임상시험으로 결정된다.

<111> 본발명에 관한 화합물은 그들의 약동적 성질과 일치하는 어떠한 방법으로 투여하도록 제조할 수 있다. 경구투여 조성물은 정제, 캡슐, 분제, 입제, 함당 정제, 경구, 국소, 또는 멸균 비경구 용액이나 현탁액과 같은 액제 또는 겔제의 형태로 할 수 있다. 경구투여용 정제와 캡슐은 단위 투약 표시 형태로 할 수 있고, 결합제, 예를들어 시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제, 예를들어 락토오스, 당분, 옥수수-전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 정제 윤활제, 예를들어 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리테렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를들어 감자전분, 또는 허용할 수 있는 습윤제, 예를들어 황산 라우릴 나트륨과 같은 일반적 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 통상의 제약실무에서 잘 알려져 있는 방법에 따라 피복한다. 경구 액제는 예를들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 유탁액, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 할 수 있고, 또는 사용하기 전에 물 또는 다른 적당한 매체와 재구성할 수 있는 건성 생성물로 제조할 수 있다. 이와같은 액제는 현탁제, 예를들어 솔비톨, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코오스 시럽, 젤라틴, 수소화 식용유; 유화제, 예를들어 렉시틴, 모노올레산 솔비탄 또는 아라비아 고무; 비-수성매체(이는 식용유를 포함한다), 예를들어 아몬드유, 분별된 코코넛유, 글리세린과 같은 유성 에스테르, 프로필렌 글리콜, 또는 에틸 알코올; 방부제, 예를들어

메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산과 같은 통상적인 첨가제를 함유할 수 있고, 필요하면 통상적 기호제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

<112> 약제를 피부에 국소용으로 사용하기 위하여는, 크림, 로션 또는 연고로 만들 수 있다. 약제에 사용되는 크림 또는 연고 제형은 예를들어 영국약전과 같은 표준의약서적에 기술되어 있는 것과 같이, 본분야에서 잘 알려져 있는 일반적 제형이다.

<113> 또한 유효성분은 멸균 매체에서 비경구적으로 투여될 수 있다. 사용되는 매체와 농도에 따라서, 약제를 매체에 현탁시키거나 또는 용해 시킬 수 있다. 유리하기로는, 국부마취제, 방부제와 완충제와 같은 보조제를 매체에 용해 시키는 것이다.

<114> 본발명의 화합물은 다른 종류의 약학적 활성 약제와 함께 투여될 수 있으며, 예를들면, 암치료를 위하여, 둘 또는 그 이상의 다른 종류의 항암제와 조합한 치료법이 인정되고 보급된 방법인 것이다. 특히 다른 약제가 Hsp90 억제제와 다른 활동 형태를 가질 때, 본발명의 화합물은 이와같은 조합 치료에 사용될 수 있다.

<115> 다음 실시예는 본발명의 특수한 화합물의 제조와 활성을 예시한 것이고 이는 본발명의 전체 범위를 한정 시키려고 하는 것은 아니다.

#### <116> 일반공정

<117> 통상의 공급원에서 얻은 모든 시약은 더 이상 정제하지 않고 사용하고, 무수 용매는 통상의 공급원으로부터 얻고 더 이상 건조하지 않고 사용한다. 플래시 크로마토그래피는 사전-충전된 실리카겔 카트리지로 행한다(Strata SI-1; 61Å, Phenomenex, Cheshire, 영국 또는 IST Flash II, 54Å, Argonaut, Hengoed, 영국). 얇은층 크로마토그래피는 Merck Type 60 F<sub>254</sub> 실리카겔로 피복된 5 x 10 cm 판에서 행한다.

<118> 본발명의 화합물은 사중극 검출기에 연결된 Hewlett Packard 1100 series LC/MSD를 사용하여 LC/MS하는 특징을 갖는다(이온화 방식: 전극 분무 양성 또는 음성; 컬럼 : Phenomenex Luna 3u C18(2) 30 x 4.6 mm; 2.5 L HPLC 급 H<sub>2</sub>O에 1.93g 초산암모늄을 용해시키고, 2 mL 포름산을 가하여 제조한 완충제 A; 2.5 L의 HPLS급 아세트니트릴에 132 mL 완충제 A를 가하고 2 mL 포름산을 가하여 제조한 완충제 B; 3.75분 또는 7.5분 이상 용리 기울기 95:5 내지 5:95 완충제 A: 완충제 B: 유속=2.0 mL/분). 체류시간(RT)은 분으로 기록된다. 이온화는 다른 언급이 없는한 양성이다.

<119> 핵자기공명(NMR)분석은 Bruker DPX-400 MHz NMR 분석계로 실행한다. 참고 스펙트랄은 용매의 공지된 화학적 이동이다. 양자 NMR 자료는 다음과 같이 기록한다: ppm의 화학적 이동( $\delta$ ), 다중도(s=단일선, d=이중선, t=삼중선, q=사중선, p=오중선, m=다중선, dd=이중선의 이중선, br=광역), 통합, 커플링 상수.

<120> 본발명의 몇가지 화합물은 제조 HPLC에 의하여 정제한다. 제조 HPLC 정제는 자외선 다이오드 배열 검출(210-400 nm)과 질량-지정 수집으로 20 mL/분<sup>-1</sup>의 유속에서 실행하는 Phenomenex로부터, Gemini<sup>®</sup> 5  $\mu$ M C18(2), 100 mm x 20 mm i.d. 컬럼에서 Waters FractionLynx MS 자동정제 시스템으로 행한다. 각 화합물에 사용되는 기울기는 표1에 표시했다.

<121> pH4에서 : 용매 A: HPLC급 물+10 mM 초산암모늄+0.08% v/v 포름산

<122> 용매 B: 95% v/v HPLC급 아세트니트릴+5% v/v 용매 A+0.08% v/v 포름산

<123> pH9에서 : 용매 A: HPLC급 물+10 mM 초산암모늄+0.08% v/v 암모니아 용액

<124> 용매 B: 95% v/v HPLC급 아세트니트릴+5% v/v 용매 A+0.08% v/v 암모니아 용액

<125> 질량분석계는 150-1000의 분자량 주사 범위를 갖는, 양성 또는 음성 이온 전자분무 이온화 방식으로 조작하는 Waters Micromass ZQ 2000 분석계이다.

표1 제조 HPLC 기율기

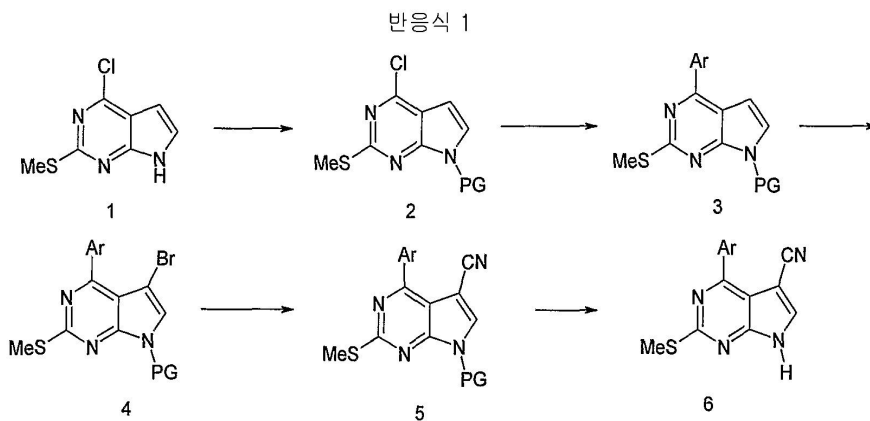
시간/분	화합물 번호의 B%			
	8	9	11	12
0.0	5	5	5	5
0.5	20	25	30	35
7.0	40	45	50	55
7.5	95	95	95	95
9.5	95	95	95	95
10	5	5	5	5

IUPAC 화학명은 AutoNom 기준을 사용하여 명명한다.

<126>

<127>

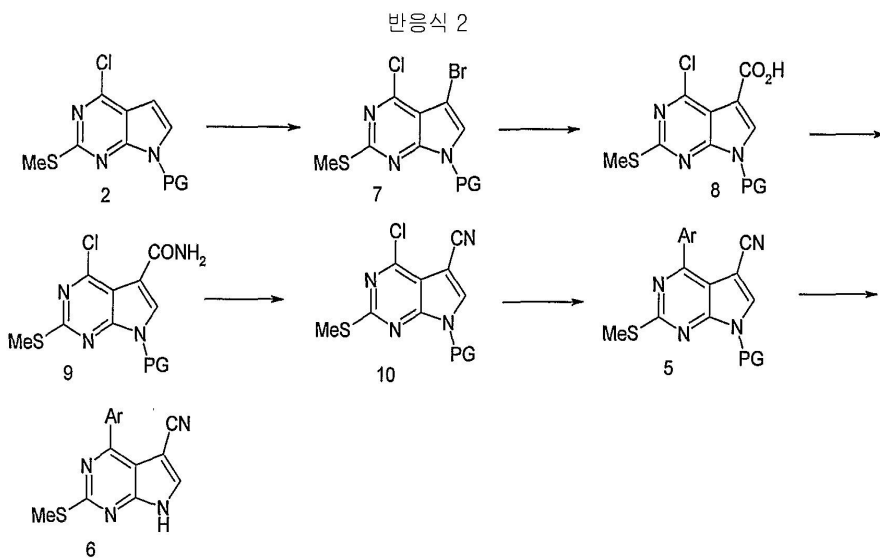
본발명의 몇몇 화합물은 다음 반응식1 (PG=보호기)에 의하여 예시된 방법에 따라 (실시에 방법에 따라) 제조할 수 있다.



<128>

<129>

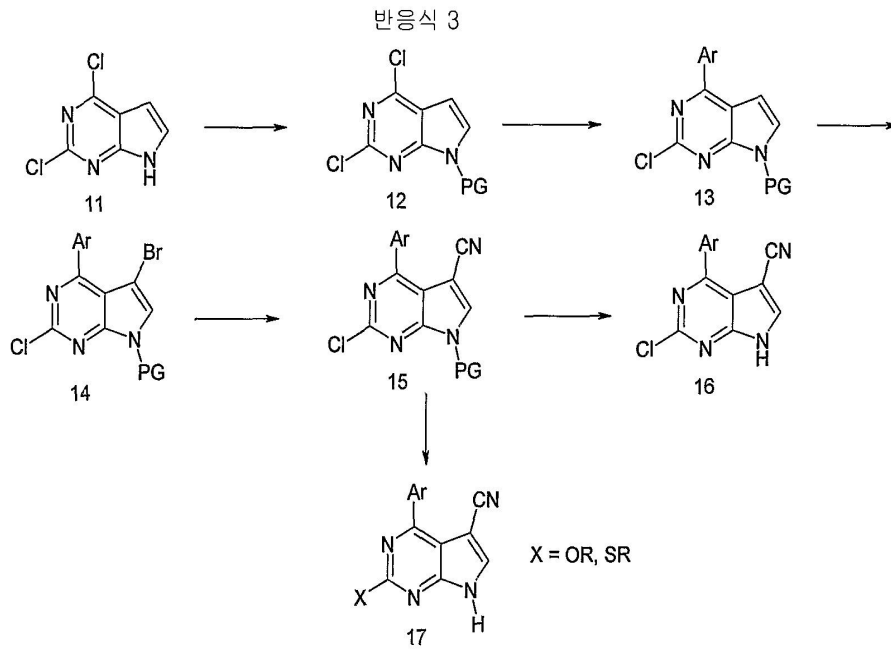
본발명의 몇몇 화합물은 다음 반응식2 (PG=보호기)에 의하여 예시된 방법에 따라 제조할 수 있다.



<130>

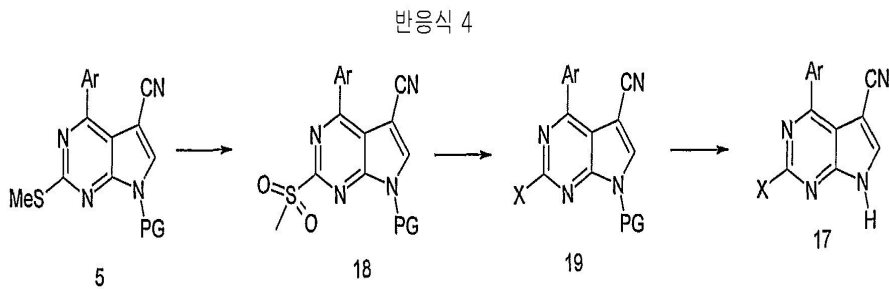


<131> 본발명의 몇몇 화합물은 다음 반응식3 (PG=보호기)에 의하여 예시된 방법에 따라 제조할 수 있다.



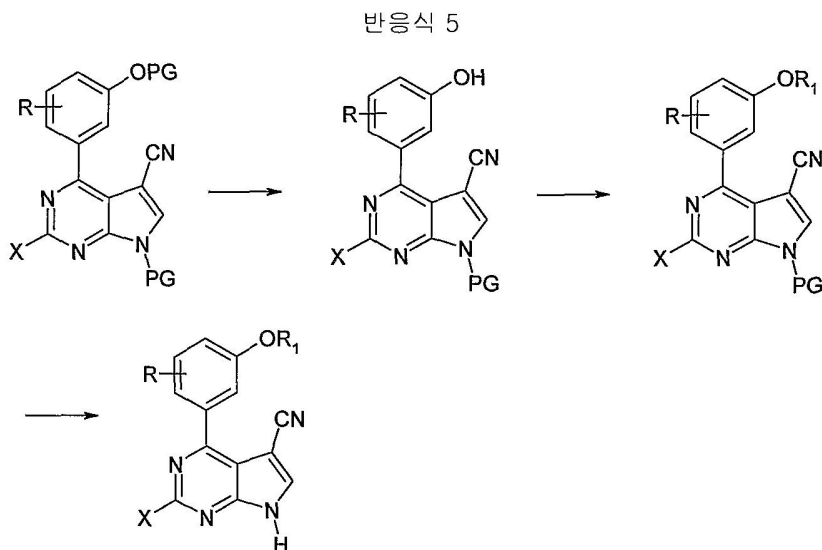
<132>

<133> 17과 같은 화합물을 합성하는 선택적 합성 방법은 반응식4에 표시했다. 이것은 본분야의 전문가에게 알려져 있는 방법과 시약을 사용하여 적당한 친핵기로 술폰(18)을 치환하는 것이다.



<134>

<135> 아릴기 (반응식1-4에서의 "Ar")를 더 조정하여 다음 반응식5 (PG=보호기)에서와 같이, 더 많은 본발명의 실시예를 나타낼 수 있다.

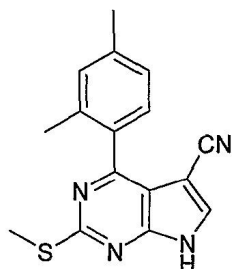


<136>

# 실시예

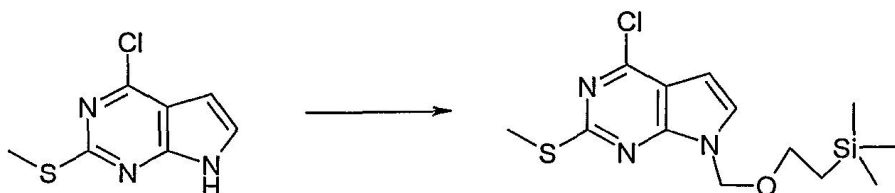
## 실시예 1

4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



단계1

4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘

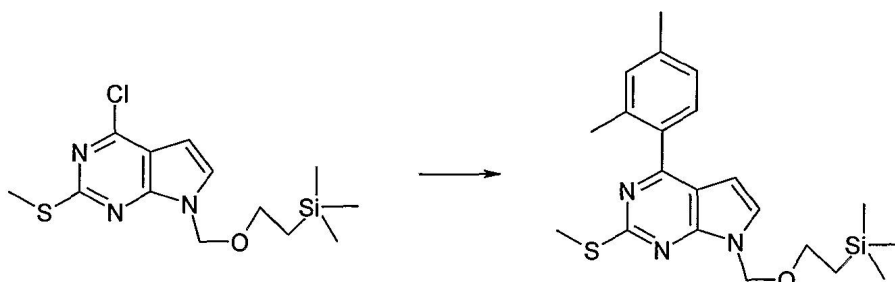


0℃ DMF(10ml)에서의 수소화 나트륨(276 mg; 6.89 mmol)의 혼합물에 무수 DMF(20 ml)에 용해한 4-클로로-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘 [Davoll, J. J. Chem. Soc. 1960, p131-138에 설명되어 있는것과 같이 제조] (1.145 g; 5.74 mmol)의 용액을 가한다. 첨가가 완료되면 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드 (1.32 ml; 7.46 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 1.5시간동안 0℃에서 교반한 다음 주위 온도로 가온한다. 반응 혼합물을 물(100 ml)과 초산에틸 사이에 분배한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산에서 0~5% 초산에틸의 용매 기울기로 용리하면서 실리카겔(70g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일의 생성물(2.04g)을 얻는다.

LC/MS: RT = 2.88분; m/z = 332, 330 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

단계 2

4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



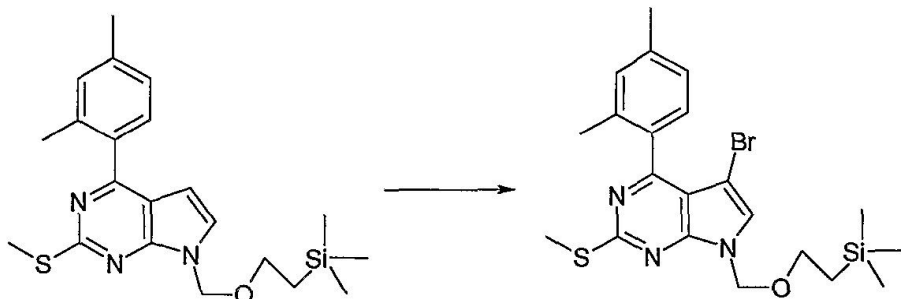
4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(2.04 g; 6.19 mmol), 1N 탄산수소나트륨(수정) (18.6 ml; 18.6 mmol), DMF(41 ml)과 2,4-디메틸페닐붕산의 혼합물을 5분동안 반응 혼합물에 질소를 통과시켜 기포를 발생시켜서 탈기한다. 디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II) (217 mg; 0.309 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과한다. 다음 여과 케이크를 메탄올과 초산에틸로 세척하고 조합된 여액 용매를 진공에서 제거하고 잔재를 초산에틸(100ml)과 염화나트륨 수용액(100ml) 사이에 분배한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산에서 10% 초산에틸의 용매 기울기로 용리하면서 실리카겔(50g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제

하면 황색 오일의 생성물(2.01g)을 얻는다.

<149> LC/MS: RT = 3.06분; m/z = 400 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<150> 단계 3

<151> 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



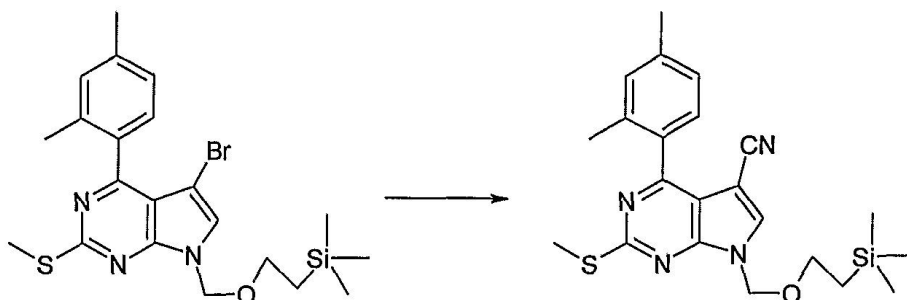
<152>

<153> 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ml)에 용해한 4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(단계 2) (100mg, 0.25 mmol)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45 mg, 0.25 mmol)에 용해한 N-브로모석신이미드 용액을 적가하고, 5분후 반응물을 주위 온도로 가온한다. 용액을 진공에서 증발시키고 잔재를 EtOAc(2 x 20 ml)과 포화 티오황산 나트륨 수용액(20 ml) 사이에 분배한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공하에 증발시킨다. 조 생성물을 SiO<sub>2</sub>(20g)의 컬럼에 사용하고 헥산-5% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하여 무색 오일로서 제목의 화합물, 100 mg, 84%를 얻는다.

<154> LC/MS: RT = 5.92분; m/z = 480, 478 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 7.5분.

<155> 단계 4

<156> 4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



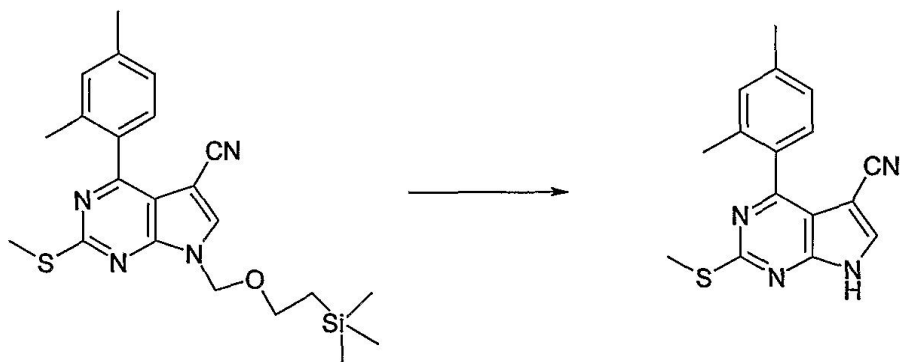
<157>

<158> 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(90 mg, 0.188 mmol), CuCN(67 mg, 0.753 mmol), dppf(17 mg, 0.03 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7 mg, 0.04 mmol)과 1,4-디옥산(1.5 ml)을 조합한 다음 하룻밤 100°C로 가열한다. 반응이 완료되지 않으면 다른 당량의 CuCN, dppf와 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>를 가하고 반응물을 2시간 더 가열한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각하고, EtOAc(2 x 20 ml)와 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(20 ml) 사이에서 분배한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시켜서 조 고체(100 mg)을 얻는다. 조 생성물을 헥산내지 1% 초산에틸/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 제목의 화합물, 10 mg, 13%를 얻는다.

<159> LC/MS: RT = 2.94분; m/z = 425 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<160> 단계 5

<161> 4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<162>

<163> THF(0.4 ml)에 용해한 4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(10 mg, 0.024 mmol)의 용액을 에틸렌디아민(0.005 ml, 0.071 mmol)을 순차적으로 가한다. 반응 혼합물을 50℃로 하룻밤 가열하고 반응물을 주위 온도로 냉각시킨 다음 EtOAc(2 x 10 ml)과 물(10 ml) 사이에 분배한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과 시키고 진공하에 증발시킨다. 생성한 조 생성물을 헥산-40% EtOAc/헥산(기울기)으로 용해하면서 SiO<sub>2</sub> (5g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면, 고체의 원하는 생성물, 5 mg, 72%를 얻는다.

<164> LC/MS: RT=2.44 Min; m/z = 295 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

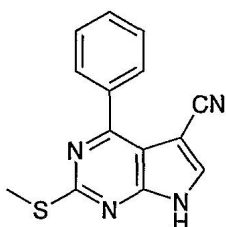
<165> <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 2.26(s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.65 (s, 3H);

<166> 7.19 (d, 1H, J=7.7 Hz); 7.23 (s, 1H); 7.30 (d, 1H, J=7.7 Hz); 8.11 (s, 1H) NH 비관찰됨.

<167> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 "A"를 갖는다.

<168> 실시예 2

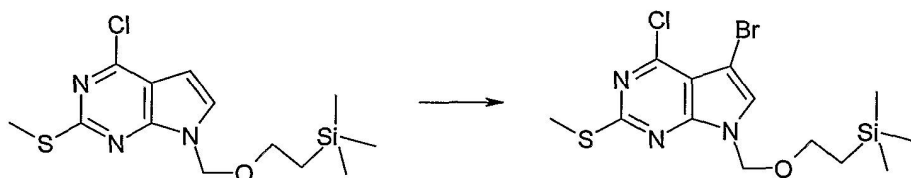
<169> (2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<170>

<171> 단계 1

<172> 5-브로모-4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<173>

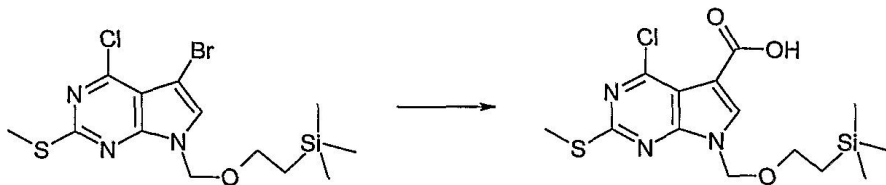
<174> 0℃에서 DMF(14ml)에 용해한 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.5 g, 1.516 mmol) (실시예 1, 단계 2)의 용액에 DMF(6 ml)에 용해한 N-브로모석신이미드(270 mg, 1.516 mmol)의 용액을 적가한다. 5분후 반응물을 주위 온도로 가온한다. 용액을 EtOAc(2 x 40ml)과 물(40 ml) 사이에 분배하고, 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산-5% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(50g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체의 원하는 생성물, 433

mg, 70%를 얻는다.

<175> LC/MS: RT = 3.112분; m/z = 410, 408 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<176> 단계 2

<177> 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산



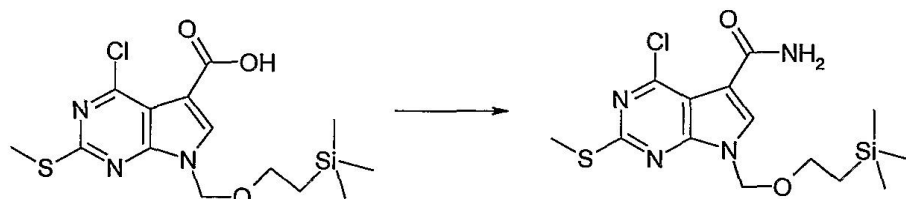
<178>

<179> 0℃에서 THF(0.5 ml)에 용해한 n-부틸 리튬(헥산에서 2.5M, 0.24 ml, 0.59 mmol)의 용액에 THF(2 ml)에 용해한 5-브로모-4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(200mg, 0.489 mmol)의 용액을 서서히 적가한다. 2분후, 분쇄된 고체 CO<sub>2</sub>를 가하고 혼합물을 주위 온도로 가온하여 방치한다. 초산에 물(20 ml)을 가한 다음 혼합물을 EtOAc(2 x 20 ml)으로 추출한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과 시키고 진공에서 증발시켜 백색 고체로서 원하는 조 생성물, 167 mg, 91%를 얻는다.

<180> LC/MS: RT=2.664분; m/z = 374 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<181> 단계 3

<182> 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아미드



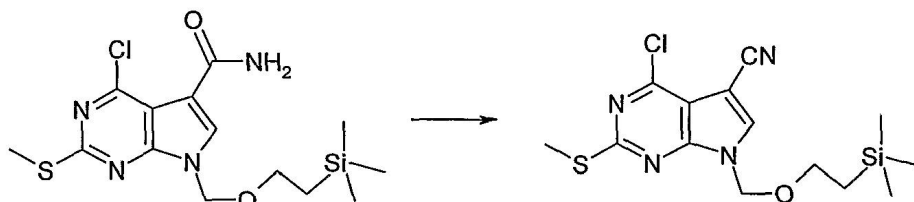
<183>

<184> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 ml)에 용해한 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산(100mg, 0.268 mmol)의 용액에 염화옥살일(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 2M, 0.17 ml, 0.349 mmol)을 가한 다음 몇방울의 DMF를 가한다. 10분후 반응 혼합물을 진공에서 증발시킨 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 ml)에 재용해 시킨다. 암모니아 수용액을 가하고 혼합물을 15분동안 강하게 교반한다. 물(10 ml)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)을 가하고 생성한 상을 분리한다. 수성상을 다른 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 ml)로 추출하고, 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과 시키고 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)의 컬럼에 사용하여 황색 고체로서 제목의 화합물, 77 mg, 77%를 얻는다.

<185> LC/MS: RT = 2.47분; m/z = 373, 375 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<186> 단계 4

<187> 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<188>

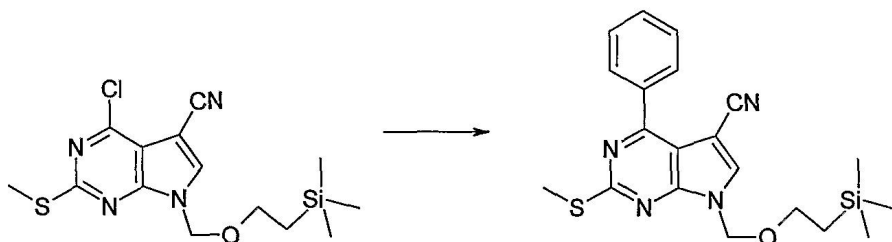
<189> 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해한 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-

5-카르복실산아미드(73 mg, 0.196 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N을 가한 다음 TFAA(0.03 ml, 0.21 mmol)를 서서히 적가한다. 교반된 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 ml)를 더 가한 다음 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(15 ml)으로 세척한다. 유기층을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산-20% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 60 mg, 86%를 얻는다.

<190> LC/MS: RT = 2.84분; m/z = 357, 355 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<191> 단계 5

<192> 2-메틸술판일-4-페닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



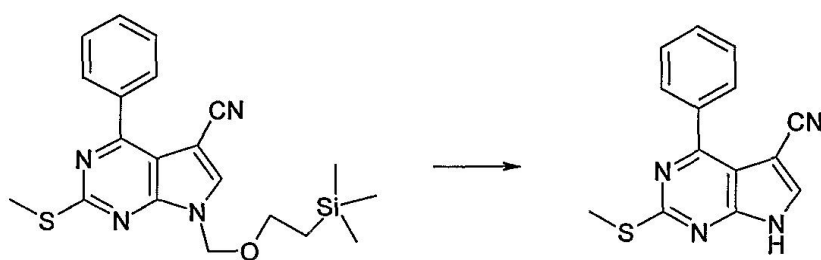
<193>

<194> 4-클로로-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(54 mg, 0.152 mmol), 페닐붕산(24 mg, 0.198 mmol), Pd<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mg, 0.0076 mmol), NaHCO<sub>3</sub> 수용액(1M, 0.46 ml, 0.456 mmol)과 DMF의 혼합물을 5분동안 N<sub>2</sub>로 혼합물에서 기포가 발생하게 하여 탈기한다. 반응물을 3시간동안 80℃에서 질소 분위기하여 가열한 다음, 혼합물을 냉각시키고 EtOAc(2 x 15 ml)와 염수(15 ml) 사이에 분배한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산-20% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체의 원하는 생성물, 50 mg, 83%를 얻는다.

<195> LC/MS: RT = 2.912분; m/z = 397 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<196> 단계 6

<197> 2-메틸술판일-4-페닐-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<198>

<199> THF(1 ml)에 용해한 2-메틸술판일-4-페닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(50 mg, 0.126 mmol)의 용액에 에틸렌디아민(0.025 ml, 0.378 mmol)을 가한 다음 플루오르화 테트라부틸 암모늄(THF에서 1 M 용액, 0.76 ml, 0.756 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 50℃에서 하룻밤 가열한다. 반응물을 주위 온도로 냉각한 다음 EtOAc(2 x 15 ml)과 물(15 ml)사이에 분배한다. 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 생성한 조 생성물을 10% EtOAc/헥산-40% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 17 mg, 51%를 얻는다.

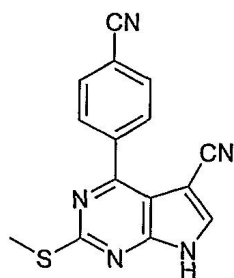
<200> LC/MS: RT = 2.31분; m/z = 267 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<201> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.60 (s, 3H); 7.5-7.6 (m, 3H); 7.8-7.9 (m, 2H); 8.50 (s, 1H); 13.21, (s, 1H).

<202> 이 화합물은 하술한 형광 극성 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<203> 실시예 3

<204> 4-(4-시아노-페닐)-2-메탈술폰일-7-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<205>

<206> 제목의 화합물은 적당한 단계에서 4-시아노페닐붕산을 사용하여, 반응식2에서 기술된 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다.

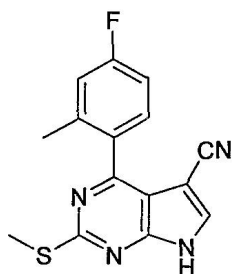
<207> LC/MS: RT = 3.56분; m/z = 290 [M-H]<sup>-</sup> (음성 이온화). 총 실행시간 7.5분.

<208> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.61 (s, 3H); 8.05 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.2Hz); 8.56 (s, 1H); 13.32 (brs, 1H).

<209> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'을 갖는다.

<210> 실시예 4

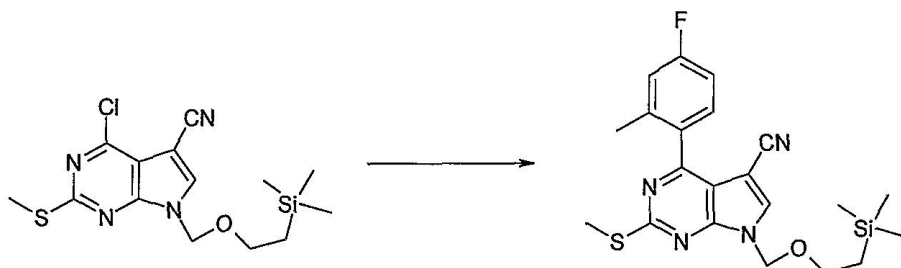
<211> 4-(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<212>

<213> 단계 1

<214> 4-[(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



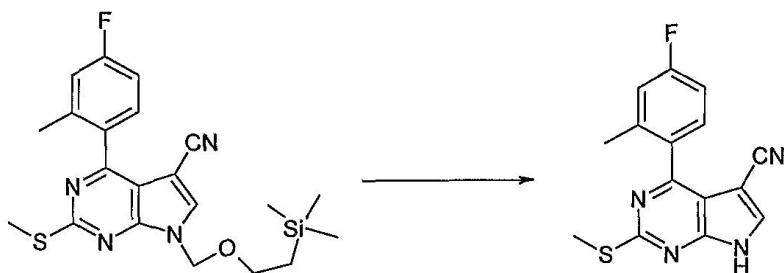
<215>

<216> 제목의 화합물은 적당한 단계(크로스 커플링)에서 2-메틸-4-플루오로페닐붕산과 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여, 반응식2에 기술된 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다.

<217> LC/MS: RT = 2.89분; m/z = 429 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<218> 단계 2

<219> 4-(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술판일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<220>

<221> 제목의 화합물은 실시예 1, 단계 5(TBAF 매개 SEM 탈보호)의 방법으로 제조한다. 조 생성물을 초산에틸과 헥산 혼합물로 용리하면서 실리카겔에서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 희백색 고체를 얻는다.

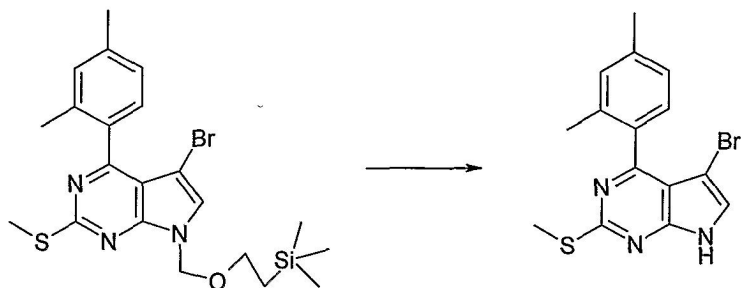
<222> LC/MS: RT = 2.40분; m/z = 299 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<223> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ, 2.22 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 7.1-7.2 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H, J=10.1, 2.2 Hz), 7.46 (dd, 1H, J=8.6, 6.1 Hz); 8.44 (s, 1H); 13.19 (brs, 1H).

<224> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<225> 실시예 5

<226> 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술판일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<227>

<228> 제목의 화합물은 실시예 1 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(실시예 1, 단계 3)을 처리하여 제조한다. 정제는 초산에틸/헥산 혼합물로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 한다.

<229> LC/MS: RT = 4.44분; m/z = 350, 348 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 7.5분.

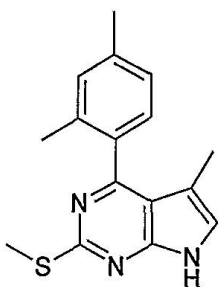
<230> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.06 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.57 (s, 3H); 7.08-7.20 (m, 3H), 7.62 (s, 1H); 12.48 (s, 1H).

<231> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<232> 실시예 6

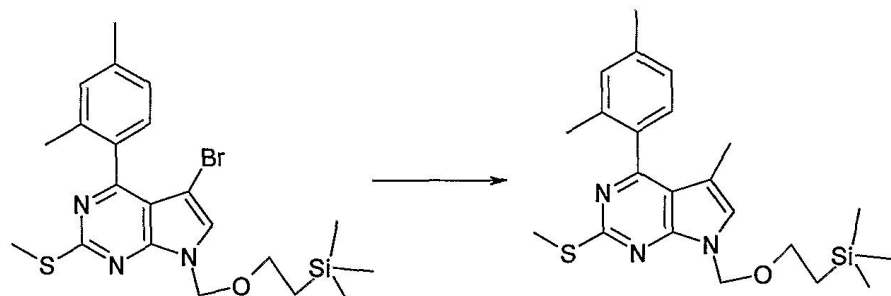


4-(2,4-디메틸-페닐)-5-메틸-2-메틸술판일-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



단계 1

4-(2,4-디메틸-페닐)-5-메틸-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘

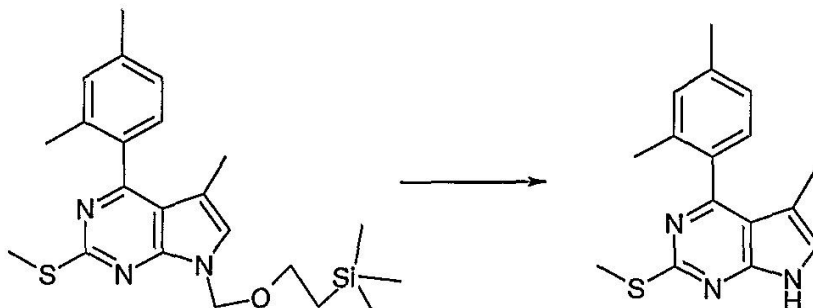


질소 분위기 하에 CO<sub>2</sub>-아세톤 바스에서 냉각된 무수 THF( 2 ml)에 용해한 n-부틸 리튬(2.5M; 0.10ml; 0.253 mmol)의 용액에 무수 THF(1.4 ml)에 용해한 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘(110 mg; 0.23 mmol)의 용액을 적가한다. 첨가가 완료되면, 요오드화 메틸(72  $\mu$ L; 1.15 mmol)을 가하고 반응 혼합물을 5시간동안 교반하고, 냉각 바스를 제거하고 반응 혼합물을 주위 온도로 가온한다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액과 초산에틸 사이에 분배한다. 유기상을 소수성 프리트에 통과시키고 용매를 진공에서 제거하여 오일을 얻는데 이를 0~10% 초산에틸 기울기로 용리하면서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일의 생성물(80 mg, 84%)을 얻는다.

LC/MS: RT = 3.08분; m/z = 414 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

단계 2

4-(2,4-디메틸-페닐)-5-메틸-2-메틸술판일-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



제목의 화합물은 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 4-(2,4-디메틸-페닐)-5-메틸-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘을 처리하여 제조한다. 초산에틸/헥산 혼합물로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제한 다음; 디에틸 에테르로 분쇄하여 무색 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

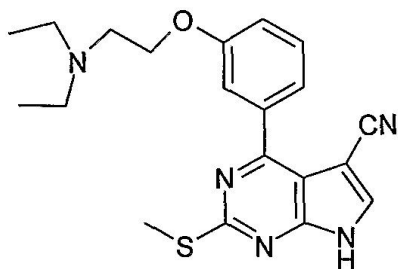
<244> LC/MS: RT = 2.63분; m/z = 284 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<245> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.68 (s, 3H); 2.05 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.52(s, 3H); 7.08-7.12 (m, 4H); 11.75 (S, 1H).

<246> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<247> 실시예 7

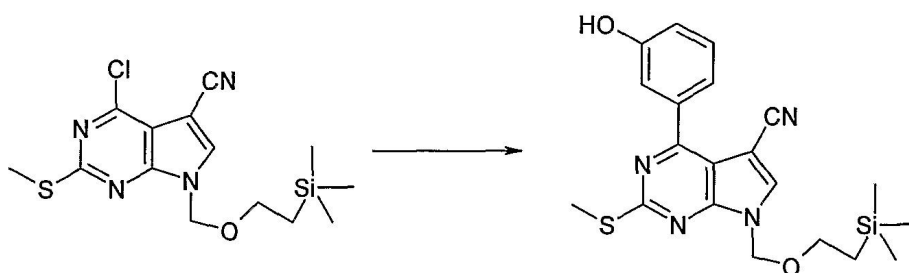
<248> 4-[(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<249>

<250> 단계 1

<251> 4-[(3-히드록시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



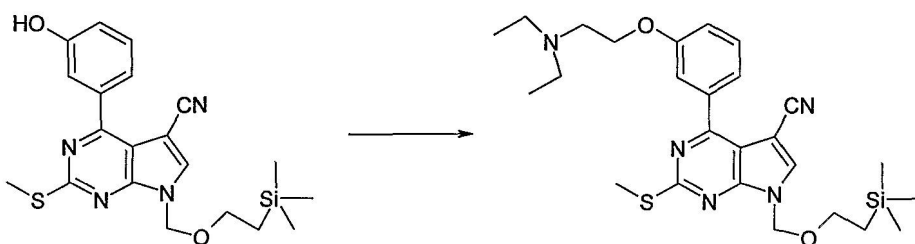
<252>

<253> 제목의 화합물은 적당한 단계(크로스 커플링)에서 3-히드록시페닐붕산과 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여, 반응식2에서 기술한 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다.

<254> LC/MS RT = 2.746분; m/z = 413 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<255> 단계 2

<256> 4-[(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<257>

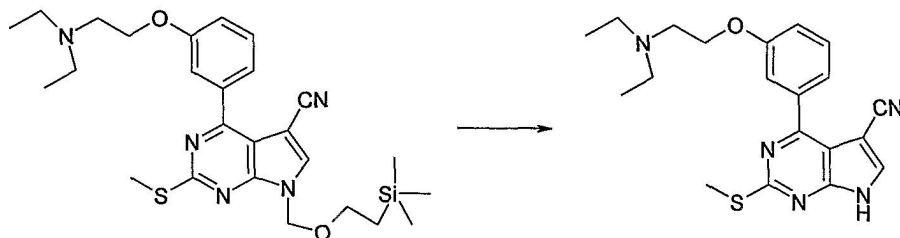
<258> 탄산 세슘(73 mg; 0.225 mmol)을 DMF(1.5 ml)에 용해한 4-[(3-히드록시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(37 mg; 0.09 mmol)의 용액에 가하고, 2-브로모-N,N-디에틸에틸아민 하이드로브로마이드(26 mg; 0.1 mmol)를 가한 다음 촉매량의 KI를 가하고 현탁액을 18시간동안 110℃에서 가열한다. 생성한 현탁액을 냉각하고 초산에틸과 암모니아수 사이에 분배한다. 상들을 분리하고, 소수성 프릿에 붓고 조 생성물을

디클로로메탄과 메탄올(디클로로메탄에서 0~15% 메탄올 기울기)의 혼합물로 용리하면서 실리카겔로 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체의 생성물, 28 mg, 61%를 얻는다.

<259> LC/MS: RT=2.243분; m/z = 512 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<260> 단계 3

<261> 4-[(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<262>

<263> 제목의 화합물은 실시예 1, 단계 5에 기술되어 있는 방법을 사용하여, THF에서 4-[(3-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 플루오르화 테트라부틸암모늄과 에틸렌디아민과 반응시켜서 제조한다. 디클로로메탄에서 1% 트리에틸아민 내지 1% 트릴에틸아민; 15% 메탄올 기울기로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 담황색 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

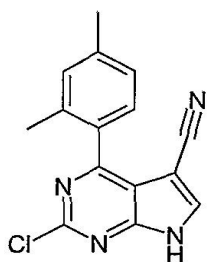
<264> LC/MS: RT = 1.69분; m/z = 382 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<265> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.99 (t, 6H, J=7.1 Hz); 2.56-2.65 (m, 4H), 2.60 (s, 3H); 2.86 (t, 2H, J=5.8Hz); 4.18 (t, 2H, J=5.9Hz); 7.14 (d, 1H, J=7.9Hz); 7.38-7.50 (m, 3H) 8.49 (s, 1H); 12.91 (brs; 1H).

<266> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<267> 실시예 8

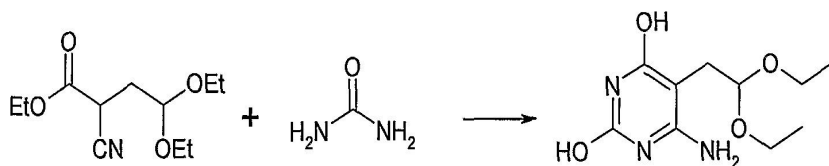
<268> 2-클로로-4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<269>

<270> 단계 1

<271> 6-아미노-5-(2,2-디에톡시에틸)-피리미딘-2,4-디올



<272>

<273> 질소 분위기하에, 무수 에탄올(200 ml)에 용해한, 요소(5.24 g; 87.2 mmol)의 용액에 2-시아노-4,4-디에톡시 부티르산 에틸 에스테르[Davoll. J. J. Chem. Soc, 1960, p131-138에 설명되어 있는 것과 같이 제조] (20 g; 87.2 mmol)를 가한 다음, 메톡시화 나트륨(11.88 g; 172.6 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 환류하에 하룻밤 가열하고, 반응물을 주위 온도로 냉각한 다음 물(500 ml)과 초산(5 ml)을 가한다. 용액을 약 5℃로 냉각하고 형성

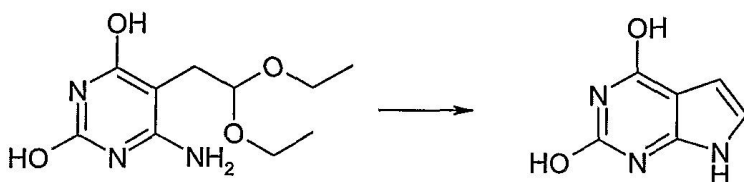
된 담갈색 고체를 여과하여 수집한다(8.4 g; 40%).

<274> LC/MS: RT = 1.37분; m/z = 198 [M -EtOH]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<275> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.07 (t, 3H); 2.40 (d, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.60 (m, 2H); 4.45 (t, 1H); 10.08 (s, 1H); 10.8 (brs, 1H).

<276> 단계 2

<277> 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디올



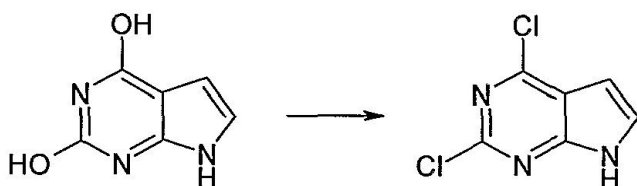
<278>

<279> 6-아미노-5-(2,2-디에톡시에틸)-피리미딘-2,4-디올(2.57 g; 10.6 mmol)을 1.5시간동안 주위 온도로 HCl(0.2 M; 80 ml)에서 교반하고, 현탁액을 여과하면 담갈색 고체의 원하는 생성물(1.28 g; 80%)을 얻는다.

<280> LC/MS: RT = 0.54분; m/z = 152 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<281> 단계 3

<282> 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



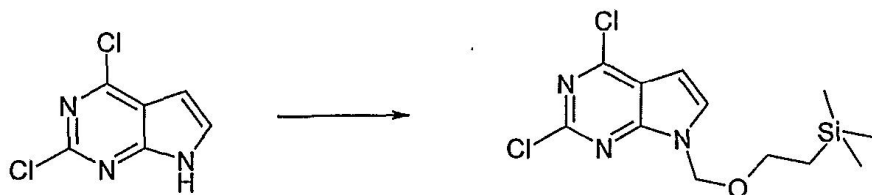
<283>

<284> 페닐포스폰 디클로라이드(7 ml)에 용해한 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2,4-디올(1.28 g; 8.5 mmol)의 용액을 2시간동안 165℃에서 가열하고, 가열된 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 서서히 부은 다음 초산에틸(2 x 100 ml)로 추출한다. 유기 추출물을 물(100 ml)로 세척한 다음 포화 염화나트륨 수용액(100 ml)으로 세척한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산에서 75% 초산에틸로 용리하면서 실리카겔(20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체의 원하는 생성물(0.45 g; 28%)을 얻는다.

<285> LC/MS: RT = 1.98분; m/z = 188 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<286> 단계 4

<287> 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<288>

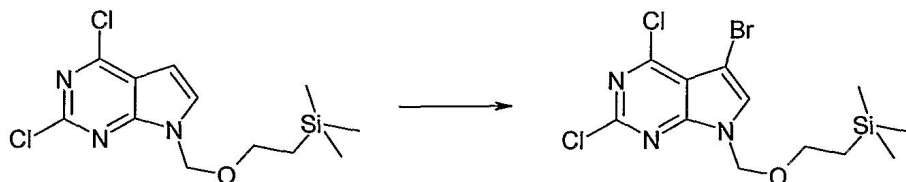
<289> 0℃에서 수소화 나트륨(115 mg; 2.88 mmol)과 DMF(4 ml)의 혼합물에 무수 DMF(2 ml)에 용해한 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.45 g; 2.4 mmol)의 용액을 적가한다. 첨가가 완료되면, 2-(트리메틸실일)에톡시메틸 클로라이드(0.55 ml; 3.12 mmol)를 적가하고 반응 혼합물을 1.5시간동안 0℃에서 교반한 다음 주위 온도로 가온한다. 반응 혼합물을 물(50 ml)과 초산에틸(50 ml) 사이에 분배하고, 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하

고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 헥산에서 15% 초산에틸의 용매로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 황색 오일의 생성물(0.65 g; 85%)을 얻는다.

<290> LC/MS: RT = 2.84분; m/z = 320, 318 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<291> 단계 5

<292> 5-브로모-2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<293>

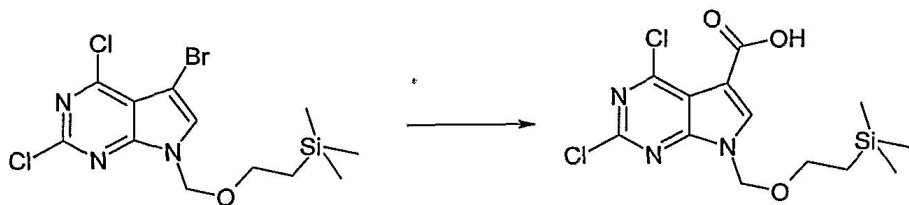
<294> 0℃에서 DMF(8 ml)에 용해한 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.81 g; 5.7 mmol)의 용액에 DMF(1.02 g; 5.7 mmol)에 용해한 N-브로모석신아미드의 용액을 적가하고, 1시간후 EtOAc(100ml)와 물(100 ml) 사이에 분배한다. 유기 추출물을 물(100 ml)로 세척한 다음 포화 염화나트륨 수용액(100 ml)으로 세척한다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발하여 오렌지색 오일을 얻고, 헥산으로 분쇄하여 황색 고체로 원하는 생성물(1.39 g; 61%)을 얻는다.

<295> LC/MS: RT = 2.94분; m/z = 400, 398, 396 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<296> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.00 (s, 9H); 0.92 (t, 2H); 3.61 (t, 2H); 5.64 (s, 2H); 8.26 (s, 1H).

<297> 단계 6

<298> 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산



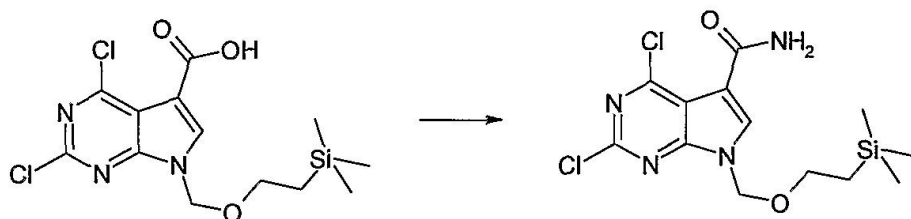
<299>

<300> -78℃에서 THF(10 ml)에 용해한 n-부틸 리튬(헥산에서 2.5 M; 1.18 ml; 2.95 mmol)의 용액에 THF(2 ml)에 용해한 5-브로모-2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(980 mg; 2.46 mmol)의 용액을 서서히 적가한다. 5분후 CO<sub>2</sub>로 혼합물에 기포가 발생하게 하고 혼합물 주위 온도로 가온하여 방지한다. 초산에 물(50 ml)을 가한 다음 혼합물을 EtOAc(2 x 50 ml)로 추출한다. 조합된 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발 시키면 녹색 고체가 남는다. 이를 헥산에서 분쇄하여 엷은 녹색 고체로 원하는 생성물(431 mg, 48%)을 얻는다.

<301> LC/MS: RT=2.60분; m/z = 364/362 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<302> 단계 7

<303> 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드



<304>

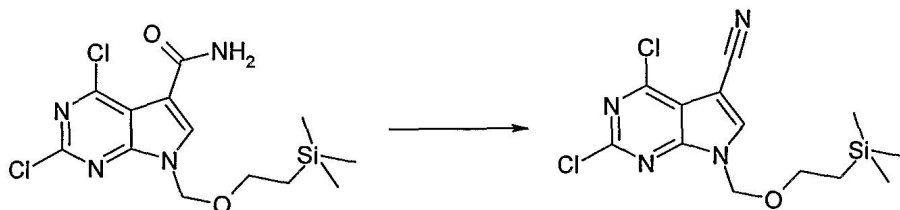
<305> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해한 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산(320 mg; 0.89 mmol)의 용액에 염화옥살일(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 2M, 0.58 ml; 1.16 mmol)을 가한 다음 몇방울의 DMF를 가한다. 20분후 반응 혼합물을 진공에서 증발시킨 다음 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)에 재용해 시킨다. 암모니아 수용액(6 ml)을 가하고 혼합물을 3시간동안 강하게 교반한다. 물(50 ml)과 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)를 가하고 생성한 상들을 분리한다. 수성상을 다른 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 ml)로 추출하고, 조합된 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 2%/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(20g)의 컬럼에 사용하여 백색 고체로서 제목의 화합물(0.146 g; 46%)을 얻는다.

<306> LC/MS: RT = 2.42분; m/z = 363, 361 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<307> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.00 (s, 9H); 0.92 (t, 2H); 3.62 (t, 2H); 5.67 (s, 2H); 7.49 (brs, 1H); 7.88 (brs, 1H); 8.29 (s, 1H).

<308> 단계 8

<309> 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘



<310>

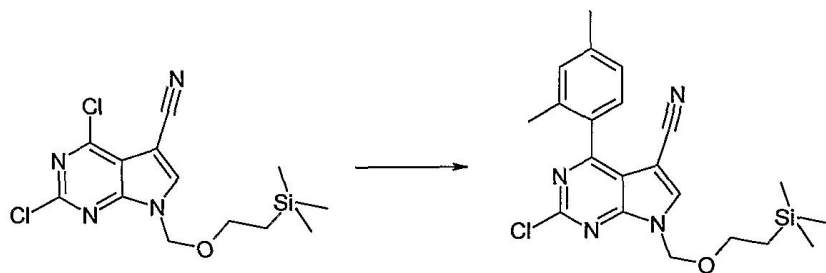
<311> 0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)에 용해한 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드(146 mg; 0.405 mmol)의 용액을 Et<sub>3</sub>N (0.12 ml; 0.87 mmol)을 가한 다음 TFAA(0.06 ml; 0.43 mmol)를 서서히 적가한다. 교반된 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 ml)를 더 가한 다음 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub>용액(20 ml)으로 세척한다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산으로 용리하면서 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물(92 mg; 66%)을 얻는다.

<312> LC/MS: RT = 2.78분; m/z = 345, 343 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<313> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.00 (s, 9H); 0.99 (t, 2H); 3.62 (t, 2H); 5.69 (s, 2H); 8.96 (s, 1H).

<314> 단계 9

<315> 2-클로로-4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<316>

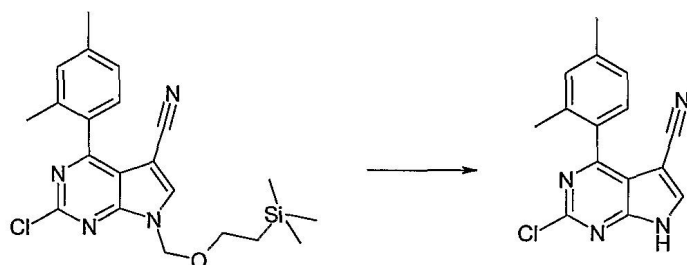
<317> 2,4-디클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(75 mg; 0.22 mmol), 2,4-디메틸페닐붕산(49 mg; 0.33 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(10 mg; 0.012 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90 mg; 0.65 mmol)과 THF/H<sub>2</sub>O(10:1 ; 2 ml)의 혼합물을 5분동안 혼합물에 N<sub>2</sub>로 기포를 발생시켜 탈기한다. 반응물을 20분동안 120℃에서 마이크로파를 방사한다. 혼합물을 냉각한 다음 EtOAc(2 x 20 ml)와 염수(20 ml) 사이에 분배한다. 조합된 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 조 생성물을 10% EtOAc/헥산으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub> (10 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체의 원하는 생성물(40 mg; 44%)을 얻는다.

<318> LC/MS: RT = 2.91분; m/z = 415, 413 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<319> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.00 (s, 9H); 0.94 (t, 2H); 2.27 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 3.68 (t, 2H); 5.73 (s, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H); 8.89 (s, 1H).

<320> 단계 10

<321> 2-클로로-4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<322>

<323> THF(2 ml)에 용해한 2-클로로-4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(40 mg; 0.097 mmol)의 용액에 에틸렌디아민(0.019 ml; 0.29 mmol)을 가한 다음 플루오르화 테트라부틸암모늄(THF에서 1 M 용액; 0.58 ml; 0.58 mmol)을 가한다. 반응 혼합물을 하룻밤 50℃에서 가열하고, 반응물을 주위 온도로 냉각한 다음 EtOAc(2 x 15 ml)과 물 (15 ml) 사이에 분배한다. 조합된 유기물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한 다음 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 생성한 조 생성물을 정제 HPLC, (pH=4) 하여 정제하면 백색 고체의 원하는 생성물(2.3 mg; 8.4%)을 얻는다.

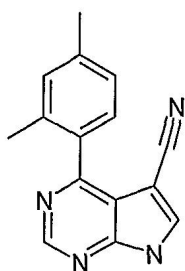
<324> LC/MS: RT = 2.36분; m/z = 283 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<325> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> Acetone): δ 2.32 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 7.21 (d, 1H); 7.24(s, 1H), 7.39 (d, 1H); 8.46 (s, 1H), NH 비관찰됨.

<326> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<327> 실시예 9

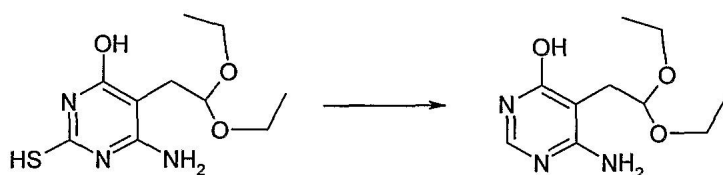
<328> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<329>

<330> 단계 1

<331> 6-아미노-5-(2,2-디에톡시-에틸)-피리미딘-4-올



<332>

<333>

6-아미노-5-(2,2-디에톡시-에틸)-2-머캅토-피리미딘-4-올 피리미딘(3.0 g, 11.6 mmol) [Davoll, J. J. Chem. Soc. 1960, p131-138에 설명되어 있는 것과 같이 제조]을 물(150 ml)과 암모니아 수용액(9 ml)의 혼합물에 용해시키고 90℃로 가열한다. 라니 니켈 현탁액의 분취량(2-3 ml)을 TLC와 LC/MS 분석으로 반응완료를 나타낼때까지 반응 혼합물에 가한다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과한다. 여과 케이크를 물(2 x 25 ml)로 세척하고 조합된 수성 여액을 동결 건조하여 회백색 분말로서 제목의 화합물(2.23 g; 85%)을 얻는다.

<334>

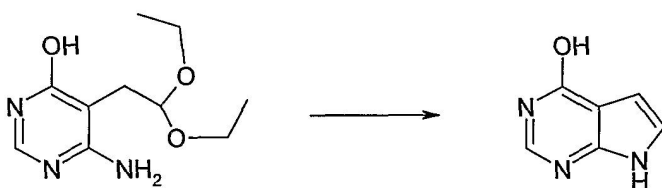
LC/MS: RT = 1.37분; m/z = 182 [M-EtOH +H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<335>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.07 (bit, 6H); 3.40 (m, 2H); 3.59 (m, 2H); 4.56 (bit, 1H); 6.07 (brs, 2H); 7.70 (s, 1H); 11.43 (brs, 1H).

<336> 단계 2

<337> 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-올



<338>

<339>

12.8M의 염산(1.2 ml)을 물(60 ml)에 현탁한 6-아미노-5-(2,2-디에톡시-에틸)-피리미딘-4-올(2.23g 9.8 mmol)의 현탁액에 가하고 2.5시간동안 주위 온도에서 교반한다. 혼합물 빙수 바스로 냉각시킨 다음 여과한다. 여과된 고체를 진공에서 건조하면 황색 고체로서 제목의 화합물(1.2g; 90%)을 얻는다.

<340>

LC/MS: RT = 0.572분; m/z = 158 [M+Na]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

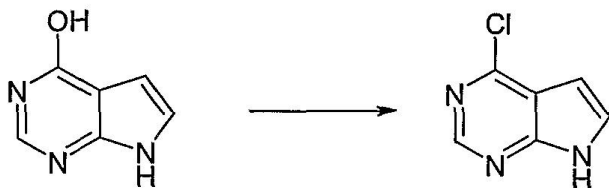
<341>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 6.40 (dd, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.82 (s, 1H); 11.74 (brs, 1H); 11.83 (brs, 1H).

<342> 단계 3



<343> 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<344>

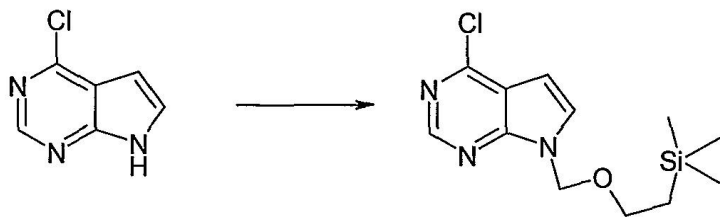
<345> 옥시염화인을 7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-올(1.15 g, 8.5 mmol)에 가하고 반응물을 N<sub>2</sub> 분위기하에 2.5시간동안 100℃로 가열한다. 최초 현탁액은 균등질의 짙은 현탁액으로 되고 이를 실온으로 냉각한다. 과량의 옥시염화인을 진공에서 제거하고 잔재를 얼음 바스에서 냉각시키고 분쇄된 얼음을 교반하면서 가한다. 혼합물을 물(20 ml)로 희석하고 초산에틸(2 x 30 ml)로 추출한다. 조합된 유기 추출물 포화 NaCl 수용액으로 세척한 다음, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한다. 혼합물을 여과하고 여액 용매를 진공에서 제거하여 백색 고체(0.811 g; 62%)를 얻는다.

<346> LC/MS: RT = 1.619분; m/z = 154 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<347> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 6.60 (dd, 1H, J = 3.5, 1.8Hz); 7.69 (dd, 1H, J = 3.6, 2.3 Hz); 8.59 (s, 1H), 12.57 (brs 1H).

<348> 단계 4

<349> 4-클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<350>

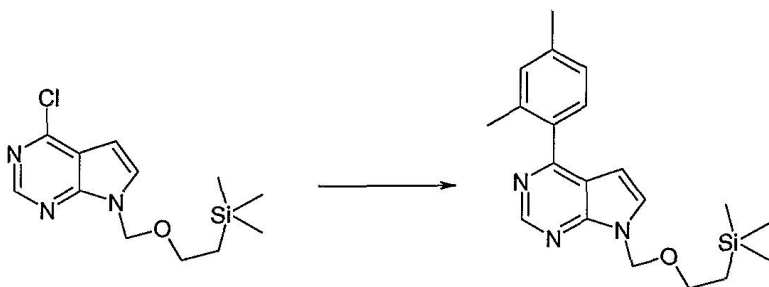
<351> 실시예 1, 단계 1의 방법을 사용하여 4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(0.805 g; 5.24 mmol)로부터 제목의 화합물을 제조한다. 생성물을 헥산에서 2~25% 초산에틸 기울기로 용리하면서 실리카겔(25g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일로서 제목의 화합물(1.31g; 87%)을 얻는다.

<352> LC/MS: RT = 0.572분; m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<353> (d<sub>6</sub> DMSO): δ -0.66 (s, 9H); 0.90 (t, 2H); 3.51 (t, 2H); 5.64 (s, 2H); 6.66 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 8.66 (s, 1H).

<354> 단계 5

<355> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<356>

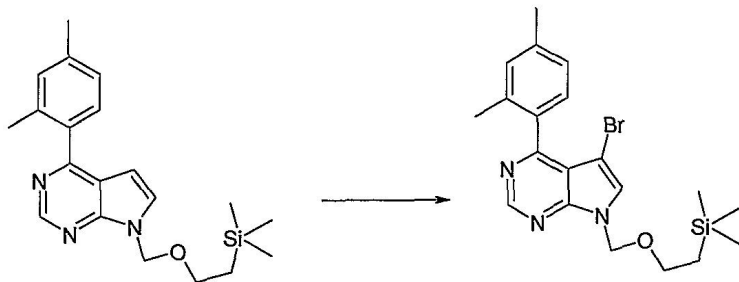
<357> 이 화합물은 실시예 1, 단계 2의 방법으로 제조한다. 따라서 4-클로로-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.29g, 4.54 mmol)을 2,4-디메틸페닐붕산(0.818g; 1.2 당량)과 반응시키고, DMF/H<sub>2</sub>O에서

디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)과 중탄산 나트륨을 혼합하고, 조 생성물을 헥산에서 3-30% 초산에틸의 기울기로 용리하면서 실리카겔(25g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일로서 제목의 화합물(1.29g; 80%)을 얻는다.

<358> LC/MS: RT = 2.87분; m/z = 354 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<359> 단계 6

<360> 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



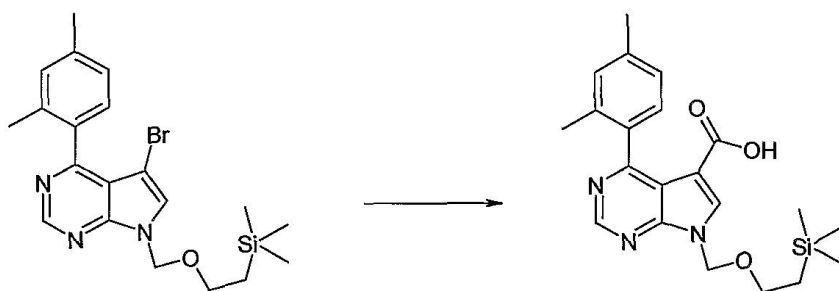
<361>

<362> DMF(10 ml)에 용해한 N-브로모석신이미드(0.639 g, 3.59 mmol)의 용액을 DMF(20 ml)에서 용해하고 얼음 바스로 냉각하고 교반된 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(1.27g, 3.59 mmol)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 18시간동안 주위 온도에서 교반한 다음, 진공에서 DMF를 제거하고 잔재를 초산에틸(150 ml)과 물(150 ml) 사이에 분배한다. 상들을 분리하고 수성상은 초산에틸(150 ml)로 재추출한다. 조합된 유기상을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조한다. 혼합물을 여과하고 여액 용매를 제거하고 갈색 오일을 얻고 이를 헥산에서 30% 초산에틸의 기울기로 용리하면서 실리카겔(50g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 고체로서 제목의 화합물(0.772 g; 49%)을 얻는다.

<363> LC/MS: RT = 2.940분; m/z = 434, 432 [M+H]<sup>+</sup> (브롬 동위원소 분열형 관찰). 총실행 시간 3.75분.

<364> 단계 7

<365> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산



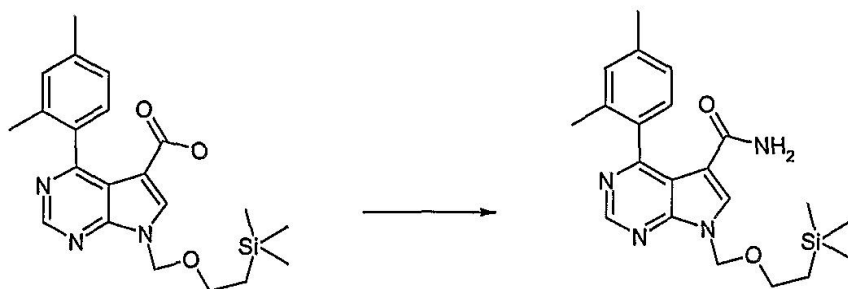
<366>

<367> 이 화합물은 실시예 2, 단계 2의 방법으로 제조한다. 0.77 g(1.78 mmol)의 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 n-부틸 리튬과 이산화탄소와 반응시켜서 조 생성물을 얻고 이를 헥산에서 25-100% 초산에틸의 기울기로 용리하면서 실리카겔(50g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 고체로서 제목의 화합물(0.307 g; 43%)을 얻는다.

<368> LC/MS: RT = 2.584분; m/z = 398 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<369> 단계 8

<370> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산아미드



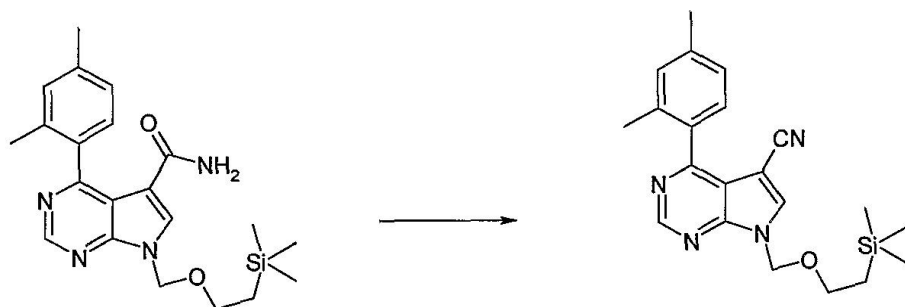
<371>

<372> 이 화합물은 실시예 2, 단계 3의 방법으로 제조한다. 따라서 0.304 g (0.76 mmol)의 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산을 염화옥살일과 암모니아와 반응시켜서 조 생성물(갈색 오일)을 얻고 이를 헥산에서 50-100% 초산에틸의 기울기로 용리하면서 실리카겔(25g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 고체로서 제목의 화합물(0.135 g; 45%)을 얻는다.

<373> LC/MS: RT = 2.446분; m/z = 397 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<374> 단계 9

<375> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



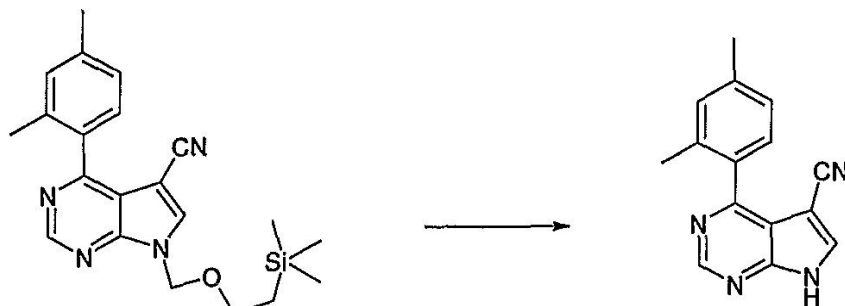
<376>

<377> 이 화합물은 실시예 2, 단계 4의 방법으로 제조한다. 따라서 0.133 g (0.34 mmol)의 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산아미드를 트리플루오로초산 무수물과 반응시켜서 조 생성물(갈색오일)을 얻고 이를 헥산에서 20-70% 초산에틸의 기울기로 용리하면서 실리카겔(25g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 고체로서 제목의 화합물(0.075 g; 59%)을 얻는다.

<378> LC/MS: RT = 2.789분; m/z = 379 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<379> 단계 10

<380> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<381>

<382> 이 화합물은 실시예 2, 단계 6의 방법으로 제조한다. 따라서 0.075 g (0.20 mmol)의 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 TBAF와 반응시켜서 조 생성물(갈색 오일)을 얻고 이를 3:2 초산에틸:헥산으로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면

무색 고체로서 제목의 화합물(0.075 g; 59%)을 얻는다.

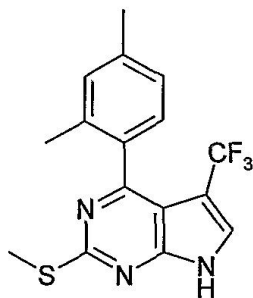
LC/MS: RT = 2.034분; m/z = 249 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.18 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 7.14 (d, 1H, J=7.5 Hz); 7.20 (s, 1H); 7.30 (d, 1H, J=7.5 Hz); 8.52 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 13.34 (s, 1H).

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

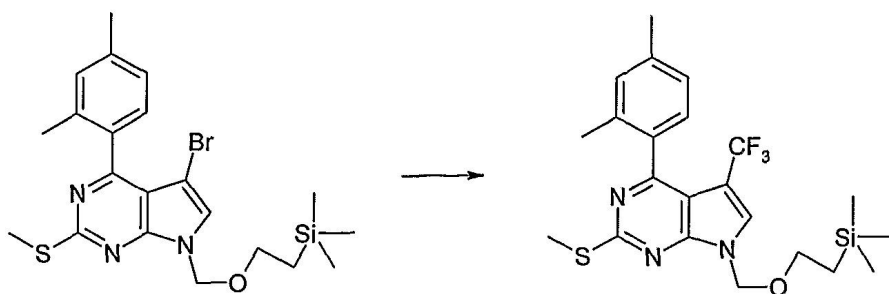
실시예 10

4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-5-트리플루오로메틸-7-피롤로[2,3-d]피리미딘



단계 1

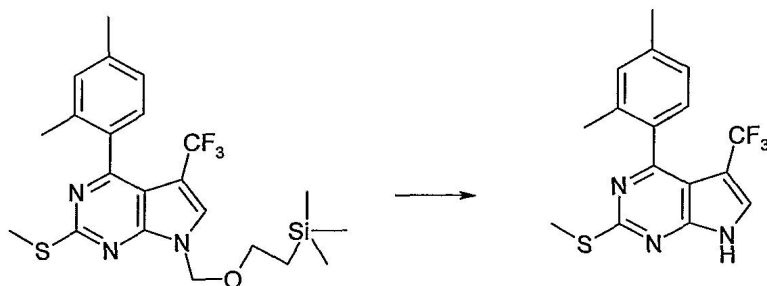
4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-5-트리플루오로메틸-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(실시예1, 단계 3) (100 mg, 0.209 mmol), CuI(80 mg, 0.418 mmol), 트리플루오로초산나트륨(57 mg, 0.418 mmol), 톨루엔(0.5 ml)과 DMF(1 ml)를 N<sub>2</sub>하에 조합하고 하룻밤 170℃로 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 다음 EtOAc(2 x 15 ml)과 물(15 ml) 사이에 분배한다. 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 생성한 조 생성물을 헥산-6% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub> (20g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 탈할로겐화 생성물과 함께 원하는 보호 생성물을 얻는다.

단계 2

<394> 4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-5-트리플루오로메틸-7H-피롤로[2,3d]피리미딘



<395>

<396> 단계 1에서 나온 생성물을 실시예 1, 단계 5의 방법을 사용하여 탈보호한다. 최종 생성물을 HPLC (pH4에서 실행)로 정제하여 희백색 고체로서, 제목의 화합물, 7 mg, 10%를 얻는다.

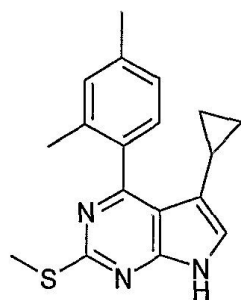
<397> LC/MS: RT=2.68분; m/z = 349 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<398> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.92 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.55 (s, 3H); 7.04-7.15 (m, 3H); 8.08 (s, 1H); NH 비관찰됨.

<399> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<400> 실시예 11

<401> 5-시클로프로필-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<402>

<403> 5-브로모-4-(2,4-디메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(실시예 1, 단계 3) (100 mg, 0.209 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0.01 mmol), P(Cy)<sub>3</sub>(57 mg, 0.418 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(170 mg, 0.80 mmol), 시클로프로필붕산(25 mg, 0.30 mmol) 톨루엔(1.0 ml)과 물(0.05 ml)을 N<sub>2</sub>하에 조합하고 혼합물에 5 분동안 N<sub>2</sub>를 통과시켜 기포를 일게하여 탈기한다. 반응물은 2시간동안 100℃에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc(2 x 15 ml)와 물(15 ml) 사이에 분배한다. 유기물을 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)상에서 건조하고 소수성 프릿에 통과시키고 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 헥산-5% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(10g)로 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 탈보호 생성물과 몇몇의 탈할로젠화 생성물(17 mg)을 얻는다. 이 화합물의 혼합물을 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 탈보호한다. 조 생성물을 HPLC(pH4에서 실행)하여 정제하면 희백색 고체로서 제목의 화합물, 4 mg, 6%를 얻는다.

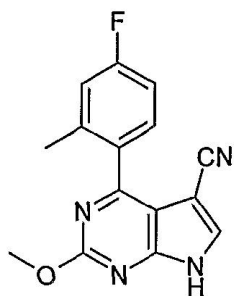
<404> LC/MS: RT=2.70분; m/z = 310 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<405> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.36-0.40 (m, 4H); 1.06 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.52 (s, 3H); 7.00 (m, 1H); 7.09 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 7.14 (s, 1H); 7.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz); 11.7 (brs, 1H).

<406> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<407> 실시예 12

<408> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

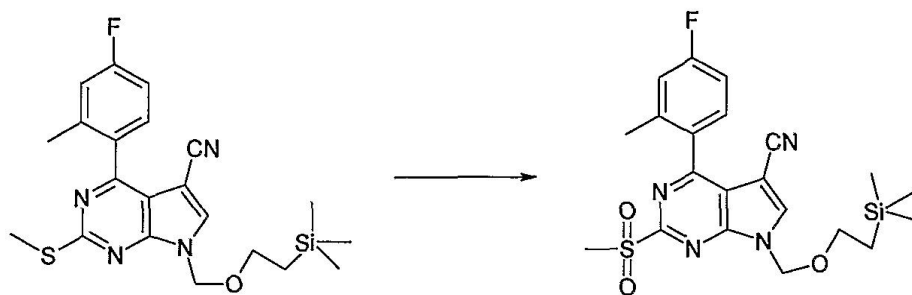


<409>

<410> 제목의 화합물은 반응식2와 4에 기술되어 있는 방법으로 제조한다.

<411> 단계 1

<412> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



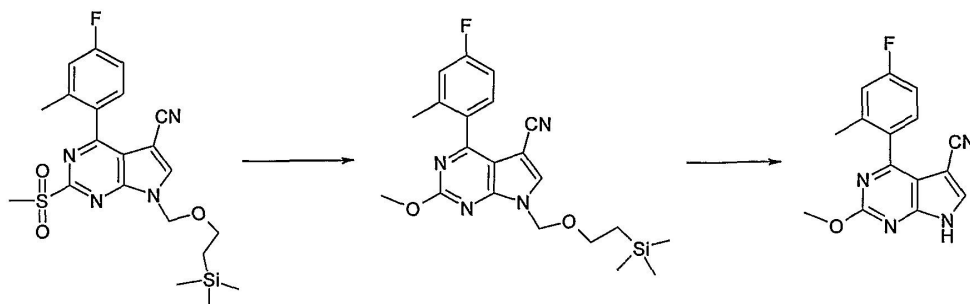
<413>

<414> 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.5 ml)에 용해한 4-[(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(189 mg, 0.44 mmol) (실시예 4, 단계 1)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8.5 ml)에 용해한 mCPBA(396 mg, 1.76 mmol)의 용액을 적가한다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간후 반응 혼합물을 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액(20 ml)으로 세척한다. 수성층을 다른 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 ml)로 추출하고, 조합된 유기물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(40 ml)으로 세척한 다음, 유기물을 소수성 프리트에 통과 시키고 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 20% EtOAc/헥산-45% EtOAc/헥산(기울기)로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>(25g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일로서 제목의 화합물, 187 mg, 92%를 얻는다.

<415> LC/MS: RT=2.65분; m/z = 461 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<416> 단계 2

<417> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<418>

<419> N<sub>2</sub>하에 0℃에서 THF(1 ml)와 혼합물 KO<sup>t</sup>Bu(20 mg, 0.17 mmol)의 혼합물에 MeOH(0.007 ml, 0.17 mmol)를 가한 다음 THF(0.5 ml)에 용해한 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(40 mg, 0.087 mmol)의 용액을 적가한다. 30분후, 반응 혼합물을 EtOAc(2

x 10 ml)과 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액(15 ml) 사이에 분배한 다음, 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발하여 조 보호 생성물을 얻는다. 이를 플루오르화 테트라부틸암모늄으로 실시예 1, 단계 5에 기술되어 있는 방법을 사용하여 탈보호한다. 10% EtOAc/헥산-50% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 12 mg, 48%를 얻는다.

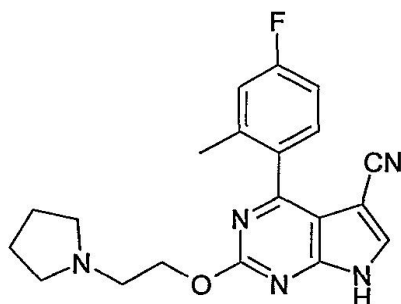
<420> LC/MS: RT=2.16분/z = 283  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<421>  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2.23 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 7.17 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H, J = 10.4 and 2.3 Hz); 7.44 (dd, 1H, J = 8.4, 6.0 Hz); 8.37 (s, 1H); 13.06 (brs, 1H).

<422> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<423> 실시예13

<424> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<425>

<426> 제목의 화합물은 실시예 12에 기술된 방법을 사용하여 반응식2와 4에 언급된 방법으로 제조한다. 따라서, 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 2-피롤리딘-1-일-에탄올과 반응시키고, 반응 생성물을 TBAF로 탈보호한다.

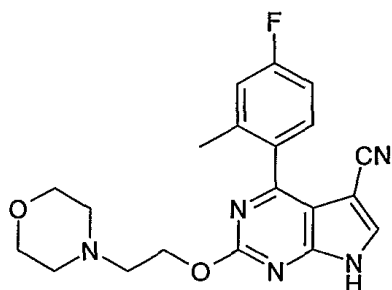
<427> LC/MS: RT=1.63 Min; m/z = 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<428>  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1.68-1.74 (brm, 4H); 2.23 (s, 3H); 2.60-2.67 (brm, 4H); 2.93 (brt, 2H); 4.46 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 7.17 (m, 1H); 7.23 (dd, 1H, J = 10.2 and 2.5 Hz); 7.44 (dd, 1H, J = 8.6, 6.0 Hz); 8.37 (s, 1H); 12.7 (brs, 1H).

<429> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<430> 실시예 14

<431> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-몰포린-4-일-에톡시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<432>

<433> 제목의 화합물은 실시예 12에 기술되어 있는 방법을 사용하여 반응식 2와 4에 언급된 방법으로 제조한다. 따라서 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 2-몰포린-4-일-에탄올과 반응시키고 반응 생성물을 TBAF로 탈보호한다.

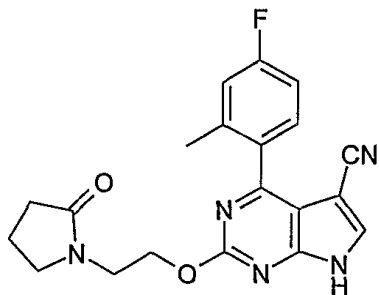
<434> LC/MS: RT=1.62 Min; m/z = 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<435>  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2.23 (s, 3H); 2.41-2.49 (m, 4H); 2.72 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz); 3.55 (t, 4H,  $J = 4.5$  Hz); 3.60 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz); 4.52 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz); 7.17 (m, 1H); 7.23 (dd, 1H,  $J = 10.1$  and 2.6 Hz); 7.44 (dd, 1H,  $J = 8.3, 6.1$  Hz); 8.36 (s, 1H); 13.0 (brs, 1H).

<436> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<437> 실시예 15

<438> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-[2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<439>

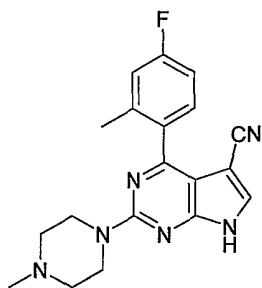
<440> 제목의 화합물은 실시예 12에 기술되어 있는 방법을 사용하여 반응식 2와 4에 언급되어 있는 방법으로 제조한다. 따라서 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술포닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 1-(2-히드록시-에틸-피롤리딘-2-온과 반응시키고 반응 생성물을 TBAF로 탈보호한다.

<441> LC/MS: RT=2.023 Min;  $m/z = 380$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<442>  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  1.89 (m, 2H); 2.19 (t, 2H,  $J = 8.4$  Hz); 2.23 (s, 3H); 3.45 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz); 3.60 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz); 4.45 (t, 2H,  $J = 5.5$  Hz); 7.17 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H,  $J = 10.2$  and 2.6 Hz); 7.44 (dd, 1H,  $J = 8.6, 6.1$  Hz); 8.38 (s, 1H); 13.0 (brs, 1H).

<443> 실시예 16

<444> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

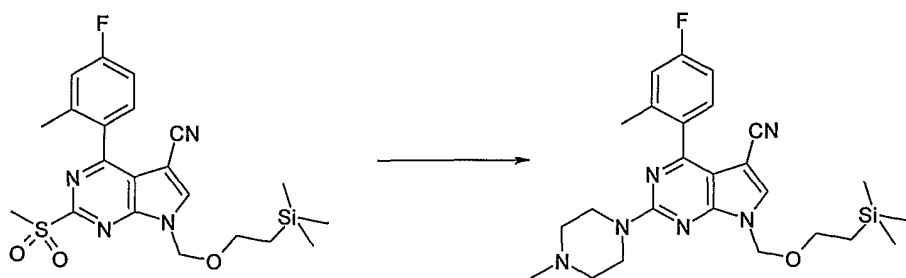


<445>

<446> 단계 1

<447> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴





<448>

<449>

4-[(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 12, 단계 1) (50 mg, 0.11 mmol), 1-메틸피페라진(0.024 ml, 0.22 mmol)과 무수 DMF(0.5 ml)를 N<sub>2</sub>하에 조합하고 3시간동안 100℃에서 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(2 x 10 ml)과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10 ml) 사이에 분배한다. 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발시켜서 조 보호 생성물을 얻는다. 이를 10% EtOAc/헥산-50% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일로 제목의 화합물, 29 mg, 55%를 얻는다.

<450>

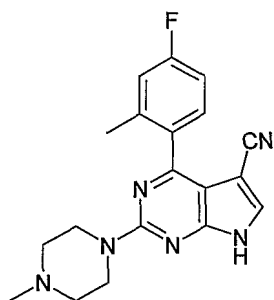
LC/MS: RT=2.14 분; m/z = 481 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<451>

단계 2

<452>

4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<453>

<454>

4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(4-메틸-피페라진-1-일)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 실시예 1, 단계 5에 언급된 방법을 사용하여 플루오르화 테트라부틸암모늄으로 탈보호한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체로서 제목의 화합물, 4 mg, 18%를 얻는다.

<455>

LC/MS: RT=1.67 Min; m/z = 351 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<456>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.93 (t, 6H, J = 7.1 Hz); 2.53 (q, 4H, J = 7.1 Hz); 2.75 (brt, 2H, J = 8.0 Hz); 3.28 (m, 2H); 7.17 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H, J = 10.2 and 2.6 Hz); 7.44 (dd, 1H, J = 8). 13.0 brs 1H.

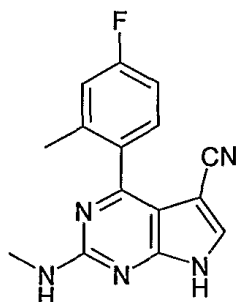
<457>

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<458>

실시예 17

<459> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메틸아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴



<460>

<461> 제목의 화합물은 실시예 16에 기술되어 있는 방법과, 반응식 2와 4에 기술한 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴을 메틸아민과 반응시키고 반응 생성물은 TBAF로 탈보호한다.

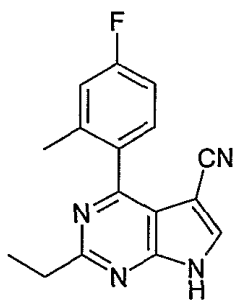
<462> LC/MS: RT=2.08 Min; m/z = 282 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<463> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.21 (s, 3H); 2.83 (d, 3H, J = 4.8 Hz); 7.11 (m, 1H); 7.20 (dd, 1H, J = 10.1 and 2.5 Hz); 7.12-7.21 (brs, 1H); 7.36 (dd, 1H, J = 8.3 and 6.0 Hz); 8.02 (s, 1H); 12.44 (brs, 1H).

<464> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<465> 실시예 18

<466> 2-에틸-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴



<467>

<468> EtMgBr(0.04 ml, 0.11 mmol, Et<sub>2</sub>O에서 3M 용액)을 0℃에서 4-[(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴(실시예 12, 단계 1) (50 mg, 0.11 mmol) 용액에 가한다. 20분 후, 반응물 EtOAc(2 x 15 ml)과 물(15 ml) 사이에 분배한다. 유기물을 소수성 프리트에 통과시킨 다음 진공에서 증발하여 조 보호 생성물을 얻는다. 이 생성물을 실시예 1, 단계 5에 기술되어 있는 방법을 사용하여 플루오르화 테트라부틸암모늄으로 탈보호한다. 정제는 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(10 g)로 플래시 크로마토그래피로 행하여 베이지색 고체로 제목의 화합물, 24 mg, 79%를 얻는다.

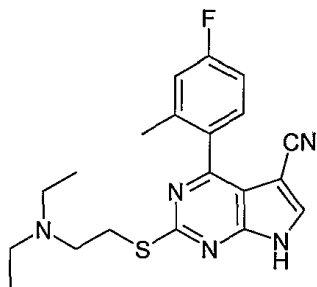
<469> LC/MS: RT=2.20 Min; m/z = 281 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<470> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.33 (t, 3H, J = 7.6 Hz); 2.21 (s, 3H); 2.99 (q, 2H, J = 7.6 Hz); 7.17 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H, J = 10.1 and 2.5 Hz); 7.44 (dd, 1H, J = 8.5 and 6.0 Hz); 8.50 (s, 1H); 13.18 (brs, 1H).

<471> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<472> 실시예 19

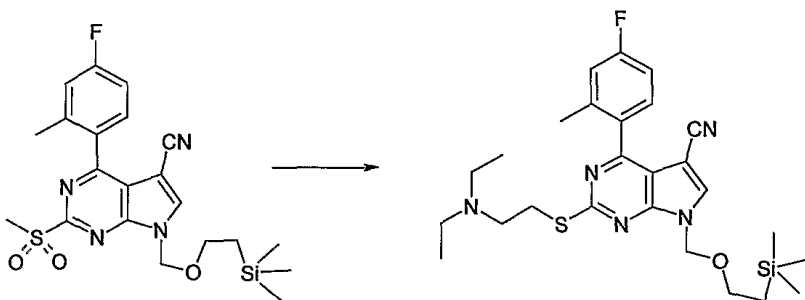
<473> 2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<474>

<475> 단계 1

<476> 2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



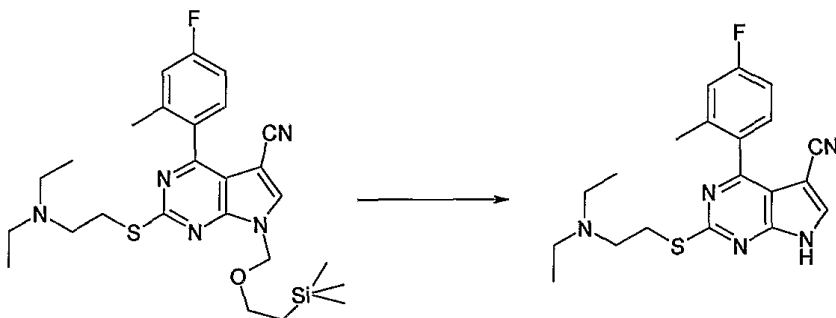
<477>

<478> 4-[(2-메틸-플루오로-페닐)-2-메틸술폰일]-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 12, 단계 1) (50 mg, 0.11 mmol), 2-디에틸아미노에탄티올 하이드로클로라이드(37 mg, 0.22 mmol) Et<sub>3</sub>N(0.03 ml, 0.22mmol)과 무수 DMF(2.0 ml)를 N<sub>2</sub>하에 조합하고 40분 동안 100℃에서 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각하고 EtOAc(2 x 15 ml)과 NH<sub>3</sub>수용액(15 ml) 사이에 분배한다. 유기물을 소수성 프리트에 통과시킨 다음 진공에서 증발하여 조 보호 생성물을 얻는다. 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 오일로 제목의 화합물, 40 mg, 71%를 얻는다.

<479> LC/MS: RT=2.17 분; m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<480> 단계 2

<481> 2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<482>

<483> 2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 플루오르화 테트라부틸암모늄으로 탈보호한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-13% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 20 mg, 67%를 얻는다.

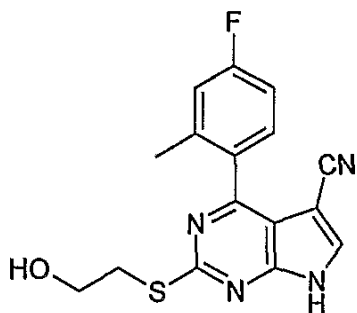
<484> LC/MS: RT=1.73 Min; m/z = 384 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<485>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$  DMSO):  $\delta$  0.93 (t, 6H,  $J = 7.1$  Hz); 2.53 (q, 4H,  $J = 7.1$  Hz); 2.75 (brt, 2H,  $J = 8.0$  Hz); 3.28 (m, 2H); 7.17 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H,  $J = 10.2$  and 2.6 Hz); 7.44 (dd, 1H,  $J = 8.3$  and 6.1 Hz); 8.43 (s, 1H); 12.91 (brs, 1H).

<486> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<487> 실시예 20

<488> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-히드록시-에틸술폰일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<489>

<490> 제목의 화합물은 실시예 18에 기술된 방법과, 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 2-머캅토에탄올과 반응시키고 반응 생성물을 TBAF로 탈보호한다.

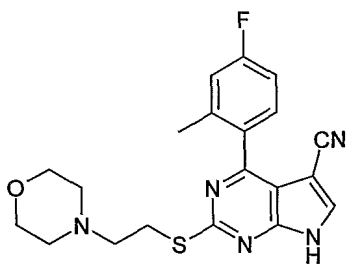
<491> LC/MS: RT=2.073 Min;  $m/z = 329$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<492>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{d}_6$  DMSO):  $\delta$  2.22 (s, 3H); 3.27 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz); 3.68 (m, 2H); 4.99 (t, 1H,  $J = 5.3$  Hz); 7.18 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H,  $J = 10.1$  and 2.1 Hz); 7.44 (dd, 1H,  $J = 8.3$  and 6.1 Hz); 8.43 (s, 1H); 13.17 (brs, 1H).

<493> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<494> 실시예 21

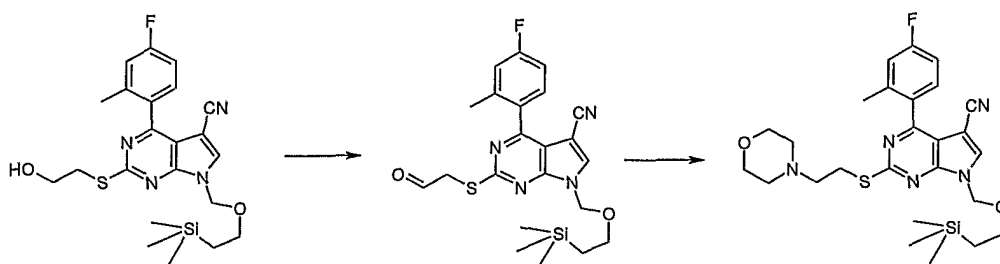
<495> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-몰포린-4-일-에틸술폰일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<496>

<497> 단계 1

<498> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-몰포린-4-일-에틸술폰일)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



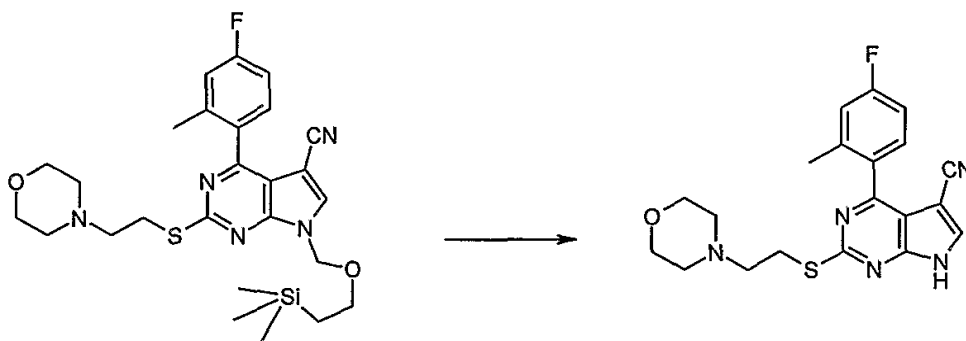
<499>

<500> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml)에 용해한 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-히드록시-에틸술폰일)-7-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(전구물질, 실시예 20) (100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 테스-마르틴 페리오디난(111 mg, 0.26 mmol)을 가한다. 반응물을 실온에서 5시간동안 교반하고, 혼합물을 진공에서 증발하여 조 보호 알데히드를 얻는다. 이를 헥산-40% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(20 g)로 플래시 크로마토그래피하여 부분적으로 정제하면 무색 오일로서 알데히드, 73 mg을 얻는다. 이를 몰포린(0.03 ml, 0.308 mmol), AcOH(0.04 ml, 0.77 mmol), 분말 3A분자체, MeOH(3 ml)과 Na(OAc)<sub>3</sub>BH<sub>3</sub>(65 mg, 0.31 mmol)과 조합하고 2시간동안 N<sub>2</sub>하에 실온에서 교반한다. 혼합물을 여과한 다음 여액을 진공에서 증발한다. 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 ml)과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10 ml)사이에 분배한 다음, 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발하여 조 보호 생성물을 얻는다. 이를 20% EtOAc/헥산-70% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(10g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 오일로서 제목의 화합물, 47 mg, 41%를 얻는다.

<501> LC/MS: RT=2.25 분; m/z = 528 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<502> 단계 2

<503> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-몰포린-4-일-에틸술폰일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<504>

<505> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-(2-몰포린-4-일-에틸술폰일)-7-(2-트리메틸살란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 플루오르화 테트라부틸 암모늄으로 탈보호한다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(10 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색고체로 제목의 화합물. 19 mg, 54%를 얻는다.

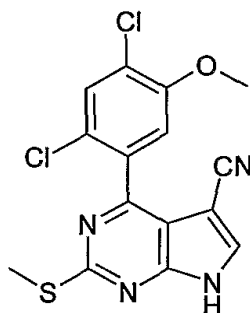
<506> LC/MS: RT=1.68 Min; m/z = 398 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<507> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.22 (s, 3H); 2.43 (brm, 4H); 2.65 (t, 2H, J= 7.5 Hz); 3.30 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 3.55 (m, 4H); 7.18 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H, J = 10.1 and 2.5 Hz); 7.44 (dd, 1H, J = 8.7 and 6.0 Hz); 8.44 (s, 1H); 13.17 (brs, 1H).

<508> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<509> 실시예 22

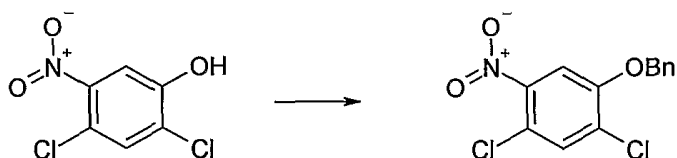
<510> 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<511>

단계 1

1-벤질옥시-2,4-디클로로-5-니트로-벤젠



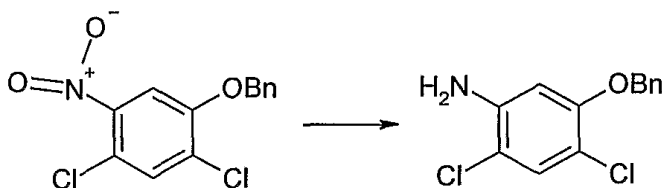
탄산 칼륨(12 g, 87 mmol)을 아세톤에 용해한 2,4-디클로로-5-니트로페놀 (Lancaster Synthesis, Morecambe, Lancashire, 영국) (15.6 g, 75 mmol)의 용액에 가하고, 브롬화 벤질(9 ml, 76 mmol)을 가한 다음 ~3시간동안 75℃(오일 배스 온도)에서 현탁액을 가열한다. 생성한 현탁액을 냉각하고 물(500 ml)을 가하고, 혼합물을 디클로로메탄(2 x 200 ml)으로 추출한다. 조합된 추출물을 수성 수산화 나트륨(150 ml, 2M), 물(2 x 200 ml)과 포화 염화나트륨 수용액(150 ml)으로 세척한다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 담황색 고체(21.5 g, 96%)를 얻는다.

R<sub>f</sub> 0.73 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (SiO<sub>2</sub>)

LC 체류시간 2.915분 [M+H]<sup>+</sup>. 비 이온화 (실행시간 3.75 분).

단계 2

5-벤질옥시-2,4-디클로로-페닐아민



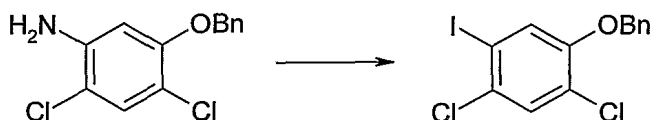
철 분말(21 g, 376 mmol)을 초산(300 ml)/물(150 ml)에 현탁시킨 1-벤질옥시-2,4-디클로로-5-니트로-벤젠(21.5 g, 72 mmol)의 현탁액에 가하고 혼합물을 ~90분동안 85℃(오일 배스 온도)에서 가열한다. 생성한 현탁액을 여과하여, 여액을 냉각시키고, 물(750 ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(3 x 150 ml)으로 추출한다. 조합된 추출물을 수성 수산화 나트륨(300 ml, 2M), 물(2 x 500 ml)과 포화 염화나트륨 수용액(200 ml)으로 세척한다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과하여 여액 용매를 진공에서 제거하여 옅은 갈색 고체(18.6 g 96%)를 얻는다.

R<sub>f</sub> 0.57 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (SiO<sub>2</sub>).

LC 체류시간 2.792분 [M+H]<sup>+</sup> 270 /268 (실행시간 3.75 분)

단계 3

1-벤질옥시-2,4-디클로로-5-요오도-벤젠



염산(60 ml, 6M)을 초산(240 ml)에 용해한 5-벤질옥시-2,4-디클로로-페닐아민(16.2 mg, 60 mmol)용액에 가하고 생성한 현탁액을 냉각시킨다(얼음/물/염). 수성 아질산 나트륨(4.8 g, 40 ml에서 69.5 mmol)를 서서히 가한다(<5℃ 온도 유지). 첨가가 완료된 후, 생성 용액을 ~30분 동안 교반하고, 생성 용액을 물(200 ml)에 용해한 요오드화 칼륨(20 g, 120 mmol)과 요오드(4 g, 16 mmol)의 용액에 붓고, 혼합물을 ~90분동안 교반한다. 물(800 ml)을 가하고 혼합물을 디클로로메탄(3 x 250 ml)으로 추출한다. 조합된 추출액을 티오황산 나트륨 수용액(2 x 150ml, 10%), 수성 수산화 나트륨(250ml, 2M), 물(2 x 250 ml)과 포화 염화 나트륨 수용액(200 ml)으로 세척한

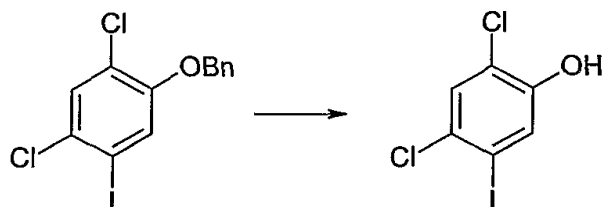
다. 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 방치하면 고화되는 옅은 갈색 오일(20.6g, 90%)을 얻는다.

<528>  $R_f$  0.82  $CH_2Cl_2$  ( $SiO_2$ )

<529> LC 체류기간 3.084분  $[M+H]^+$  비 이온화 (실행시간 3.75 분)

<530> 단계 4

<531> 2,4-디클로로-5-요오도-페놀



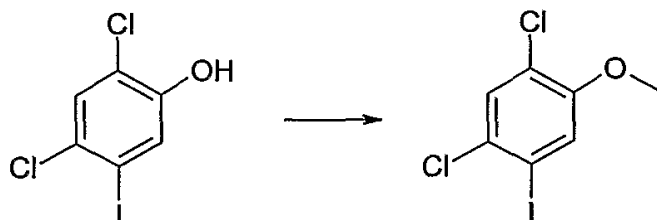
<532>

<533> 0°C에서  $CH_2Cl_2$ 에 용해한 1-벤질옥시-2,4-디클로로-5-요오도-벤젠(3.0 g, 7.92 mmol)용액에  $BCl_3$ (23.8 ml, 23.8 mmol,  $CH_2Cl_2$ 에서 1M 용액)을 적가하고, 첨가가 완료된 후, 반응물을 실온으로 가온한다. 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  용액(50 ml)과  $CH_2Cl_2$ (2 x 50 ml)사이에 분배한 다음, 조합된 유기물을 소수성 프리트에 통과시키고 진공에서 증발하여 조 오일을 얻는다. 이를 헥산 -10% EtOAc/헥산(기울기)로 용리하면서 실리카겔(70 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체로서, 제목의 화합물, 1.83 g, 80%를 얻는다.

<534> LC/MS: RT=2.48 분;  $m/z$  = 289, 287  $[M-H]^-$ . 총 실행시간 3.75분.

<535> 단계 5

<536> 2,5-디클로로-2-요오도-메톡시-벤젠



<537>

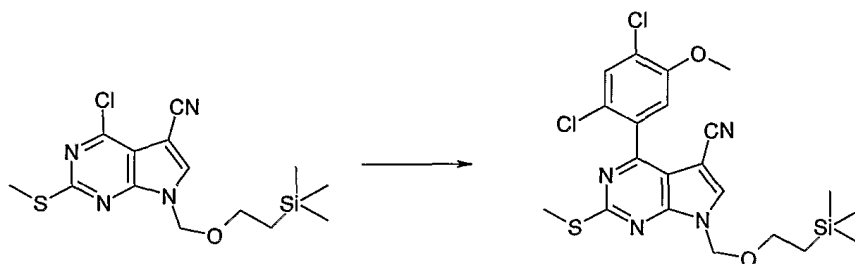
<538> DMF (10 ml)에 용해한 2,4-디클로로-5-요오도-페놀(0.5 g, 1.73 mmol)용액에,  $K_2CO_3$ (480 mg, 3.46 mmol)와 MeI(0.12 ml, 1.90 mmol)을 순서적으로 가하고 생성 혼합물을 실온에서 하룻밤  $N_2$ 하에서 교반한다. 당량의  $K_2CO_3$ (480 mg, 3.46 mmol), MeI(0.12 ml, 1.90 mmol)과 DMF(4 ml)를 더 가하고 하룻밤 실온에서 교반한다. 혼합물을  $NH_3$ 수용액(30 ml)과 EtOAc(2 x 30 ml)사이에 분배하고 조합된 유기물을 건조하고( $Na_2SO_4$ ) 진공에서 증발하여 조 생성물을 얻는다. 이를 헥산으로 용리하면서 실리카겔(50 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체로 제목의 화합물, 1.83 g, 80%를 얻는다.

<539> LC/MS: RT=2.76 분;  $m/z$  = 무 질량. 총 실행시간 3.75분.

<540> 단계 6

<541> 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸설파닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴





<542>

<543>

N<sub>2</sub>하에 -78℃에서 THF에 용해한 2,5-디클로로-2-요오도-메톡시-벤젠 용액에 붕산 트리이소프로필(0.64 ml, 2.75 mmol)을 가한 다음 <sup>n</sup>BuLi(0.72 ml, 1.79 mmol, 헥산에서 2.5M)를 적가한다. 반응물을 실온으로 가온한 다음 진공에서 증발하고 EtOAc(2 x 50 ml)과 묽은 HCl 용액(50 ml)사이에서 분배한다. 조합된 유기물은(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)에서 건조하고 진공에서 증발하여 백색 고체로서 조 붕산(320 mg)을 얻는다. 이를 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리에틸실란일)-에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(390 mg, 1.1 mmol), 1M NaHCO<sub>3</sub>용액 (4.1 ml, 4.1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (48 mg, 0.07 mmol)과 DMF(12 ml)와 조합한다. 혼합물에 5분동안 N<sub>2</sub>로 기포를 일으키게 하여 탈기하고 계속하여 N<sub>2</sub>하에 3시간 동안 80℃에서 가열한다. 반응물 냉각한 후 EtOAc(3 x 50ml)과 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (50 ml)사이에서 분배한다. 조합된 유기물을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발하여 조 오일을 얻는다. 이를 헥산 -20% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(70 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 오일로서 제목의 화합물, 260 mg, 48%를 얻는다.

<544>

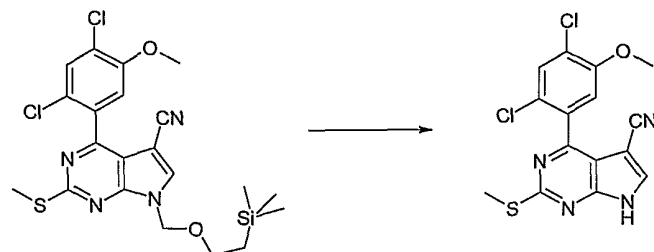
LC/MS: RT=2.96 분; m/z = 495, 497 [M-H]<sup>-</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<545>

단계 7

<546>

4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<547>

<548>

제목의 화합물은 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

<549>

LC/MS: RT=2.52 min; m/z = 365, 367 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<550>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.59 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 7.39 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 13.23.

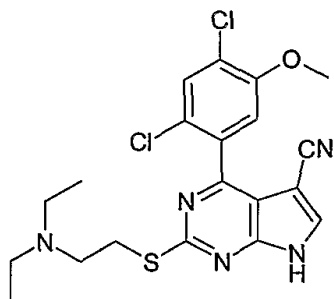
<551>

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<552>

실시예 23

<553> 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<554>

<555> 제목의 화합물은 실시예 12, 19와 22에 기술된 방법과 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 22, 단계 6)을 mcpba로 산화시키고 생성한 술폰을 2-디에틸아미노에탄티올로 대체한다. SEM 보호기를 TBAF로 제거하면 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

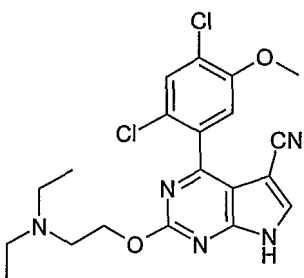
<556> LC/MS: RT=1.84 Min; m/z - 450, 452 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<557> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.98 (t, 6H, J = 7.0 Hz); 2.61-2.76 (m, 4H); 2.86-2.95 (m, 2H); 3.26-3.35 (m, 2H), 3.90 (s, 3H); 7.41 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 12.2-12.9 (brs, 1H).

<558> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<559> 실시예 24

<560> 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에톡시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<561>

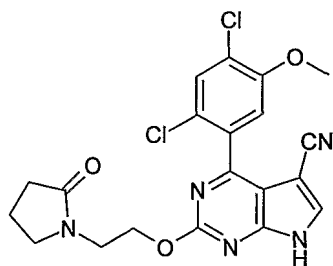
<562> 제목의 화합물은 실시예 12와 22에 기술된 방법과 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (실시예 22, 단계 6)를 mcpba로 산화시키고, 생성한 술폰은 2-디에틸아미노메탄올로 대체한다. SEM 보호기를 TBAF로 제거하면 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

<563> LC/MS: RT=1.75 Min; m/z = 434, 436 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행 시간 3.75분.

<564> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.97 (t, 6H, J = 7.0 Hz); 2.57 (q, 4H, J = 7.0 Hz); 2.82 (t, 2H, J = 6.4 Hz); 3.90 (s, 3H); 4.41 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 7.37 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H).

<565> 실시예 25

<566> 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-[2-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<567>

<568>

제목의 화합물은 실시예 22와 12에 기술된 방법과 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 4-(2,4-디클로로-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일)-에톡시메틸-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴 (실시예 22, 단계 6)을 mcpba로 산화시키고 생성한 술폰은 1-(2-히드록시-에틸-피롤리딘-2-온으로 대체한다. SEM보호기를 TBAF로 제거하면 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

<569>

LC/MS: RT=2.14 Min; m/z = 446, 448 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<570>

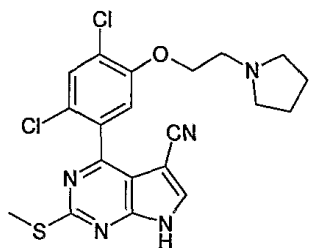
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.89 (m, 2H); 2.20 (t, 2H, J = 8.0 Hz); 3.46 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 3.61 (t, 2H, J = 5.5 Hz); 3.90 (s, 3H); 4.47 (t, 2H, J = 5.5 Hz); 7.39 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.42 (d, 1H, J = 2.5 Hz); 13.13 (brs, 1H).

<571>

실시예 26

<572>

4-[2,4-디클로로-5-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



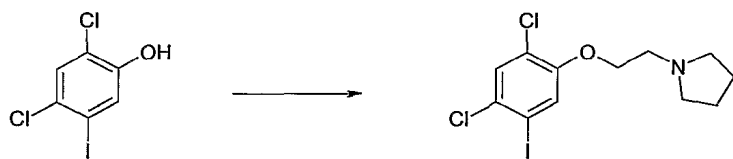
<573>

<574>

단계 1

<575>

1-[2-(2,4-디클로로-5-요오도-펜옥시)-에틸]-피롤리딘



<576>

<577>

2,4-디클로로-5-요오도-페놀(실시예 22, 단계 4) (1 g, 3.46 mmol), 1-(2-보로모메틸)피롤리딘 하이드로브로마이드(3.81 mmol), CsCO<sub>3</sub>(2.8 g, 8.65 mmol)과 DMF(15 ml)를 N<sub>2</sub>하에서 조합하고 3시간 동안 110℃에서 가열한다. 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 40ml)과 NH<sub>3</sub>용액(40 ml)사이에 분배한다. 조합된 유기물을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발하여 조 오일을 얻는다. 이를 헥산 -45% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(25 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 고체로서 제목의 화합물, 1.08 g, 80%를 얻는다.

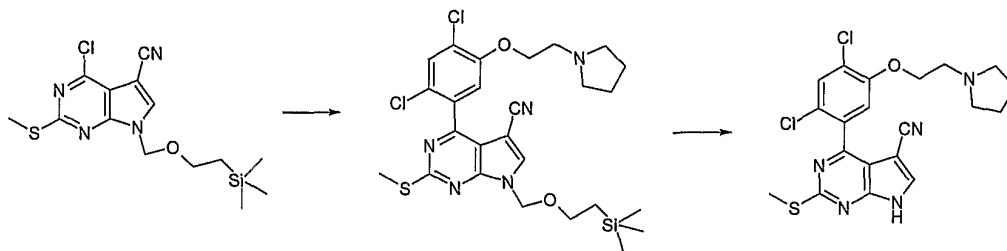
<578>

LC/MS: RT=1.81 분; m/z = 386, 388 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<579>

단계 2

<580> 4-[2,4-디클로로-5-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<581>

<582> N<sub>2</sub>하에 -78℃에서 THF에 용해한 1-[2-(2,4-디클로로-5-요오도-펜옥시)-에틸]-피롤리딘(200 mg, 0.518 mmol)용액에 붕산 트리이소프로필(0.24 mg, 1.04 mmol)을 가한 다음 <sup>n</sup>BuLi(0.27 ml, 0.67 mmol)을 적가한다. 반응물을 실온으로 가온한 다음 진공에서 증발하여 조 붕산을 얻는다. 이를 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(92 mg, 0.26 mmol), 1M NaHCO<sub>3</sub>용액(0.8 ml, 0.78 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(9 mg, 0.01 mmol)과 DMF (6 ml)와 조합한다. 5분동안 혼합물에 N<sub>2</sub>로 기포를 발생시켜 탈기하고, 계속하여 N<sub>2</sub>하에 2시간동안 80℃에서 가열한다. 반응물을 냉각한 후 EtOAc(2 x 60ml)와 NH<sub>3</sub>수용액(60ml)사이에 분배하고, 조합된 유기물을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발하여 조 오일을 얻는다. 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 실리카겔(50 g)로 플래시 크로마토그래피하여 황색 오일로서 보호된 생성물, 160 mg을 얻는다. 이 생성물을 실시예 1, 단계 5에 기술된 방법을 사용하여 탈보호하여 황색고체로서 제목의 화합물, 49 mg, 42%를 얻는다.

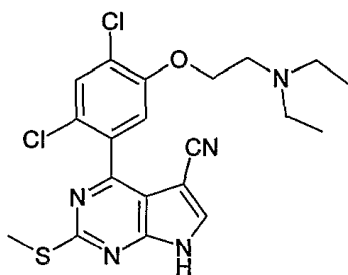
<583> LC/MS: RT=1.83 min; m/z = 448, 450 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<584> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.68 (m, 4H); 2.58 (s, 3H); 2.61 (m, 4H); 2.89 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 4.22 (t, 2H, J = 5.7 Hz); 7.42 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 13.00 (brs, 1H).

<585> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<586> 실시예 27

<587> 4-[2,4-디클로로-5-[2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-카르보니트릴



<588>

<589> 제목의 화합물은 실시예 26에 기술된 방법과, 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 [2-(2,4-디클로로-5-요오도-펜옥시)-메틸]-디에틸아민(실시예 26, 단계1에서와 같이 제조)을 5-치환 붕산으로 변환시키고 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴과 반응시킨다. SEM보호기를 제거하여 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

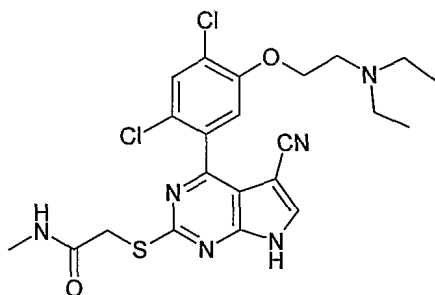
<590> LC/MS: RT=1.86 min; m/z = 450, 452 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<591> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.99 (t, 6H, J = 7.1 Hz); 2.59 (s, 3H); 2.62 (q, 4H, J = 7.0 Hz); 2.90 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 4.18 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 7.42 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 12.8 (brs, 1H).

<592> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<593> 실시예 28

2-{5-시아노-4-[2,4-디클로로-5-(2-디에틸아미노-에톡시)-페닐]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일}-N-메틸-아세트아미드



제목의 화합물은 실시예 12, 26과 19에 기술된 방법과 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

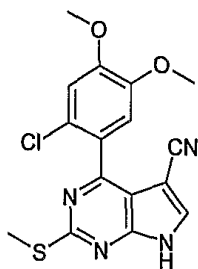
LC/MS: RT=1.70 Min; m/z = 507, 509 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.50 (t, 6H, J = 7.2 Hz); 1.92 (s, 3H); 2.38 (q, 4H, J = 7.2 Hz); 2.68 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 3.14 (s, 2H); 3.62 (t, 2H, J = 5.1 Hz); 6.51 (s, 1H); 6.88 (s, 1H), 7.37 (s, 1H); 7.72 (s, 1H).

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

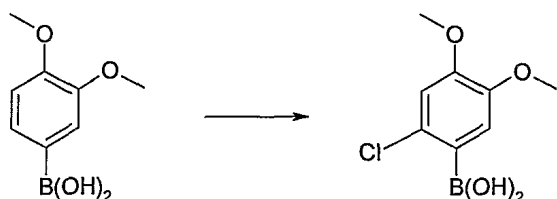
#### 실시예 29

4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



#### 단계 1

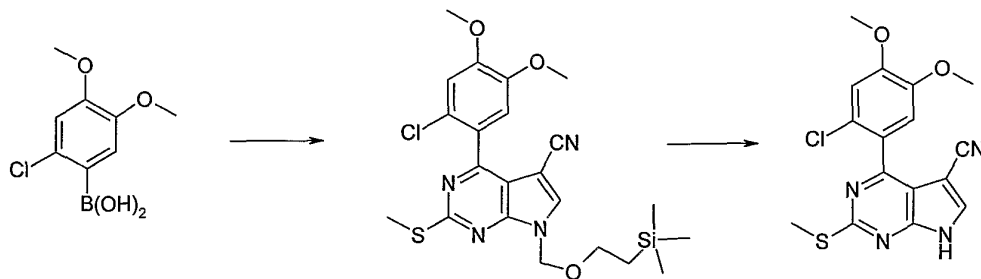
2-클로로-4,5-디메톡시페닐붕산



아세트니트릴(4 mL)에 현탁시킨 3,4-디메톡시붕산(364 ml)의 현탁액에 TFA(50 uL)와 NCS(294 mg)를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반하고, AcOEt로 희석하고 염수로 세척한다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조하고 용매를 감압하에 제거한다. 결정성 조 물질을 AcOEt/헥산으로 분쇄하여 2-클로로-4,5-디메톡시-붕산(183 mg, 42%)을 얻는다.

#### 단계 2

<608> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<609>

<610> 제물의 화합물을 실시예 2에 기술된 방법과 반응식 2에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서, 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 수주키 크로스 커플링 반응 조건하에 2-클로로-4,5-디메톡시페닐붕산과 반응시킨다. 반응 생성물의 SEM보호기를 TBAF로 제거하여 고체를 얻는다.

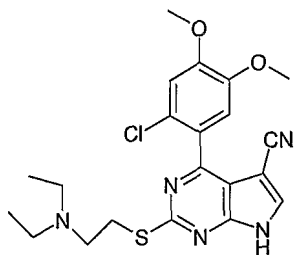
<611> LC/MS: RT=2.24 Min; m/z = 361 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<612> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.58 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.86 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 13.20 (brs, 1H).

<613> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<614> 실시예 30

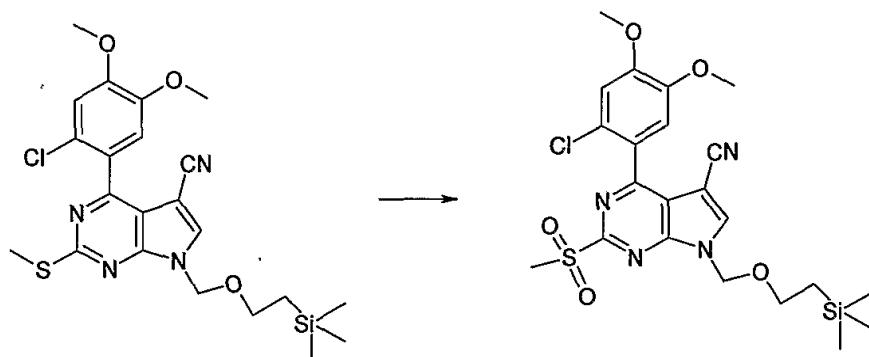
<615> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-(디에틸아미노-에틸술폰일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<616>

<617> 단계 1

<618> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



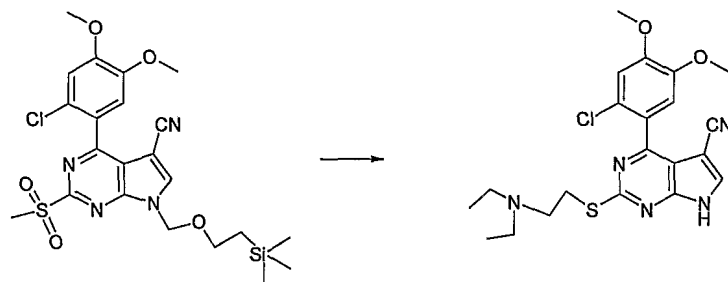
<619>

<620> 제물의 화합물은 실시예 12에 기술된 방법을 사용하여 제조한다. 따라서, 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 29)을 mcpba로 산화시켜서 얻은 갈색 고체로서 제물의 화합물을 얻는다.

<621> LC/MS: RT=2.588 분; m/z = 523, 525 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<622> 단계 2

<623> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에틸설펜일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<624>

<625> 제목의 화합물은 실시예 19, 단계 1의 방법으로 제조한다. 따라서 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메탄설펜일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 2-디에틸아미노에탄티올과 반응시킨다. 이 반응에서 나온 조 생성물을 실시예 1, 단계 5의 방법으로 보호하여 플래시 크로마토그래피(실리카 겔; 초산에틸/헥산 혼합물로 용리)에 의한 정제에 따라 무색 고체의 생성물을 얻는다.

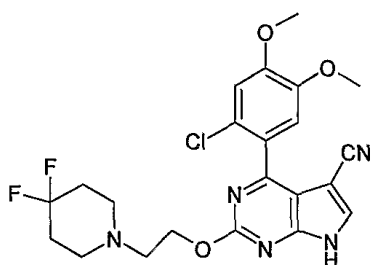
<626> LC/MS: RT=1.68 Min; m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<627> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.97 (t, 6H, J = 7.1 Hz); 2.57-2.68 (m, 4H); 2.82-2.90 (brm, 2H); 3.25-3.35 (brm, 4H), 3.80 (s, 3H); 3.86 (s, 3H) 7.16 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); 8.44 (s, 1H);

<628> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<629> 실시예 31

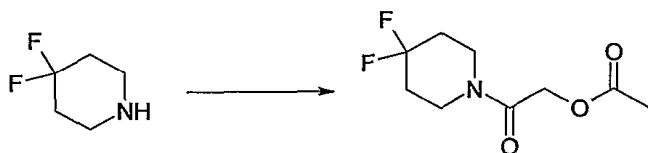
<630> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(4,4-디플루오로-1-일)-에톡시]-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<631>

<632> 단계 1

<633> 초산-2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르



<634>

<635> 4,4-디플루오로 하이드로클로라이드(600 mg, 3.8 mmol)을 Et<sub>3</sub>N(11.4 mmol, 1.151 g, 1.59 ml)과 DCM(10 ml)에서 교반하고 이 혼합물을 0℃로 냉각한다. 아세톡시 아세틸 염화물(5.7 mmol, 778 mg, 0.612 ml)을 DCM(5 ml)에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 하룻반 교반한다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>용액(x2)과 염수(x2)로 순서적으로 세척하고, 유기층을 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 여과하고 여액 용매를 진공에서 증발시킨다. 잔재를 냉각하고 헥산으로 분쇄하여 무색 오일로서 제목의 화합물(773 mg, 92%)을 얻는다.



<636> 단계 2

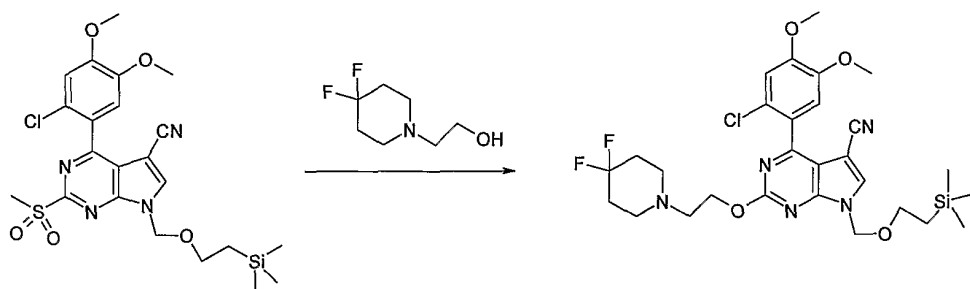
<637> 2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)에탄올



<638>   
 <639> LiAlH<sub>4</sub>(15 mmol, 15 ml의 THF에서 1M용액)를 실온에서 THF(20 ml)에서 교반하고, 초산-2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-2-옥소-에틸 에스테르(5 mmol, 1.1 g)를 THF(15 ml)에서 적가한다. 첨가가 완료된 후, 반응물을 40 ℃로 가열하고 4시간동안 유지한다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반한 다음 0℃로 냉각한다. 반응 혼합물에 H<sub>2</sub>O(2 ml), 1M NaOH 수용액(1 ml)과 H<sub>2</sub>O(1 ml)을 주의하여 첨가하여 냉각시킨다. 혼합물을 30분동안 교반한 다음 세라이트를 통하여 여과하고, 여과 케이크를 EtOAc로 몇 회 세척한다. 여액을 진공에서 농축하여 제목의 화합물, 800 mg(95%)을 얻는다.

<640> 단계 3

<641> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-에톡시]-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

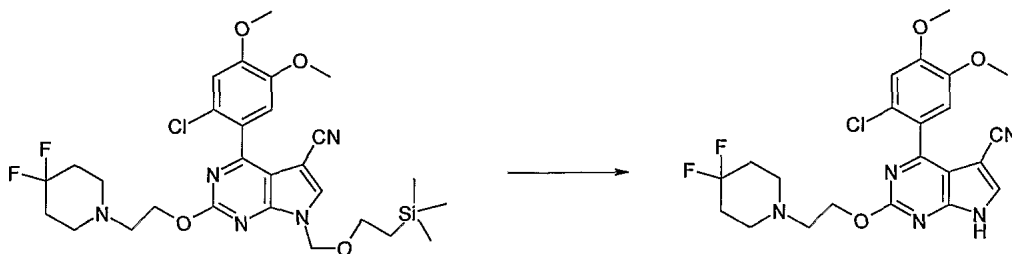


<642>   
 <643> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시에 30, 단계 1)과 2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)에탄올을 사용하여 실시에 12, 단계 2에 사용된 방법으로 제목의 화합물을 합성한다. 얻은 조 생성물을 1:1 초산 에틸:헥산으로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 회백색 고체의 생성물(90% 수율)을 얻는다.

<644> LC/MS: RT=2.33 분; m/z = 608,610 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<645> 단계 4

<646> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<647>   
 <648> 실시에 1, 단계 5의 방법으로 제목의 화합물을 제조한다. 따라서 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-에톡시]-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 THF에서 TBAF와 에틸렌 디아민과 반응시켜서 조 생성물을 얻고 이를 디클로로메탄에서 1~5% 메탄올의 기울기로 용리하면서, 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 회백색고체의 생성물(39% 수율)을 얻는다.

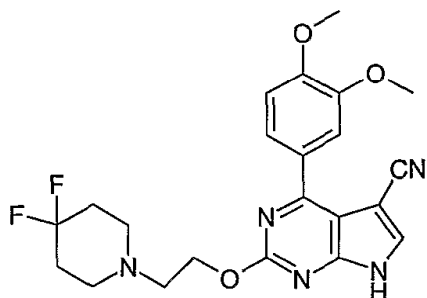
<649> LC/MS: RT=1.646 min; m/z = 478, 480 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<650> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.87-2.00 (m, 4H); 2.59-2.68 (m, 4H); 2.83 (brt, 2H, J = 5.3 Hz); 3.74 (s, 3H); 3.86 (s, 3H), 4.46 (brt, 2H, J = 5.3 Hz); 7.13 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 13.02 (brs, 1H).

<651> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<652> 실시예 32

<653> 4-(4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(4,4-디플루오로-피페리딘-1-일)-에톡시-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<654>

<655> 이 화합물은 커플링에 적합한 봉산과, 술폰 대치를 위한 알코올을 사용하고, 실시예 2, 12와 31을 이용하여 반응식 2와 4에 기술된 방법으로 제조한다. 최종 생성물을 디클로로메탄에서 0~5% 메탄올의 기울기로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 회백색 고체의 생성물을 얻는다.

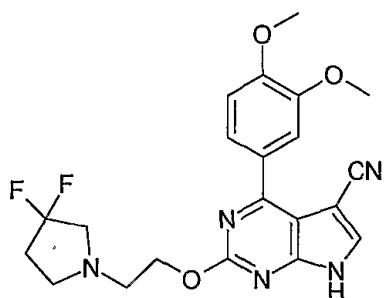
<656> LC/MS: RT=1.583 min; m/z = 444 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<657> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.88-2.00 (m, 4H); 2.59-2.65 (m, 4H); 2.82 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 3.85 (s, 3H); 3.89 (s, 3H), 4.48 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.46-7.51 (m, 2H); 8.42 (s, 1H); 12.99 (brs, 1H).

<658> 이 화합물은 하술한 형광 분광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<659> 실시예 33

<660> 2-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시-4-(3,4-디메톡시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리디딘-5-카르보니트릴



<661>

<662> 이 화합물은 커플링에 적합한 봉산과 술폰 대치를 위한 알코올을 사용하고, 실시예 2, 12와 31의 방법을 이용하여, 반응식 2와 4에 기술된 방법으로 제조한다.

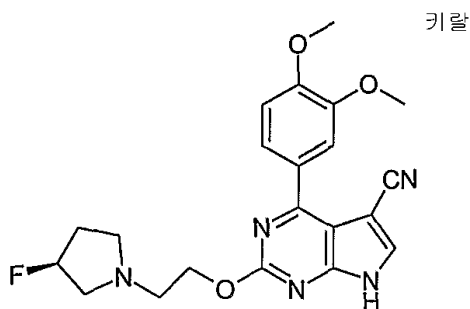
<663> LC/MS: RT=1.736 min; m/z = 430 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<664> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.17-2.28 (m, 2H); 2.80 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.88 (t, 3H, J = 5.6 Hz); 3.00 (t, 2H, J = 13.5 Hz); 3.85 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.47 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 7.14 (s, 1H); 7.46-7.51 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.00 (brs 1H).

<665> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에 활성 'B'를 갖는다.

실시예 34

4-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[2-(3(S)-플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



이 화합물은 커플링에 적합한 봉산과, 술폰 대치를 위한 알코올을 사용하고, 실시예 2, 12와 31의 방법을 이용하여, 반응식 2와 4에 기술된 방법으로 제조한다. 최종 생성물을 디클로로메탄에서 0~5% 메탄올의 기울기로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체의 생성물을 얻는다.

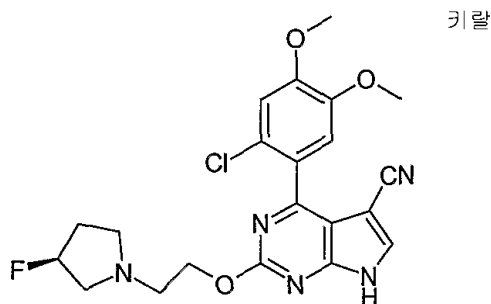
LC/MS: RT=1.474 min; m/z = 412 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.78-1.94 (m, 1H), 2.02-2.21 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H); 2.63-2.75 (m, 1H), 2.80-2.95 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.47 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 5.49 (dm, 1H); 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz); 7.49 (m, 2H), 8.42 (s, 1H); 13.01 (brs, 1H).

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

실시예 35

4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-[2-(3(S)-플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



이 화합물은 커플링에 적합한 봉산과, 술폰 대치를 위한 알코올을 사용하고, 실시예 2, 12와 31의 방법을 이용하여, 반응식 2와 4에 기술된 방법으로 제조한다. 최종 생성물을 디클로로메탄에서 3~5% 메탄올의 기울기로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색고체의 생성물을 얻는다.

LC/MS: RT=1.502 min; m/z = 446 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

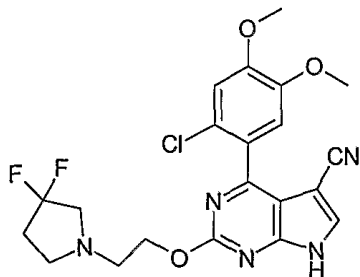
<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.76-1.93 (m, 1H), 2.04-2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.46 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 5.20 (dm, 1H); 7.13 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); 13.00 (brs, 1H).

이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

실시예 36

2-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-4-(2-클로로-3,4-디메톡시-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-

# 카르보니트릴



<682>

<683>

이 화합물은 커플링에 적합한 봉산과, 술폰 대치를 위한 알코올을 사용하고, 실시예 2, 12와 31의 방법을 이용하여, 반응식 2와 4에 기술된 방법으로 제조한다. 최종 생성물을 디클로로메탄에서 0~3%메탄올의 기울기로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하면 백색 고체의 생성물을 얻는다.

<684>

LC/MS: RT=1.816 min; m/z = 464 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<685>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.17-2.28 (m, 2H); 2.80 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.88 (t, 3H, J = 5.6 Hz); 2.99 (t, 2H, J = 13.4 Hz); 3.74 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 4.40 (t, 2H, J = 5.6 Hz); 7.14 (s, 1H); 7.18 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 13.00 (brs 1H).

<686>

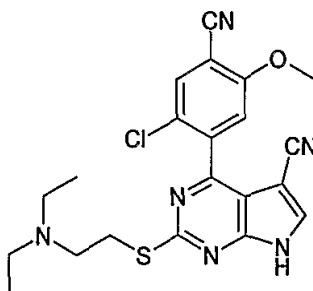
이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'을 갖는다.

<687>

실시예 37

<688>

4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



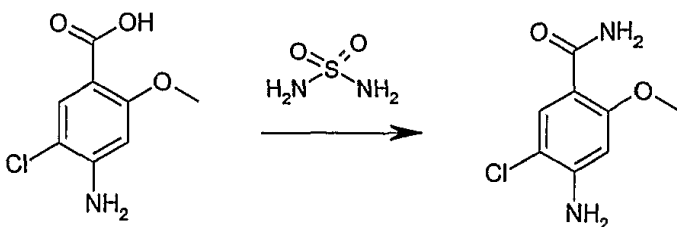
<689>

<690>

단계 1

<691>

4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤즈아미드



<692>

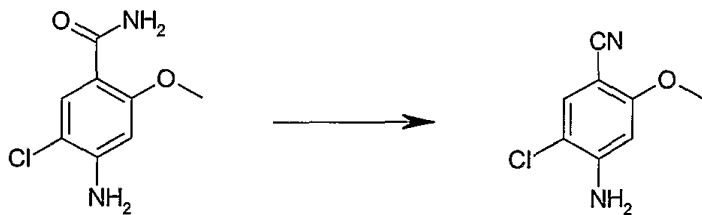
<693>

4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산(판매되고 있음) (600 mg, 2.98 mmol)을 술폰아미드(715 mg; 7.44 mmol, 2.5 당량)에 가하고, 혼합물을 피리딘(2.9 ml)에 용해시키고 2.5시간동안 질소 분위기하에 가열한 다음, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각한 다음 피리딘을 진공에서 제거한다. 생성한 고체를 디클로로메탄에서 10% MeOH로 세척하고, 여과하고 건조하여 550 mg; 92%의 크림색 고체를 얻는다.

<694>

단계 2

<695> 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조니트릴



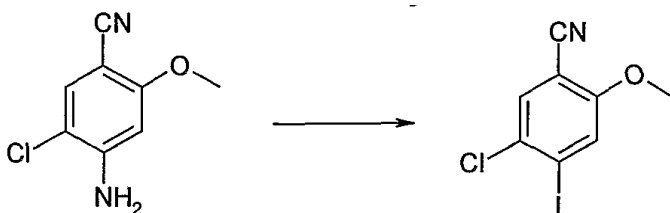
<696>

<697> 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조아미드를 아세토니트릴에 가하고 생성한 현탁액에  $\text{POCl}_3$ (과량)을 가하고 이 혼합물을 3시간동안  $80^\circ\text{C}$ 로 가열한다(반응 혼합물은 1.5시간 후 균등하게 된다). 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 빙수에 붓는다. 2시간 교반한 후, 황색 고체를 여별하고, 이를 하룻밤  $50^\circ\text{C}$ 에서 건조한다.

<698>

단계 3

<699> 4-요오도-5-클로로-2-메톡시벤조니트릴



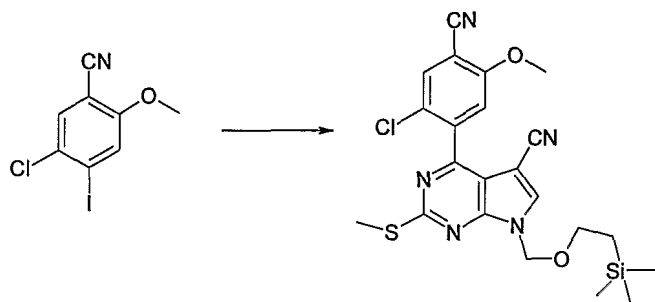
<700>

<701> 제목의 화합물은 실시예 22, 단계 3의 방법으로 제조한다(디아조화하고 요오드/요오드화 나트륨 수용액으로 냉각한다)

<702>

단계 4

<703> 4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<704>

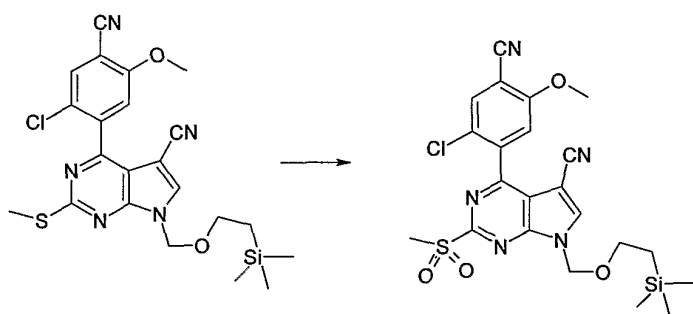
<705> 제목의 화합물은 실시예 26, 단계 1의 방법으로 제조한다(불산형성 다음 크로스 커플링)

<706> LC/MS: RT=2.884 분;  $m/z = 486, 488$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<707>

단계 5

<708> 4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시-페닐)-2-메탄술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴

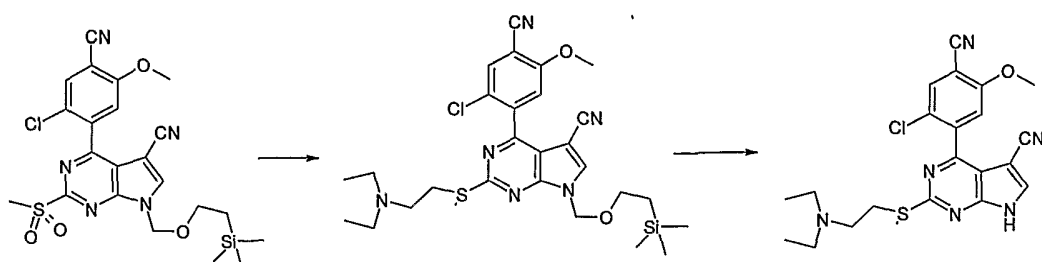


<709>

<710> 제물의 화합물은 실시예 22, 단계 1의 방법으로 제조한다(mcpba로 산화)

<711> 단계 6

<712> 4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에틸술폰일)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<713>

<714> 제물의 화합물은 반응식 4에 기술된 방법, 및 실시예 19의 방법(술폰 대치)과 실시예 1, 단계 5(탈보호)의 방법을 사용하여 제조한다.

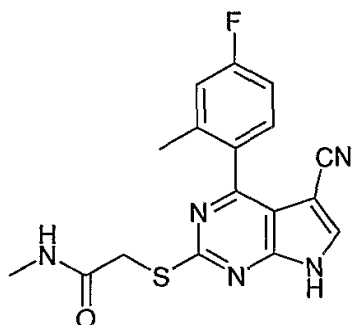
<715> LC/MS: RT=1.75 min; m/z = 457 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<716> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.02 (t, 6H, J = 7.1 Hz); 2.72-2.81 (brm, 4H); 2.94-3.03 (brm, 4H), 3.26-3.37 (brm, 4H); 3.96 (s, 3H); 7.56 (s, 1H); 8.19 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

<717> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<718> 실시예 38

<719> 2-[5-시아노-4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-N-메틸-아세트아미드



<720>

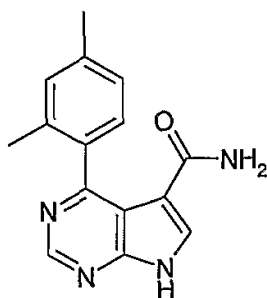
<721> 제물의 화합물은 실시예 12와 19에 기술된 방법과 반응식 2와 4에 기술된 방법을 사용하여 제조한다.

<722> LC/MS: RT=2.01 분; m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<723> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<724> 실시예 39

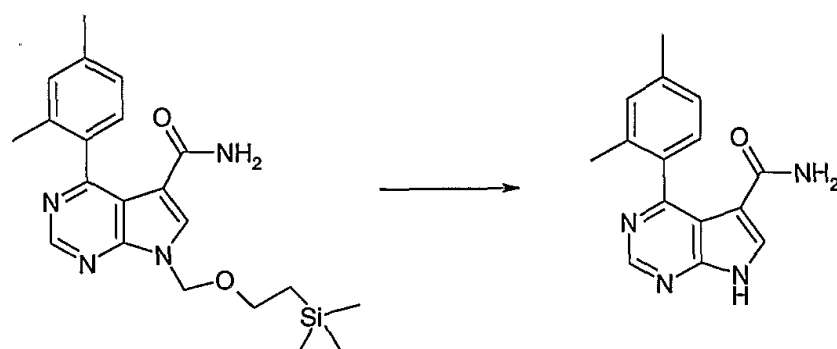
<725> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드



<726>

<727> 단계 1

<728> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-카르복실산 아마이드



<729>

<730> 4-(2,4-디메틸-페닐)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드(실시예 9, 단계 8)를 실시예 1, 단계 5의 방법을 사용하여 탈보호한다. 따라서 THF에서 TBAF와 에틸렌아민과 반응시켜서 조 생성물을 얻고 이를 정제 HPLC(pH4)로 정제하여 무색 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

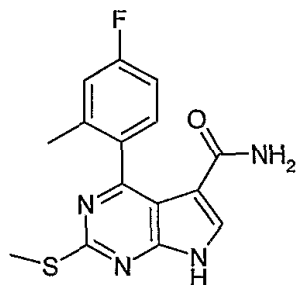
<731> LC/MS: RT=1.987 min; m/z = 267 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 7.5분.

<732> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 1.91 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 6.81 (brs, 1H); 7.05 (d, 1H, J=7.7 Hz); 7.07 (s, 1H); 7.12 (d, 1H, J=7.7 Hz); 7.97 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

<733> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<734> 실시예 40

<735> 4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메틸술판일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드



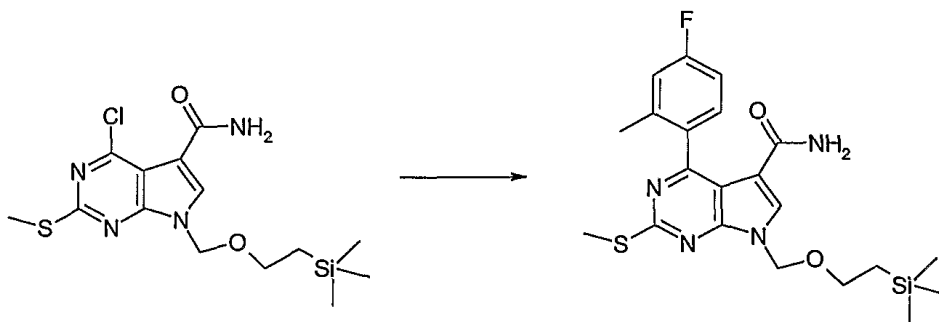
<736>

<737> 제목의 화합물은 실시예 2와 39의 방법을 사용하여, 반응식 2에 기술된 방법으로 합성한다.

<738> 단계 1

<739> 4-[(2-메틸-4-플루오로-페닐)-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아마이드





<740>

<741>

4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아미드(실시예 2, 단계 3)를 실시예 2, 단계 5의 방법에 따라 4-플루오로-2-메틸페닐붕산과 크로스 커플링한다. 이로서 조 생성물을 얻고 헥산에서 20~65% 초산 에틸(기울기)로 용리하면서, 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면, 무색 오일로서 제목의 화합물(90% 수율)을 얻는다.

<742>

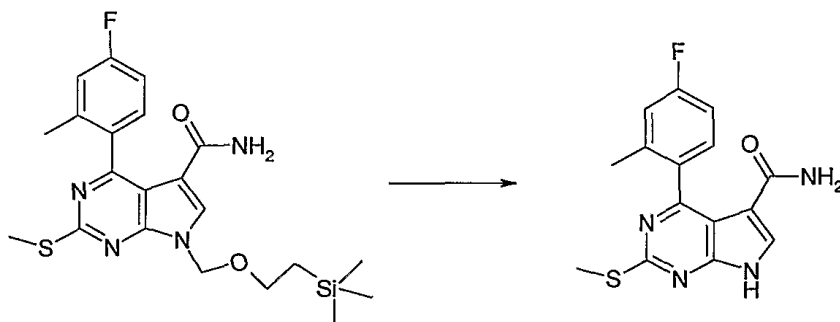
LC/MS: RT= 2.676 분;  $m/z = 447 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<743>

단계 2

<744>

4-(4-플루오로-2-메틸-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르복실산 아미드



<745>

<746>

제목의 화합물은 실시예 1, 단계 5의 방법을 사용하여 제조한다. 따라서 THF에서 TBAF와 에틸렌디아민을 반응시켜 조 생성물을 얻고 이를 디클로로메탄에서 0~4% 메탄올(기울기)로 용리하면서, 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 무색 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

<747>

LC/MS: RT= 1.920 min;  $m/z = 317 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<748>

$^1H$  NMR ( $d_6$  DMSO):  $\delta$  2.56 (s, 3H); 6.68 (brs, 1H); 6.98-7.11 (m, 3H); 7.19-7.24 (m, 1H); 7.84 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz).

<749>

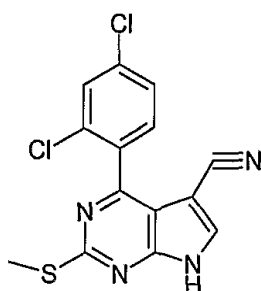
이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<750>

실시예 41

<751>

4-(디클로로-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<752>

<753> 제목의 화합물은 반응식 2에 기술된 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다. 따라서 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 2,4-디클로로페닐붕산과 반응시키고 반응 생성물을 THF에서 TBAF와 에틸렌 디아민으로 탈보호한다. 최종 생성물을 정제 HPLC (pH4)로 정제하면 회백색 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

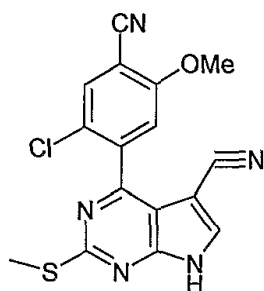
<754> LC/MS: RT= 2.511 min; m/z = 335, 337 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<755> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.58 (s, 3H); 7.62 (m, 2H); 8.86 (m, 1H); 8.49 (s, 1H).

<756> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<757> 실시예 42

<758> 4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<759>

<760> 4-(2-클로로-4-시아노-5-메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 37, 단계 4)을 실시예 1, 단계 5의 방법으로 탈보호한다. 헥산에서 20-50% 초산 에틸로 용리하면서 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 고체의 생성물을 얻는다.

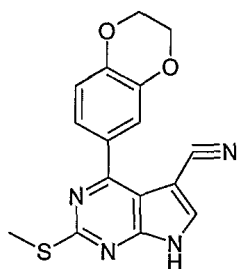
<761> LC/MS: RT= 2.33 min; m/z = 356 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<762> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.59 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 7.54 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.51 (s, 1H).

<763> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<764> 실시예 43

<765> 4-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시-6-일)-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피라미딘-5-카르보니트릴



<766>

<767> 제목의 화합물은 반응식 2에 기술된 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다. 따라서 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 1,4-벤조디옥산-6-붕산과 반응시키고 반응 생성물을 THF에서 TBAF와 에틸렌디아민으로 탈보호한다. 최종 생성물을 헥산에서 1:1 초산 에틸로 용리하면서, 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

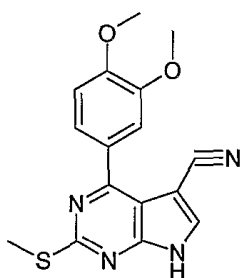
<768> LC/MS: RT= 2.26 min; m/z = 325 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<769> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.58 (s, 3H); 4.30-4.37 (m, 4H); 7.03 (dd, 1H, J = 7.1, 1.3 Hz); 7.39 (s, 1H); 7.40 (dd, 1H, J = 7.1, 2.4 Hz).

<770> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'C'를 갖는다.

<771> 실시예 44

<772> 4-(디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<773>

<774> 제목의 화합물은 반응식 2에 기술된 방법과 실시예 2의 방법으로 제조한다.

<775> 따라서 4-클로로-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 3,4-디메톡시페닐 붕산과 반응시키고 반응 생성물을 THF에서 TBAF와 에틸렌 디아민으로 탈보호한다. 최종 생성물을 헥산에서 1:1 초산 에틸로 용리하면서, 실리카겔로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 고체로서 제목의 화합물을 얻는다.

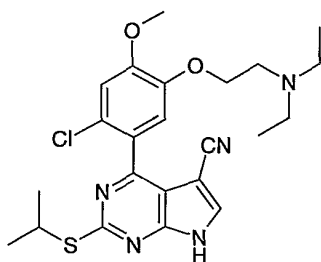
<776> LC/MS: RT= 2.17 min; m/z = 327 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<777> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.60 (s, 3H); 3.86 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 7.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.46-7.51 (m, 2H); 8.50 (s, 1H).

<778> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<779> 실시예 45

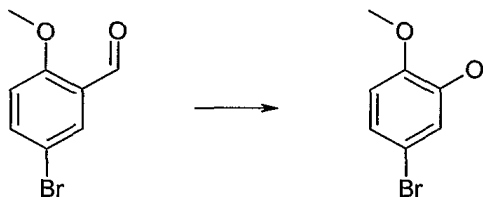
<780> 4-[2-클로로-5-(2-디에틸아미노-에톡시)-4-메톡시-페닐]-2-이소프로필술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<781>

<782> 단계 1

<783> 5-브로모-2-메톡시-페놀



<784>

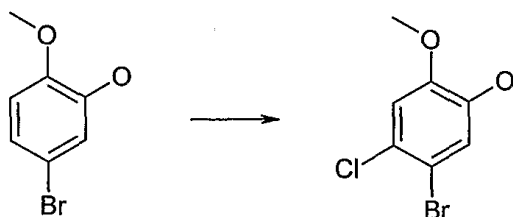
<785> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)에 용해한 5-브로모-2-메톡시-벤즈알데히드(15 g, 69.8 mmol)의 용액에 mCPBA(19.0 g, 82.4 mmol)를 가하고 생성한 혼합물을 48시간동안 실온에서 교반한다. 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150 ml)과 포화 NaHCO<sub>3</sub>(400 ml)사

이에 분배한다. 유기상을 건조하고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 진공에서 증발시킨다. 잔재를 최소량의 EtOAc에 용해시킨다음  $\text{SiO}_2$ 의 플러그로 통과시키고 다른 EtOAc로 세척한다. 여액을 진공에서 증발시키고 MeOH(50 ml)에 재용해시킨다. 1M LiOH 수용액(50 ml)을 가하고 10분동안 혼합물을 교반한다. 2M HCl을 조심스럽게 가하여 반응 혼합물을 pH 6-7로 산성화 한 다음, 이를 EtOAc(3 x 100 ml)로 추출하고 조합된 유기물을 건조하여( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 헥산 다음 10% EtOAc/헥산으로 용리하면서  $\text{SiO}_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물을 10.21 g, 72%를 얻는다.

<786> LC/MS: RT=2.11 분;  $m/z$  = 201, 203 [M-H]. 총 실행시간 3.75분.

<787> 단계 2

<788> 5-브로모-4-클로로-2-메톡시-페놀



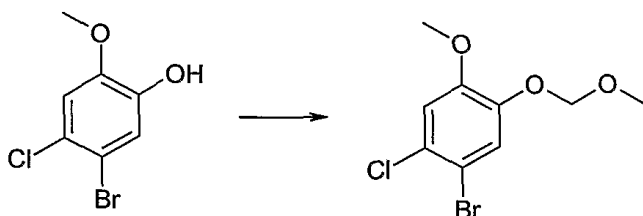
<789>

<790> MeCN(110 ml)에 용해한 5-브로모-2-메톡시-페놀(10.08 g, 49.66 mmol)의 용액에 TFA(1.15 ml, 14.9 mmol)와 NCS(7.29 g, 54.63 mmol)를 순서적으로 가하고 생성한 혼합물을 16시간동안 실온에서 교반한다. 이를 EtOAc(200 ml)와 염수(400 ml)사이에 분배한 다음, 유기층을 건조하고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 헥산 다음 10% EtOAc/헥산으로 용리하면서  $\text{SiO}_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 10.5 g, 89%를 얻는다.

<791> LC/MS: RT=2.28 분;  $m/z$  = 235, 237 [M-H]. 총 실행시간 3.75분.

<792> 단계 3

<793> 1-브로모-2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-벤젠



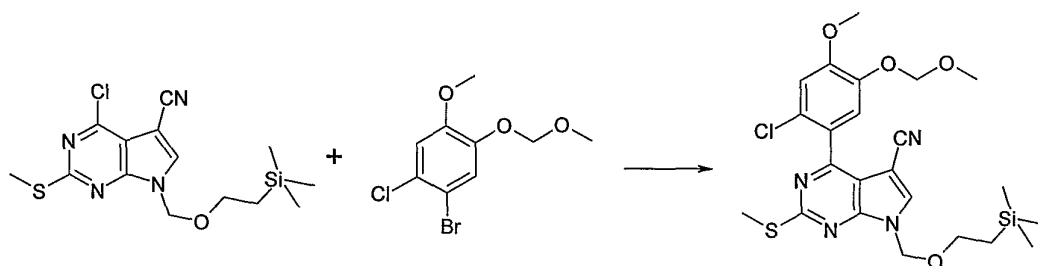
<794>

<795>  $\text{N}_2\text{P}_2\text{O}_5$ (5.68 g, 40 mmol)하에  $0^\circ\text{C}$ 에서 디메톡시메탄(28 ml)과  $\text{CHCl}_3$ (28 ml)에 용해한 5-브로모-4-클로로-2-메톡시-페놀(1.0 g, 4.21 mmol)의 용액에 일부씩 가한다. 5분 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 반응 혼합물을 얼음에 부은 다음,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 x 50 ml)로 추출한다. 조합된 유기상을 건조하고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 진공에서 증발한다. 조 반응 생성물을 헥산-10% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서  $\text{SiO}_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물 1.03 g, 87%를 얻는다.

<796> LC/MS: RT=2.57 분; 질량 비검출 됨. 총 실행시간 3.75분.

<797> 단계 4

<798> 4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리딘-5-카르보닐트릴



<799>

<800>

제목의 화합물은 적당한 단계(크로스 커플링)에서 1-브로모-2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-벤젠과 4-클로로-2-메틸술팜일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여 반응식 2에 기술된 방법과 실시예 2와 22의 방법으로 제조한다.

<801>

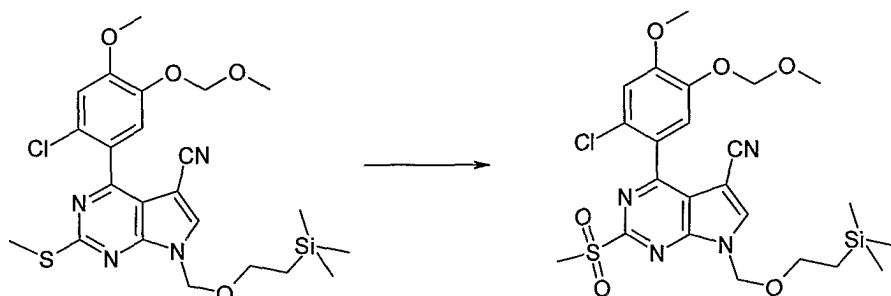
LC/MS: RT=2.84 분;  $m/z = 521, 523 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<802>

단계 5

<803>

4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-메탄숯닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<804>

<805>

제목의 화합물은 4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-메탄숯닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여, 반응식 4에 기술된 방법과 실시예 12(단계 1)의 방법으로 제조한다.

<806>

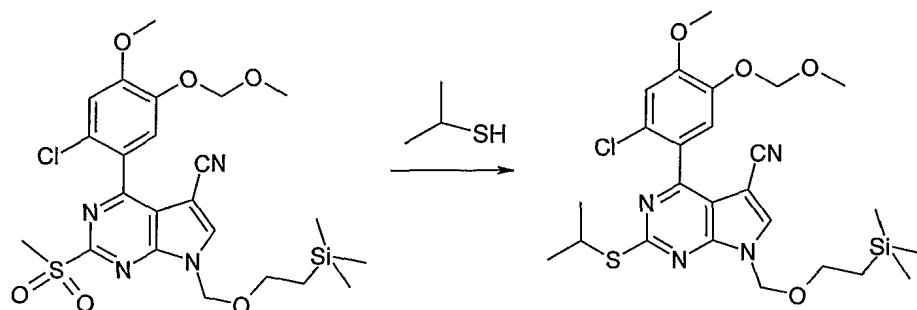
LC/MS: RT=2.62 분;  $m/z = 553, 555 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<807>

단계 6

<808>

4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-이소프로필숯닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<809>

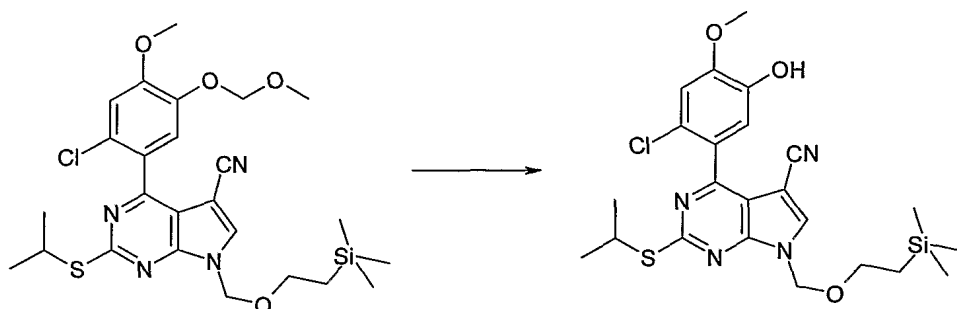
<810>

제목의 화합물은 적당한 단계(친핵 치환)에서 4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-메탄숯닐-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴을 사용하여, 반응식 4에 기술된 방법과 실시예 12, 단계 2의 방법으로 제조한다.

<811> LC/MS: RT=2.96 분; m/z = 549, 551 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<812> 단계 7

<813> 4-(2-클로로-5-히드록시-4-메톡시-페닐)-2-이소프로필술폰아일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



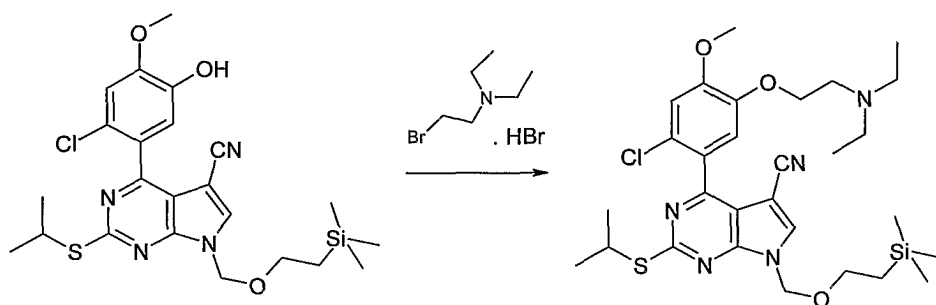
<814>

<815> 4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-이소프로필술폰아일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(94 mg, 0.17 mmol), 피리디늄 *P*-톨루엔술포네이트(9 mg, 0.034 mmol)와 <sup>i</sup>PrOH를 N<sub>2</sub>에서 조합하고 5시간동안 85℃에서 가열한다. 반응물을 냉각하고 EtOAc(20 ml)와 염수(20 ml)사이에 분배한다. 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 헥산-30% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 85 mg, 99%을 얻는다.

<816> LC/MS: RT=2.86 분; m/z = 505, 507 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<817> 단계 8

<818> 4-[2-클로로-5-(2-디에틸아미노-에톡시)-4-메톡시-페닐]-2-이소프로필술폰아일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



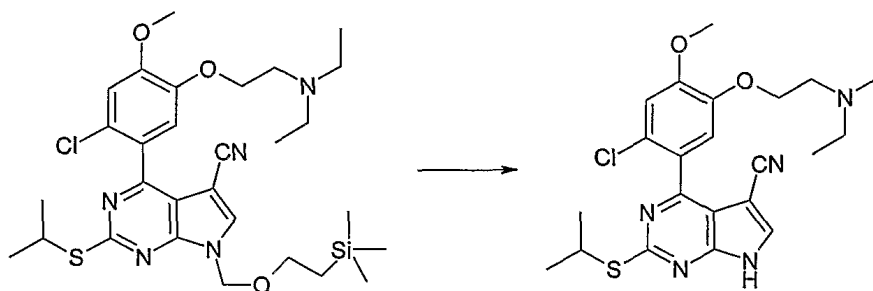
<819>

<820> 제목의 화합물은 적당한 단계(알킬화)에서 4-(2-클로로-5-히드록시-4-메톡시-페닐)-2-이소프로필술폰아일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴과 (2-브로모-에틸)-디에틸-아민을 사용하여, 반응식 5에 기술된 방법과 실시예 26, 단계 1의 방법으로 제조한다.

<821> LC/MS: RT=2.37 분; m/z = 604, 606 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<822> 단계 9

<823> 4-[2-클로로-5-(2-디에틸아미노-에톡시)-4-메톡시-페닐]-2-이소프로필술폰아일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<824>

<825>

제목의 화합물은 THF에서 4-[2-클로로-5-(2-디에틸아미노-에톡시)-4-메톡시-페닐]-2-(2-이소프로필술폰일)-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴과 TBAF/에틸렌디아민을 사용하여, 실시예 1, 단계 5의 방법으로 제조한다.

<826>

LC/MS: RT=1.90 Min; m/z = 474, 476 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<827>

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 0.96 (t, 6H, J = 7.1 Hz); 1.41 (d, 6H, J = 6.8 Hz); 2.58 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 6.0 Hz); 3.86 (s, 3H), 3.94 (sept, 1H, J = 6.8 Hz); 4.06 (t, 2H, J = 6.0 Hz); 7.18 (s, 1H), 7.19 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); NH not observed.

<828>

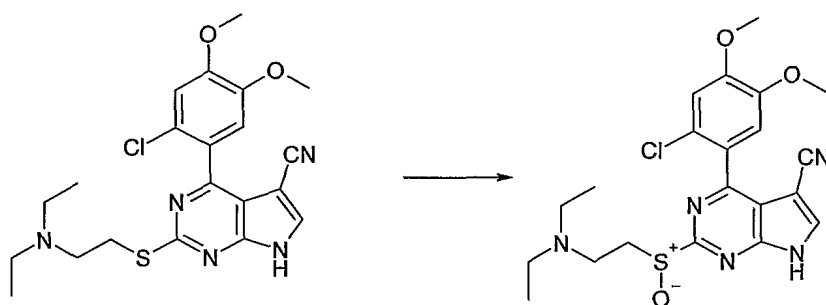
이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<829>

실시예 46

<830>

4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에탄술폰일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<831>

<832>

0℃에서 MeCN에 용해한 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-(2-디에틸아미노-에탄술폰일)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 30) (30 mg, 0.067 mmol)의 용액에 MeCN:BF<sub>3</sub> 착물(0.85 ml, MeCN에서 16% BF<sub>3</sub>)을 적가한다. MeCN(0.5 ml)에 용해한 mCPBA(15 mg, ~ 0.067 mmol)의 용액을 서서히 가한 다음 반응물을 실온으로 가온한다. 1시간 후 반응 혼합물을 EtOAc(15 ml)와 티오황산 나트륨 용액 (15 ml)사이에 분배한다. 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(15 ml)으로 세척하고, 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발한다. 조 반응 생성물을 정제 HPLC하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물, 2 mg, 6%를 얻는다.

<833>

LC/MS: RT=1.54 분; m/z = 462, 464 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<834>

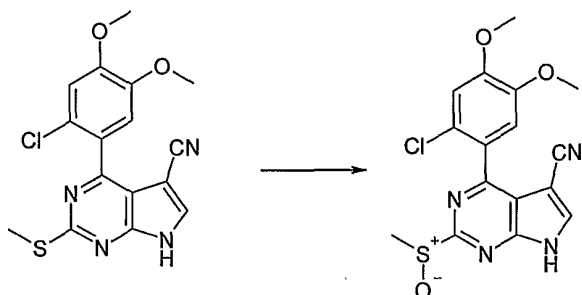
이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<835>

실시예 47



<836> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메탄술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<837>

<838> 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해한 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]-피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 29) (50 mg, 0.139 mmol)의 용액에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5 ml)에 용해한 mCPBA(31 mg, ~0.139 mmol)용액을 가하고 반응물을 실온으로 가온한 다음, 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 x 15 ml)과 티오 황산나트륨용액(15 ml)사이에 분배한다. 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub>용액(15 ml)으로 세척하고, 건조하여(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발한다. 조 반응 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(기울기)로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 백색 고체로서 제목의 화합물 27 mg, 52%를 얻는다.

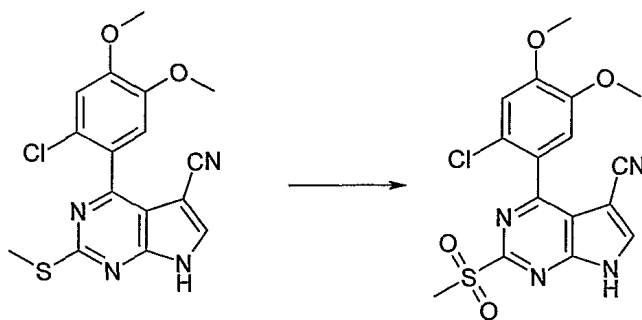
<839> LC/MS: RT=1.81 Min; m/z = 377, 379 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<840> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 2.94 (s, 3H); 3.81 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 7.24 (s, 1H); 7.25 (s, 2H); 8.77 (s, 1H); 13.8 (bra, 1H).

<841> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<842> 실시예 48

<843> 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메탄술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<844>

<845> 제목의 화합물은 적당한 단계(산화)에서 4-(2-클로로-4,5-디메톡시-페닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴(실시예 29)을 사용하여, 반응식 4에 기술된 방법과 실시예 12(단계 1)의 방법으로 제조한다.

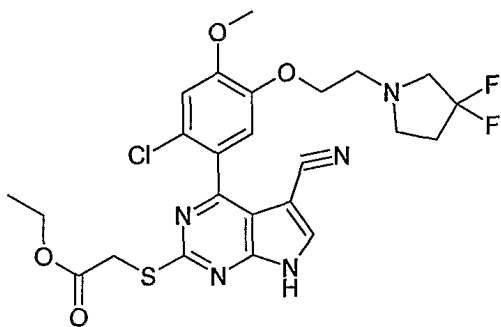
<846> LC/MS: RT=1.97 Min; m/z = 393, 395 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<847> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> DMSO): δ 3.49 (s, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 7.26 (s, 1H); 7.27 (s, 2H); 8.90 (s, 1H); 14.0 (brs, 1H).

<848> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

<849> 실 시 예 49

<850> (4-{2-클로로-5-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시-4-메톡시-페닐]-5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일}-초산 에틸 에스테르



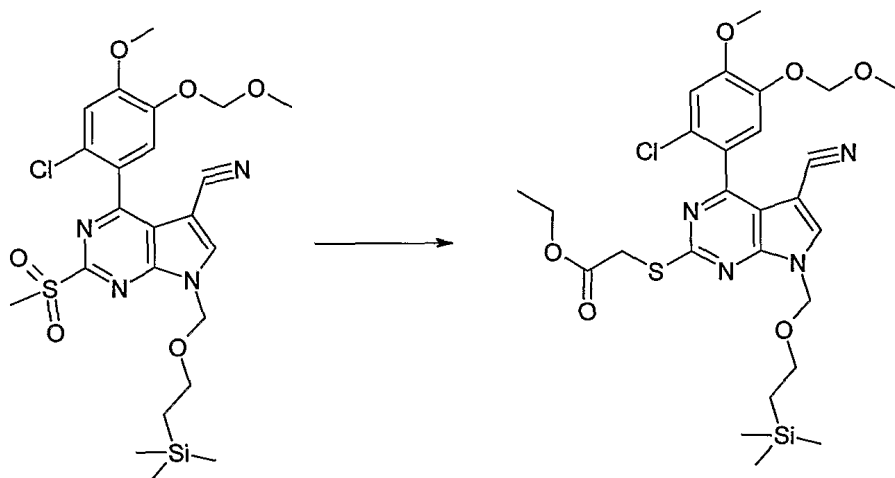
<851>

<852>

단계 1

<853>

[4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-5-시아노-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르



<854>

<855>

제목의 화합물은 티오글리콜산 에틸, 수소화 나트륨과 4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-2-메탄술폰 일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴(실시예 45, 단계 6)을 사용하여, 반응식 2에 기술된 방법과 실시예 12(단계 2)의 방법으로 제조한다. 조 반응 생성물을 헥산 다음 30% EtOAc/헥산으로 용리하면서  $\text{SiO}_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 오일로서 제목의 화합물을 얻는다. 240mg, 81%

<856>

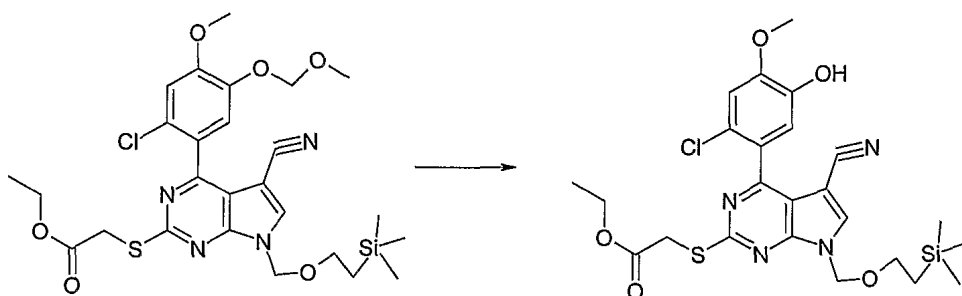
LC/MS: RT=2.82 분 (270nm);  $m/z = 593, 595 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분. (short pos).

<857>

단계 2

<858>

[4-(2-클로로-5-히드록시-4-메톡시-페닐)-5-시아노-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르



<859>

<860>

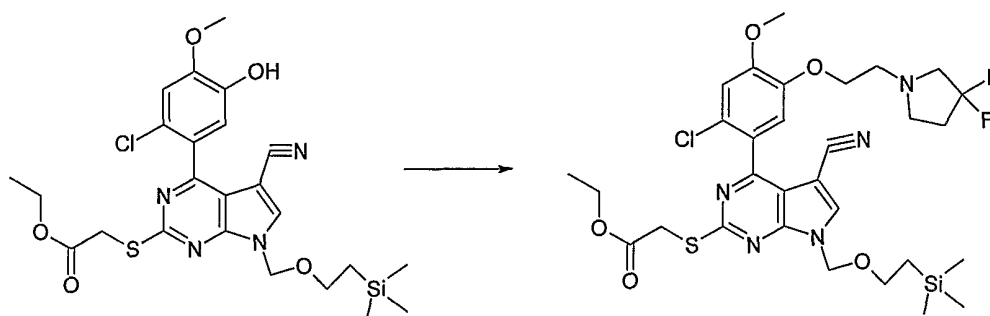
제목의 화합물은 적당한 단계(MOM 탈보호)에서 [4-(2-클로로-4-메톡시-5-메톡시메톡시-페닐)-5-시아노-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르와 피리딘 p-톨루엔술폰네

이트를 사용하여, 실시예 45, 단계 7의 방법으로 제조한다. 전체 수성층을 처리한 후, 제모의 화합물을 크림색 포옴으로 단리하고 더 이상 정제하지 않고 사용한다. 172 mg, 81%

LC/MS: RT=2.73 분 (270nm);  $m/z$  = 549, 551  $[M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75 분 (short pos).

단계 3

[4-{2-클로로-5-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-4-메톡시-페닐}-5-시아노-7-(2-트리메틸실란일)-에톡시메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르

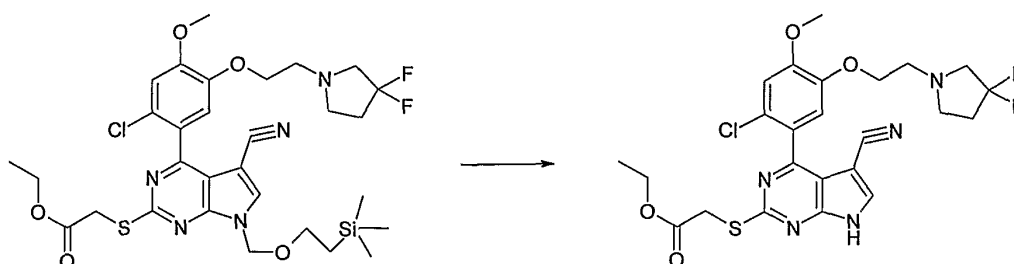


THF(5ml)에 용해한 화합물 2(164 mg, 0.298 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(118 mg, 0.448 mmol)과 2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에탄올[2-(4,4-디플루오로-피페리딘일)-에탄올로 실시예 32, 단계 1과 2에서 같이 제조] (68 mg, 0.448 mmol)을 가한다. 반응물을 15분동안 실온에서 교반한 다음 0℃로 냉각한다. 다이소프로필 아조디카르복실레이트(91 mg, 0.448 mmol)를 THF(3ml)에서 적가하고 첨가 후 반응물을 15분이상 실온으로 한다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간동안 적가한 다음 EtOAc와 물 사이에 분배한다. 유기층을 분리하고 수성층을 다른 일부의 EtOAc로 추출하고 이들 조합된 유기층을 포화 중탄산 나트륨 용액으로 연속적으로 세척한다. 유기층을 건조하고( $Na_2SO_4$ ) 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 30% EtOAc/헥산-50% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서  $SiO_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면, 오일로서 제모의 화합물, 120 mg, 60%를 얻는다.

LC/MS: RT=2.79 분 (270nm);  $m/z$  = 682, 684  $[M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75 분 (short pos).

단계 4

(4-{2-클로로-5-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-4-메톡시-페닐}-5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르



제모의 화합물은 THF에서 [4-{2-클로로-5-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-4-메톡시-페닐}-5-시아노-7-(2-트리메틸실란일)-에톡시메틸]-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일]-초산 에틸 에스테르, 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 용액 1M과 1,2-디아미노에탄을 사용하여, 실시예 1, 단계 5의 방법으로 제조한다. 조 반응 생성물을 먼저 50% EtOAc/헥산으로 용리한 다음 50% EtOAc/DCM으로 용리하면서  $SiO_2$ 로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 담황색 고체로서 제모의 화합물, 30 mg, 31%를 얻는다.

LC/MS: RT=2.12 Min (270nm);  $m/z$  = 552, 554  $[M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75 min (short pos).

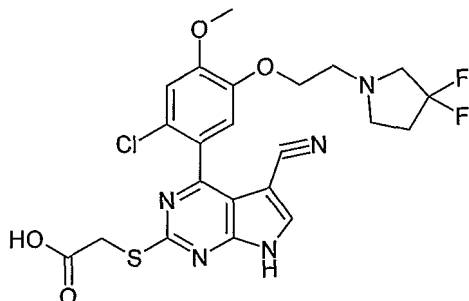
$^1H$  NMR ( $d_4$  MeOH):  $\delta$  1.15 (t, 3H); 2.15-2.27 (septet, 2H); 2.82-2.91 (m, 4H); 3.04 (t, 2H); 3.88 (s,

3H); 4.01 (s, 2H); 4.08-4.16 (m, 4H); 7.09 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 8.07 (s, 1H) NH 비 관찰됨.

<873> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<874> 실시예 50

<875> (4-{2-클로로-5-[2-3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일]-에톡시}-4-메톡시-페닐)-5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일)-초산



<876>

<877> MeOH(1 ml)에 용해한 (4-{2-클로로-5-[2-(3,3-디플루오로-피롤리딘-1-일)-에톡시]-4-메톡시-페닐}-5-시아노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일술폰일)-초산 에틸 에스테르(20 mg, 0.0362 mmol)의 용액에 물(1 ml)에서 KOH(8 mg, 0.145 mmol)을 가하고 반응물을 1.5시간 동안 환류한다. 반응물을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축한다. 잔재를 최소량의 물에 용해시키고 2M HCl을 사용하여 pH4로 주의하여 산성화한다. 생성한 수용액을 EtOAc(3 x 10ml)로 추출하고 조합된 추출물을 포화 염수용액으로 세척하고, 건조하고 진공에서 농축하여 백색 고체로서 제목의 화합물 15.5 mg, 82%를 얻는다.

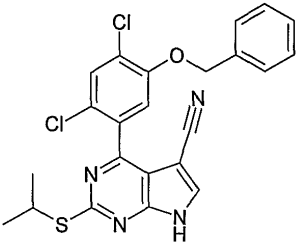
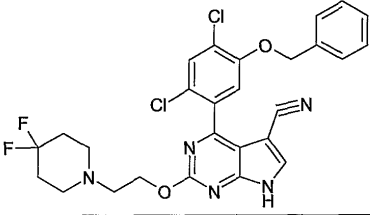
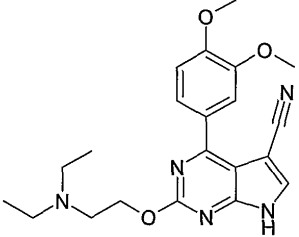
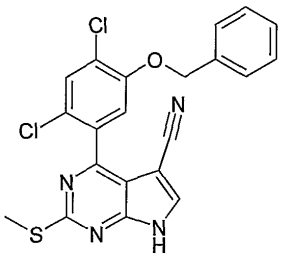
<878> LC/MS: RT=177 Min (270nm); m/z - 524, 526 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75 min (short pos).

<879> <sup>1</sup>H NMR (d<sub>4</sub> MeOH): δ 2.29-2.41 (septet, 2H); 3.01-3.09 (m, 4H); 3.23 (t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.09 (s, 2H); 4.25 (t, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 8.15 (s, 1H); NH and OH 비 관찰됨.

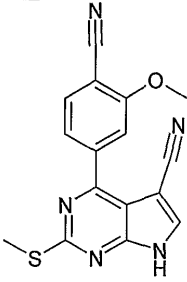
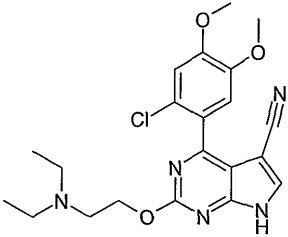
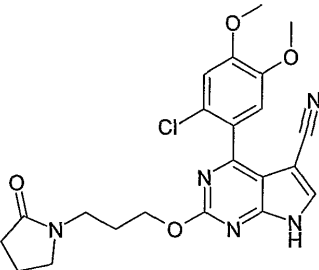
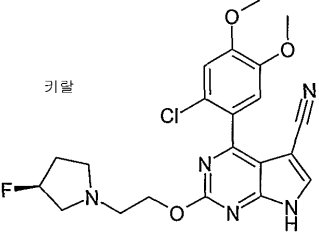
<880> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'A'를 갖는다.

<881> 또 다른 본 발명의 화합물은 다음표1에 열거했다. 이들 화합물은 반응식1-5에 기술된 방법과 실시예 1~50에 기술된 방법을 상용하여 제조한다.

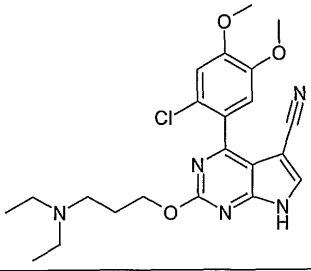
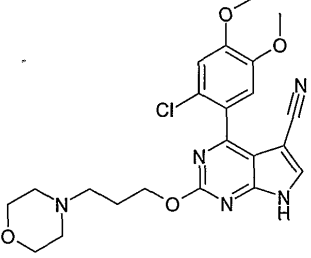
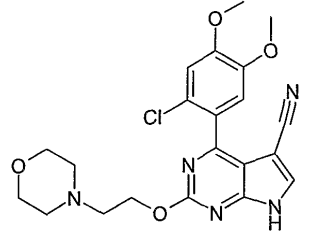
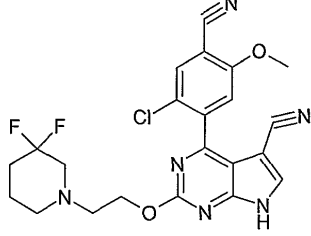
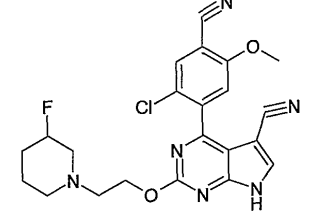
표 1

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
51		2.85	469, 471	B
52		2.18	558	B
53		1.537	396	B
54		2.72	441, 443	B

<882>

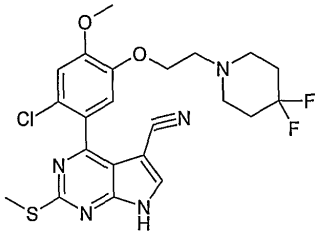
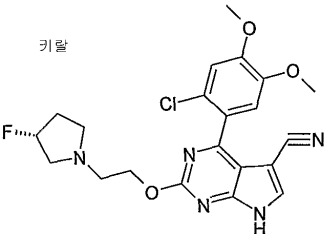
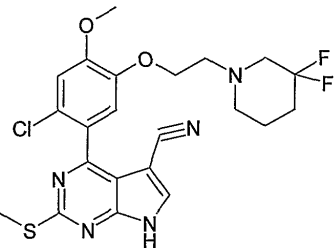
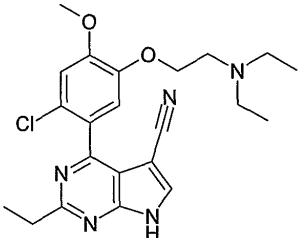
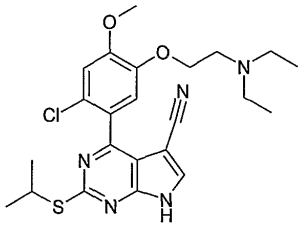
실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
55		2.28	322	B
56		1.59	430	A
57		1.95	456	A
58		1.65	446	A

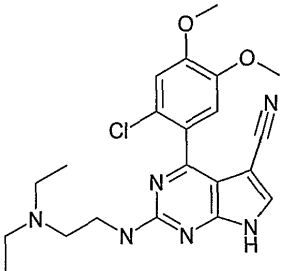
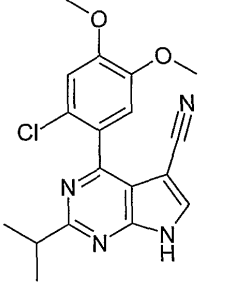
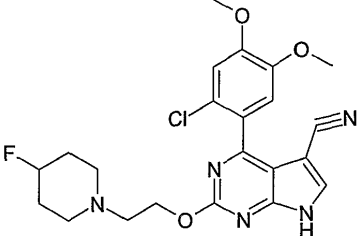
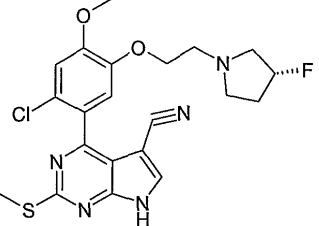
<883>

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
59		1.62	444, 446	A
60		1.57	458, 460	A
61		1.54	444, 446	A
62		2.05	473	A
63		1.66	455	A

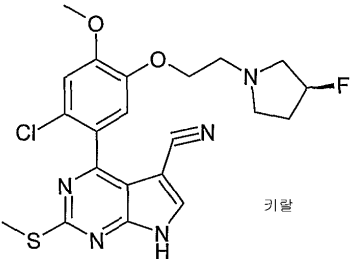
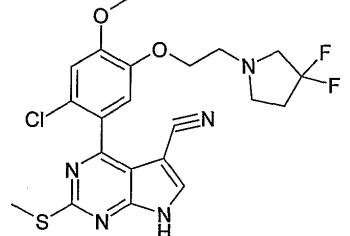
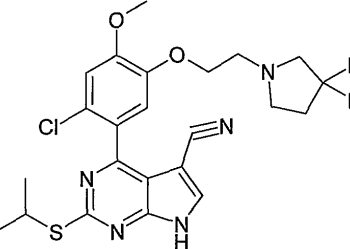
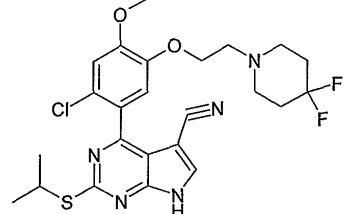
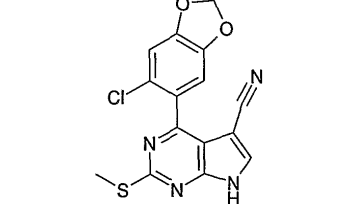
<884>



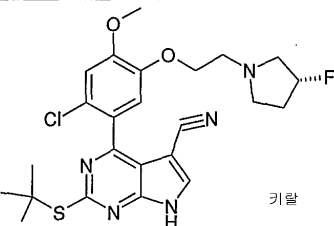
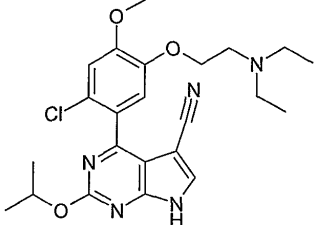
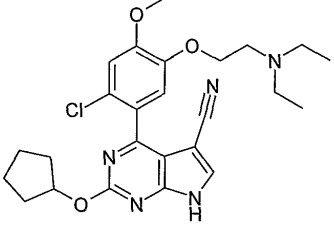
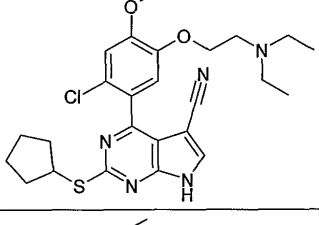
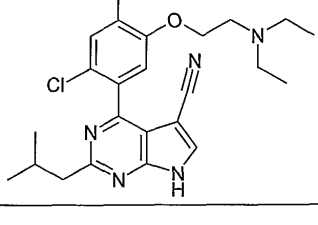
실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
64		1.84	494	A
65		1.53	446	A
66		2.039	494	A
67		1.64	428, 430	A
68		1.90	474, 476	A

실시예	구조식	체류시간(분)	$[M+H]^+$	활성 *
69		1.60	429, 431	B
70		2.22	357, 359	B
71		1.57	460	A
72	키랄 	1.72	462	A

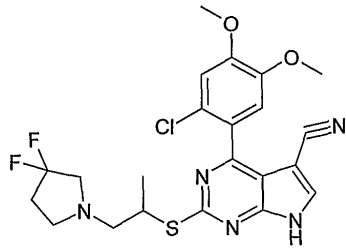
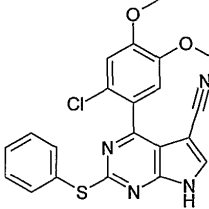
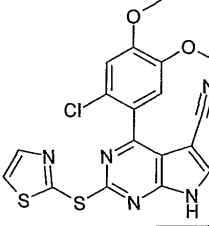
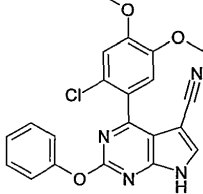
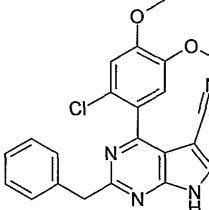
<886>

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
73	 키랄	1.72	462	A
74		2.07	480	A
75		2.32	508	A
76		2.02	522	A
77		2.30	345, 347	A

<887>

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
78		1.94	504	A
79		1.78	458, 460	A
80		1.88	484, 486	A
81		1.99	500, 502	A
82		1.79	456, 458	B

<888>

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
83		2.34	494	A
84		2.48	423, 425	A
85		2.26	430, 432	A
86		2.34	407, 409	A
87		2.33	405, 407	A

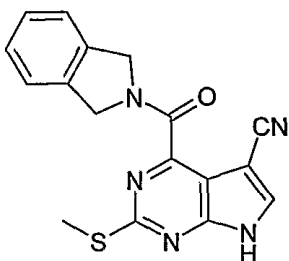
<889>

실시예	구조식	체류시간(분)	[M+H] <sup>+</sup>	활성 *
88		3.50	566	A
89		1.87	538	A
90		2.48	508	A
91		1.96	427, 429	B
92		1.77	515, 517	A

\* 하술한 형광편광 결합분석에서의 활성

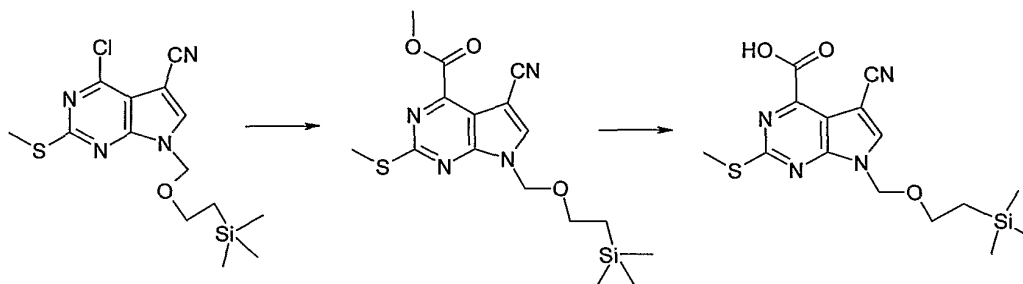
실시예 93

4(1,3-디하이드로-이소인돌-2-카르보닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



단계 1

<895> 5-시아노-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-카르복실산



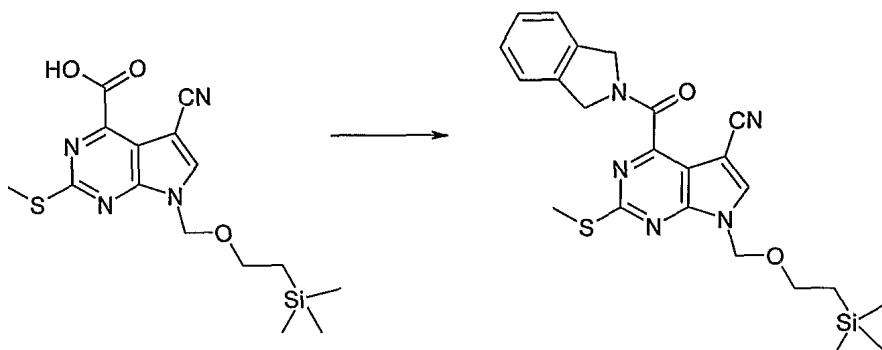
<896>

<897> 4-클로로-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴(100 mg, 0.282 mmol), triethylamine(0.083 ml, 0.592 mmol), MeOH(0.16 ml, 3.93 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (96 mg, 0.23 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (48 mg, 0.214 mmol)와 무수 DMF(2 ml)를 조합한 다음, CO를 혼합물에 2분동안 통과시켜 기포를 일게한다. 반응물을 4시간동안 CO분위기하에 70℃에서 가열한 다음, 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 15 ml)과 포화 NH<sub>4</sub>Cl용액(20 ml)사이에 분배한다. 조합된 유기상을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발하여 조 오일을 얻는다. 이를 헥산-30% EtOAc/헥산(기울기)으로 용리하면서 실리카겔(20 g)로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색 오일로서 불순한 메틸 에스테르를 얻는다. 이를 DMF (1 ml)에 용해시키고 1N HCl 수용액을 조심하여 가하여 용액을 pH4-5로 산성한다. 이를 EtOAc(3 x 20 ml)로 추출하고, 유기물을 건조하고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공에서 증발하여 황색오일로서 제목의 화합물 50mg을 얻는다. LC/MS: RT=2.50 분; m/z = 365 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간3.75 분.

<898>

단계 2

<899> 4-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-카르보닐)-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-5-카르보닐트릴



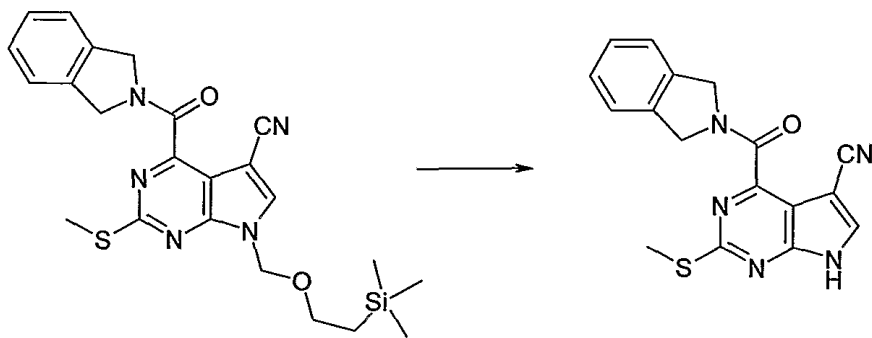
<900>

<901> 5-시아노-2-메틸술판일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-카르복실산(25 mg, ~0.05 mmol), 이소인돌린(0.106 mol), HBTU(40 mg, 0.106 mmol), DIPEA(0.018 ml, 0.106 mmol)와 DMA(1 ml)를 N<sub>2</sub>하에 조합하고 1시간동안 실온에서 교반한다. 반응물을 EtOAc(2 x 15 ml)와 포화 NH<sub>4</sub>Cl용액(20 ml) 사이에 분배한 다음, 조합된 유기상을 건조하고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 진공에서 증발시킨다. 조 반응 생성물을 헥산-초산 에틸 혼합물(기울기)로 용리하면서 SiO<sub>2</sub>로 플래시 크로마토그래피하여 정제하면 황색오일로서 제목의 화합물을 얻는다.

<902> LC/MS: RT=2.84 분; m/z = 466 [M+H]<sup>+</sup>. 총 실행시간 3.75분.

<903> 단계 3

<904> 4-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-카르보닐)-2-메틸술폰일-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴



<905>

<906> 4-(1,3-디하이드로-이소인돌-2-카르보닐)-2-메틸술폰일-7-(2-트리메틸실란일-에톡시메틸)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-카르보니트릴, 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액과 1,2-디아미노에탄올 THF에서 사용하여 제목의 화합물을 실시예 1, 단계 5의 방법으로 제조한다.

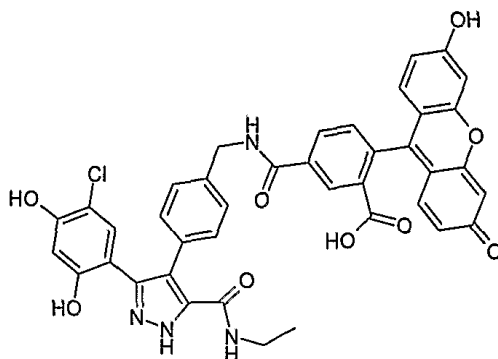
<907> LC/MS: RT=2.19 Min;  $m/z = 336 [M+H]^+$ . 총 실행시간 3.75분.

<908> 이 화합물은 하술한 형광 편광 분석에서 활성 'B'를 갖는다.

#### <909> 형광 편광 분석

<910> 형광 편광(또한 형광 비등방성으로 알려져 있음)은 용액에서, 형광성 종의 회전을 측정하는 것이고, 여기서 더 큰 분자는 형광방사를 더 많이 편광되게한다. 형광물질이 편광된 광으로 여기되면 또한 방사된 광도 편광 시키게 된다. 분자 크기는 형광방사의 편광에 비례한다.

<911> 플루오로신-표지 프로브-



<912>

<913> HSP90(전장 인체, 전장 효모 또는 N-말단 영역 HSP90)에 결합하고 비등방성{프로브의 회전: 단백질 착물}을 측정한다.

<914> 시험 화합물을 분석관에 가하고 평형을 유지하기 위하여 방치하고 다시 비 등방성을 측정한다. HSP90에 화합물의 경쟁적 결합으로 인하여 비등방성의 변화가 있으므로 프로브를 자극한다.

#### <915> 재료

<916> 화학물질은 판매하고 있는 최고 순도이고 모든 수용액은 AR물에서 제조한다.

<917> 1) Costar 96-웰 흑색 분석판 #3915

<918> 2) (a) 100mM Tris pH7.4; (b) 20mM KCl; (c) 6mM  $MgCl_2$ 의 분석 완충제, 실온에서 저장.

<919> 3) BSA(소혈청 알부민) 10mg/ml (New England Bioabs # B9001S)

<920> 4) 100% DMSO 저장 농도에서 20mM 프로브, 실온의 어둠에서 저장, 작업 농도는 AR 물로 희석한 200nM이고 4℃에서 저장 분석에서 최종 농도 80nM.



<921> 5) 이. 콜리 발현 인체 전장 HSP90 단백질, 순도 >95%(예를 들어, Panaretou 등, 1998 참조), -80℃에서 50 μL 분취액으로 저장.

<922> 프로토콜

<923> 1) 웰 11A와 12A (=FP BLNK)에 100 μL 1x완충제를 첨가

<924> 2) 제조한 분석 혼합물 - 모든 시약은 프로브가 빛에 민감하므로 뚜껑있는 버킷의 얼음에 보관한다.

	i. 최종 농도 <sup>n</sup>	
• 1x Hsp90 FP 완충제	10 ml	1x
• BSA 10mg/ml (NEB)	5.0 μl	5 μg/ml
• Probe 200 μM	4.0 μl	80 nM
• 인체 전장 Hsp90	6.25 μl	200 nM

<925>

<926> 3) 모든 다른 웰에 분취량 100 μL 분석 혼합물 혼합

<927> 4) 판을 봉인하고 20분동안 실온에서 암실에 방치하여 평형을 유지한다

<928> **화합물 희석판 - 1 x 3 연속 희석**

<929> 1) 투명 96-웰 v-바닥판-{#VWR 007/008/257}에서 웰 B1 내지 H11에 10 μL 100% DMSO를 가한다

<930> 2) 웰 A1 내지 A11에 17.5 μL 100% DMSO 첨가

<931> 3) A1에 2.5 μL cpd 첨가. 이것은 2.5 mM {50x} 저장 cpd를 나타내고- cpds 20 mM 이상

<932> 4) 웰 A2 내지 A10 반복, 컬럼 11과 12의 제어

<933> 5) 줄 A에서 줄 B로 이동- 컬럼 12는 아님. 웰 혼합.

<934> 6) 줄 B에서 줄 C로 이동. 웰 혼합

<935> 7) 줄 G로 반복.

<936> 8) 줄 H에 어떠한 화합물을 첨가하지 않음 - 이것은 0 줄을 뜻한다.

<937> 9) 이것은 50 μM에서 0.07 μM으로 1x3 희석 시리즈를 생산한다.

<938> 10) 웰 B12에서 20 μL의 100 μM 표준 화합물을 제조한다.

<939> 11) 첫번째 배양 후 분석판을 Fusion<sup>TM</sup> α-FP 판 판독이(Packard BioScience, Pangbourne, Berkshire, 영국)로 판독한다.

<940> 12) 첫번째 판독 후 2 μL의 희석된 화합물을 컬럼 1 내지 10의 각 웰에 컬럼 11 (표준 곡선 제공)에서만 화합물 B11-H11을 가한다. 웰 B12-H12 {양성 제어}에 2 μL의 100 mM 표준 cpd 첨가.

<941> 13) Z' 인수는 영 제어물과 양성 웰로부터 측정한다. 이는 일반적으로 0.7-0.9의 값을 나타낸다.

<942> 상기 분석에서 시험된 화합물은 세가지 활성 범위. 즉, A = <0.5 μM; B = 0.5 μM 내지 10 μM; C = > 10 μM 중 하나로 표시하고, 이들 표시는 상기에 기록했다.

<943> 또한 성장 억제 분석도 시험 화합물의 평가에 사용했다.

<944> 술포로다민 B (SRB) 분석에 의한 세포독성 평가 : 50% 억제 농도 (IC<sub>50</sub>)의 계산

<945> **일 1**

<946> 1) 혈구계로 세포 수 측정.

<947> 2) 8채널 멀티피펫터를 사용하여, 96-웰 미세 역가판의 각 웰에 160 μL의 세포 현탁액(3600 세포/웰 또는 2 x 10<sup>4</sup> 세포/ml)을 첨가.

<948> 3) CO<sub>2</sub> 배양기에서 37℃로 하룻밤 배양.

<949> 일 2

<950> 4) 약제의 모액을 제조하고, 각 약제를 매체에서 연속 희석하여 웰의 최종 농도를 얻는다.

<951> 5) 멀티피펫터를 사용하여, 40 $\mu$ l의 약제(5 x 최종농도에서)를 4배의 웰에 첨가.

<952> 6) 제어 웰은 40 $\mu$ l의 매체를 첨가한 96 웰 판의 한쪽에 위치한다.

<953> 7) 4일(48시간)동안 CO<sub>2</sub> 배양기에서 판을 배양.

<954> 일 6

<955> 8) 매체를 수채통에 버리고 10% 빙냉 트리클로로초산(TCA)에 서서히 침지시킨다. 얼음에서 약30분동안 방치.

<956> 9) 담수조에 판을 침지시켜서 판을 담수로 세번 세척하고 이를 제거한다.

<957> 10) 배양기에서 건조.

<958> 11) 96웰 판의 각 웰(마지막 줄(우측)은 제외)에 1% 초산에서의 0.4% SRB 100 $\mu$ l을 가한다. 이는 0% 제어, 즉 무약제, 무오염을 뜻한다. 첫째줄은 무약제, 무오염을 갖는 100% 제어를 나타낸다.

<959> 12) 1% 초산으로 4회 세척하여 비결합된 SRB 오염물을 세척제거.

<960> 13) 배양기에서 판 건조.

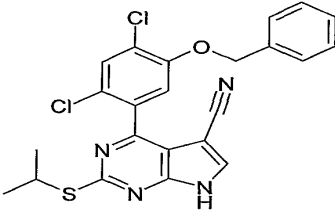
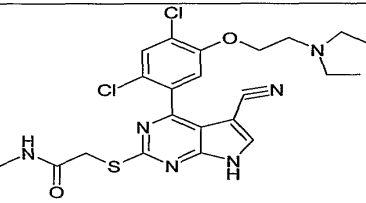
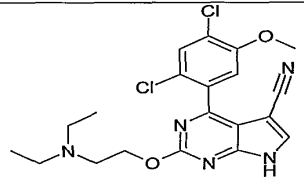
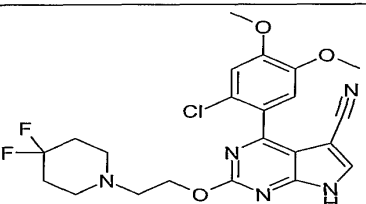
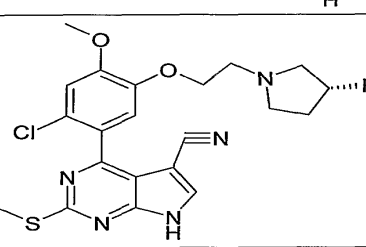
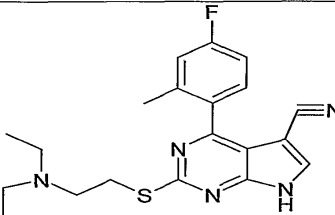
<961> 14) 100 $\mu$ l의 10mM Tris 염기를 사용하여 SRB를 용해시키고 5분동안 판 진탕기에 판을 놓는다.

<962> 15) 판 판독기를 사용하여 540nm에서 흡수도 측정. 4배 웰의 평균 흡수도를 측정하고, 제어, 비처리된 웰의 값을 퍼센트로 표시한다.

<963> 16) 로그 약제 농도에 대한 흡수도 % 값을 표시하고 GI<sub>50</sub>, 즉, 50%까지 세포 성장을 억제하는데 필요한 시험 화합물 농도를 측정한다.

<964> 상기 분석에서 시험한 화합물은 세가지 활성 범위, 즉 A = <0.5 $\mu$ M; B = 0.5 $\mu$ M 내지 10 $\mu$ M; C = >10 $\mu$ M 중 하나로 표시하고, 여섯가지 본발명의 화합물에 대한 결과는 다음표에 기록했다.

표 2

실시예	구조식	GI <sub>50</sub> *
51		B
28		A
24		B
31		A
72		A
19		B

GI<sub>50</sub>: 기술한 것과 같이 BT474의 성장억제

#### 참고문헌

본 발명과 본 발명에 속하는 기술 상태를 더 충분하게 기술하고 설명하기 위하여 상기에서 여러가지 출판물을 인용했다. 이들 전체 참고 인용문헌은 하기에 제공한다. 이를 각 참고문헌은 본 명세서 설명에 그대로 혼입했다.

Reviews for detailed background and drug discovery:

Isaacs JS. 2005 Heat-shock protein 90 inhibitors in antineoplastic therapy: is it all wrapped up?, *Expert Opin. Investig. Drugs* 14, 569-589.

Maloney A and Workman P. 2002 Hsp90 as a new therapeutic target for cancer therapy: the story unfolds, *Expert Opin. Biol. Ther.* 2, 3-24.

Whitesell L and Lindquist SL. 2005 Hsp90 and the chaperoning of cancer, *Nature Rev. Cancer* 5, 761-772.

Janin Y, Heat Shock Protein 90 Inhibitors. A Text Book Example of Medicinal Chemistry? *J. Med. Chem.*

2005, 48, 7503.

- <973> Aoyagi S and Archer TK. 2005 Modulating molecular chaperone Hsp90 functions through reversible acetylation, Trends Cell Biol. 15, 565-7.
- <974> Argon Y and Simen BB. 1999 Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties, Semin. Cell Dev. Biol. 10, 495-505.
- <975> Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src- kinase p56lck, Molecular Biology of the Cell 11. 1585-1595.
- <976> Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo, Brit. J. Pharmacol. 131, 13-16.
- <977> Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ and Lee W-H. 1996 A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock, Mol. Cell. Biol. 16, 4691-4699.
- <978> Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino L and Rosen N. 2001 A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, Chem. Biol. 8, 289-299.
- <979> Conroy SE and Latchman DS. 1996 Do heat shock proteins have a role in breast cancer?, Brit. J. Cancer 74, 717-721.
- <980> Dymock B, Barril X, Beswick M, Collier A, Davies N, Drysdale M, Fink A, Fromont C, Hubbard RE, Massey A, Surgenor A, Wright L. Adenine Derived inhibitors of the molecular chaperone HSP90-SAR explained through multiple X-ray structures. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 325.
- <981> da Rocha Dias S, Friedlos F, Light Y, Springer C, Workman P and Marais R. 2005 Activated B-Raf is an Hsp90 client protein that is targeted by the anticancer drug 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin, Cancer Res. 65, 10686-10691.
- <982> Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB and Toft DO. 2000 The Hsp90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties, J. Biol. Chem. 5, 3305-3312.
- <983> Fuller W, Cuthbert AW. 2000 Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate, J. Biol. Chem. 275(48), 37462-37468.
- <984> Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D and Weber LA. 1999 Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein, Mol. Cell. Biol. 9, 2615-2626.
- <985> Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C and Roy-Burman P. 2000 A novel association between the human heat shock transcription factor I (HSF1) and prostate adenocarcinoma, Am. J. Pathol. 156. 857-864.
- <986> Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P and Clarke PA. 2001 Inhibition of signal transduction by the Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17- demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis, Cancer Res.
- <987> 61 , 4003-4009.
- <988> Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 D/aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol, Mol. Pharmacol. 62(5), 975-982.

- <989> Hutter et al. 1996 Circulation 94, 1408.
- <990> Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC and Luqmani
- <991> YA. 1992 Clinical and biological significance of Hsp89a in human breast cancer, Int. J. Cancer 50, 409-415.
- <992> Jolly C and Morimoto RI. 2000 Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death, J. Natl. Cancer Inst. 92, 1564-1572.
- <993> Kamal A, Thao L, Sensintaffar J, Zhang L, Boehm MF, Fritz LC and Burrows FJ. 2003 A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors. Nature 425. 407-410.
- <994> Kasibhatla SR, Hong K, Zhang L, Biamonte MA, Boehm MF, Shi J, Fan J. PCT Int Appl. WO 2003037860.
- <995> Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A and Monden M. 1999 Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus, Cancer 85, 1649-1657.
- <996> Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA and Harrap KR. 1993 Preclinical antitumour evaluation of bis-acetalo- amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug, Cancer Research 53, 2581-2586.
- <997> Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG and Workman P. 1999 DT- diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, J. Natl. Cancer Inst. 91, 1940-1949.
- <998> Kovacs JJ, Murphy PJM, Gaillard S, Zhao X, Wu J-T, Nicchitta CV, Yoshida M, Toft DO, Pratt WB and Yao T-P. 2005 HDAC6 regulates Hsp90 acetylation and chaperone-dependent activation of the glucocorticoid receptor, Mol. Cell 18, 601-607.
- <999> Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 D and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts, Jap. J. Cancer Res. 92(12), 1342- 1351.
- <1000> Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S and Bepple T. 1992 Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem. 56, 538-539.
- <1001> Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT and Goubin G. 1991 Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJ/T24 Harvey-ras oncogene, Oncogene 6, 1125-1132.
- <1002> Llauger L, He, H, Kim J, Aguirre J, Rosen N, Peters U,; Davies P, Chiosis G, J. Med. Chem. 2005, 48, 2892
- <1003> Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M and Neckers L. 2000a The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone, J. Biol. Chem. 275, 37181-37186.
- <1004> Marcu MG, Schulte TW and Neckers L. 2000b Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins, J. Natl. Cancer Inst. 92, 242-248.
- <1005> Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A,
- <1006> O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB and Sager R. 2000 Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer, Cancer Res. 60, 2232-2238.
- <1007> Neckers L, Schulte TW and Momnaugh E. 1999 Geldanamycin as a potential anticancer agent: its molecular target and biochemical activity, Invest- New Drugs 17. 361-373.
- <1008> Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A and Rodman L. 1997 Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats, Proc. Am.

Assoc. Cancer Res. 38, 308.

- <1009> Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and
- <1010> Pearl LH. 1998 ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the Hsp90 molecular chaperone in vivo, EMBO J. 17, 4829-4836.
- <1011> Plumier et al. 1997 Cell. Stress Chap., 2, 162
- <1012> Pratt WB. 1997 The role of the Hsp90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 37, 297-326.
- <1013> Prodromou C and Pearl LH. 2000a Structure and in vivo function of Hsp90, Curr. Opin. Struct. Biol. 10, 46-51.
- <1014> Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1997 Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, Cell 90, 65-75.
- <1015> Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW and Pearl LH. 2000b The ATPase cycle of Hsp90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains, EMBO J. 19, 4383-4392.
- <1016> Rajder et al. 2000 Ann. Neurol. 47, 782.
- <1017> Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW and Pearl LH. 1999 Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin, J. Med. Chem. 42, 260- 266.
- <1018> Rutherford SL and Lindquist S. 1998 Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. Nature 396, 336-342.
- <1019> Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM and Sharma SV. 1999 Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, Mol. Endocrinology 13, 1435-1448.
- <1020> Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D and Neckers LM. 1998 Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of Hsp90 and shares important biologic activities with geldanamycin, Cell Stress and Chaperones 3, 100-108.
- <1021> Schulte TW and Neckers LM. 1998 The benzoquinone ansamycin 17-allylamino-17-deemthoxygeldanamycin binds to Hsp90 and shares important biologic activities with geldanamycin, Cancer Chemother. Pharmacol. 42, 273-279.
- <1022> Siligardi G, Hu B, Panaretou B, Piper PW, Pearl LH and Prodromou C. 2004 Co-chaperone regulation of conformational switching in the Hsp90 ATPase cycle, J. Biol. Chem. 279, 51989-51998.
- <1023> Sittler et al. 2001 Hum. Mol. Genet. 10, 1307.
- <1024> Smith DF. 2001 Chaperones in signal transduction, in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), 165-178.
- <1025> Smith DF, Whitesell L and Katsanis E. 1998 Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention, Pharmacological Reviews 50, 493-513.
- <1026> Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D and Donner DB. 1995 Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor, J. Biol. Chem. 270, 3574-3581.
- <1027> Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU and Pavletich NP. 1997 Crystal structure of an Hsp90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent, Cell 89, 239-250.
- <1028> Supko JG, Hickman RL, Grever MR and Malspeis L. 1995 Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent,

- <1029> [Cancer Chemother. Pharmacol.](#) 36, 305-315.
- <1030> Tratzelt et al. 1995 [Proc. Nat. Acad. Sci.](#) 92, 2944.
- <1031> Trost et al. 1998 [J. Clin. Invest.](#) 101. 855.
- <1032> Tytell M and Hooper PL. 2001 Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies, [Emerging Therapeutic Targets](#) 5, 267-287.
- <1033> Uehara U, Hori M, Takeuchi T and Umezawa H. 1986 Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus,
- <1034> [Mol. Cell. Biol.](#) 6, 2198-2206.
- <1035> Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761
- <1036> Winklhofer et al. 2001 [J. Biol. Chem.](#) 276, 45160.
- <1037> Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE and Neckers LM. 1994
- <1038> Inhibition of heat shock protein Hsp90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation, [Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.](#) 91, 8324-8328.
- <1039> Yorgin et al. 2000 Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases, [J. Immunol.](#) 164(6), 2915-2923.
- <1040> Young JC, Moarefi I and Hartl FU. 2001 Hsp90: a specialized but essential protein-folding tool, [J. Cell. Biol.](#) 154. 267-273.
- <1041> Zhao JF, Nakano H and Sharma S. 1995 Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol, [Oncogene](#) 11, 161-173.