



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0041536
(43) 공개일자 2011년04월21일

(51) Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7003951

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월28일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월21일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/059763

(87) 국제공개번호 WO 2010/012740

국제공개일자 2010년02월04일

(30) 우선권주장

08161369.7 2008년07월29일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

분버그 토비아스

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

브루크너 랄프

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

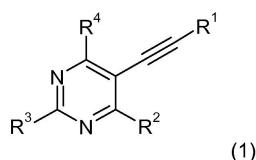
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 5-알카닐-피리미딘

(57) 요 약

본 발명은 과도하거나 비정상적인 세포 증식으로 인한 질병의 치료에 적합한 다음 화학식(1)의 화합물과 상기한 질병을 치료하는데 적합한 특성을 가지는 약제를 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.



상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 특허청구의 범위에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

케슬러 더크

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

크레이머 올리버

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

맥코넬 딜릴

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

슈나이더 지그프리드

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

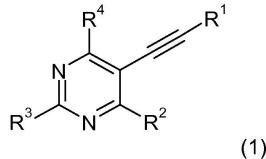
반 데르 빈 라스

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
체데 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

특허청구의 범위

청구항 1

임의로 프로드럭, 토토머, 라세미체, 에난티오머, 디아스테레오머, 프로드럭 또는 그의 혼합물 형태의 화학식 (1)의 화합물 및 임의로 그의 약리학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

R^1 은 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환되는, C_{3-8} 시클로알킬, 3 내지 8원의 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 12원의 헤테로아릴 중에서 선택된 그룹이고;

R^2 는 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환되는, C_{3-8} 시클로알킬, 3 내지 8원의 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 12원의 헤테로아릴 중에서 선택된 그룹이고;

R^3 는 수소 또는, 할로겐, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$ 및 C_{1-6} 알킬 중에서 선택된 그룹이고;

R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 3 내지 8원의 헤테로시클로알킬, 할로겐, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$ 중에서 선택된 그룹이고,

각각의 R^5 는 R^a , R^b 및 하나 이상의 같거나 다른 R^b 및/또는 R^c 로 치환된 R^a 로부터 선택된 그룹이고,

각각의 R^a 는 서로에 대해 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^b 및/또는 R^c 로 임의로 치환된 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴 알킬, 5 내지 12원의 헤테로아릴, 6 내지 18원의 헤테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤테로시클로알킬알킬 중에서 선택되고,

각각의 R^b 는 적합한 그룹이고, $=O$, $-OR^c$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$ 및 $-N=C(R^g)NR^cR^c$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,

각각의 R^c 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^d 및/또는 R^e 로 임의로 치환된 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬에서 선택되며,

각각의 R^d 는 적합한 그룹이고, $=0$, $-OR^e$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(0)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(O)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^c]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ 및 $-N=C(R^g)NR^eR^e$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,

각각의 R^e 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^f 및/또는 R^g 로 임의로 치환되는 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬에서 선택되며,

각각의 R^f 는 적합한 그룹이고, 각각에서 $=0$, $-OR^g$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(0)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(O)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N\{[C(O)]_2OR^g\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^gR^g\}_2$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$ 및 $-N=C(R^h)NR^hR^h$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,

각각의 R^g 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^h 로 임의로 치환되는 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5

내지 12원의 헤테로아릴, 6 내지 18원의 헤테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤테로시클로알킬알킬 중에서 선택되며,

각각의 R^h 는 수소, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬 중에서 서로에 대해 독립적으로 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^4 가 $-CH_3$ 또는 $-C_2H_5$ 인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3 가 수소 또는 $-NR^eR^e$ 인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, R^3 가 $-NH_2$ 인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 임의로 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 치환된, 폐닐 또는 피리딜인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 임의로 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 치환된, 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 임의로 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 치환된, 폐닐, 피리딜 또는 피리미디닐인 화합물.

청구항 8

약제로서의, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염.

청구항 9

항증식 활성을 가지는 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염.

청구항 10

임의로 일반적인 첨가제 및/또는 담체와 함께, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염을 활성물질로서 포함하는 약학 제제.

청구항 11

암, 감염, 염증 및 자가면역질환의 치료용 및/또는 예방용 약제 제조를 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물의 용도.

청구항 12

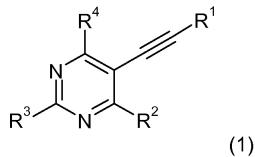
토토머, 라세미체, 에난티오머, 디아스테레오머 또는 이들의 혼합물 형태의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식(1)의 화합물, 임의로 약리학적으로 허용가능한 그의 염 및, 상기 화학식(1)과는 상이한 하나 이상

의 세포증식 억제 또는 세포독성 활성물질을 포함하는 약학 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 다음 화학식(1)의 신규한 5-알키닐 피리미딘, 그의 이성질체, 상기 알키닐-피리미딘을 제조하는 방법 및 약제로서 이들의 용도에 관한 것이다.



[0002]

[0003] 상기 식에서, R¹ 내지 R⁴는 특허청구의 범위와 명세서 중에 기재된 의미를 가진다.

배경기술

[0004] 이미 수많은 단백질 키나제들이 암, 염증, 및 자가면역 질환 등의 다양한 증상의 치료적 중재를 위한 적합한 표적 분자인 것으로 입증되었다. 이제까지 확인된 암의 진행과 연관된 많은 비율의 유전자가 키나제를 코딩하고 있기 때문에 이들 효소는 특히 암 치료에 있어서 주목되는 표적 분자가 되었다.

[0005] 포스파티딜이노시톨-3-키나제(PI3-키나제)는 포스포이노시티드(phosphoino-sitide)의 이노시톨 고리 3'-위치에 포스페이트 그룹의 전달을 촉매하는 리피드 키나제의 아류이다.

[0006] 이들은, 세포 성장과 분화 과정, 세포골격 변화의 제어 및 세포내 이송과정의 조절 등과 같은 다양한 세포 과정에서 중요한 역할을 한다. 임의의 포스포이노시티드 기질에 대한 이들의 생체내 특이성에 기초하여 PI-3 키나제는 상이한 범주로 분류할 수 있다.

[0007] 5-알키닐-피리미딘은, 예를 들면 PCT 국제공개 제WO2006044823호에서 단백질 키나제를 억제하는 화합물로 기술되어 있다.

발명의 내용

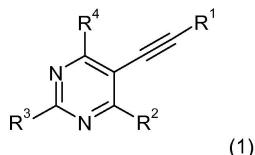
해결하려는 과제

[0008]

발명의 상세한 설명

[0009] 놀라웁게도, 치환기 R¹ 내지 R⁴가 하기한 의미를 가지는 다음 화학식(1)의 화합물이 키나제의 억제제로서 작용하는 것을 발견하였다. 따라서 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들면 키나제의 활성과 연관된 질환 및 과도하거나 비정상적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명은 임의로 프로드럭, 토토머, 라세미체, 에난티오머, 디아스테레오머, 프로드럭 또는 그의 혼합물 형태의 화학식(1)의 화합물 및 임의로 그의 약리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] R¹은 하나 이상의 같거나 다른 R⁵로 임의로 치환되는, C₃₋₈시클로알킬, 3 내지 8원의 헤테로시클로알킬, C₆₋₁₀아릴 및 5 내지 12원의 헤테로아릴 중에서 선택된 그룹이고;

- [0014] R^2 는 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환되는, C_{3-8} 시클로알킬, 3 내지 8원의 헤테로시클로알킬, C_{6-10} 아릴 및 5 내지 12원의 헤테로아릴 중에서 선택된 그룹이고;
- [0015] R^3 는 수소 또는, 할로겐, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$ 및 C_{1-6} 알킬 중에서 선택된 그룹이고;
- [0016] R^4 는 C_{1-3} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 3 내지 8원의 헤�테로시클로알킬, 할로겐, $-OR^e$, $-NR^eR^e$, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-NO_2$ 중에서 선택된 그룹이고,
- [0017] 각각의 R^5 는 R^a , R^b 및 하나 이상의 같거나 다른 R^b 및/또는 R^c 로 치환된 R^a 로부터 선택된 그룹이고,
- [0018] 각각의 R^a 는 서로에 대해 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^b 및/또는 R^c 로 임의로 치환된 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴 알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬 중에서 선택되고,
- [0019] 각각의 R^b 는 적합한 그룹이고, $=0$, $-OR^c$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)OR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)2R^c$, $-N[S(O)2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-N[R^g]C(O)NR^cR^c$, $-N[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(NR^g)[C(O)]_2R^c$, $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$, $-N(NR^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$ 및 $-N=C(R^g)NR^cR^c$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,
- [0020] 각각의 R^c 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^d 및/또는 R^e 로 임의로 치환된 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬에서 선택되며,
- [0021] 각각의 R^d 는 적합한 그룹이고, $=0$, $-OR^e$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)OR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)2R^e$, $-N[S(O)2R^e]_2$,

$-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$,
 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$,
 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$, $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$,
 $-N(R^g)C(NO)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ 및 $-N=C(R^g)NR^eR^e$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,

[0022] 각각의 R^e 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^f 및/또는 R^g 로 임의로 치환되는 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬에서 선택되며,

[0023] 각각의 R^f 는 적합한 그룹이고, 각각에서 $=0$, $-OR^g$, C_{1-3} 할로알킬옥시, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, 할로겐, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NO)R^g$, $-C(NO)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N\{[C(O)]_2R^g\}_2$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NO)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$ 및 $-N=C(R^h)NR^hR^h$ 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택되며,

[0024] 각각의 R^g 는 서로에 대해 독립적으로 수소, 또는 하나 이상의 같거나 다른 R^h 로 임의로 치환되는 그룹이고, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬 중에서 선택되며,

[0025] 각각의 R^h 는 수소, C_{1-6} 알킬, 2 내지 6원의 헤�테로알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{3-10} 시클로알킬, C_{4-16} 시클로알킬알킬, C_{6-10} 아릴, C_{7-16} 아릴알킬, 5 내지 12원의 헤�테로아릴, 6 내지 18원의 헤�테로아릴알킬, 3 내지 14원의 헤�테로시클로알킬 및 4 내지 14원의 헤�테로시클로알킬알킬 중에서 서로에 대하여 독립적으로 선택된다.

[0026] 본 발명의 일 양태는 R^4 가 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.

[0027] 본 발명의 다른 양태는 R^3 가 수소 또는 $-NR^eR^e$ 인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.

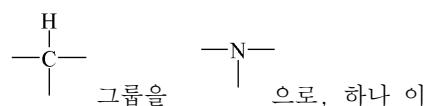
[0028] 본 발명의 다른 양태는 R^3 가 수소 또는 $-NH_2$ 인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.

[0029] 본 발명의 다른 양태는 R^2 가 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환된, 폐닐 또는 피리딜인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.

- [0030] 본 발명의 다른 양태는 R^2 가 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환된, 헤테로시클로알킬인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 다른 양태는 R^1 이 하나 이상의 같거나 다른 R^5 로 임의로 치환된, 페닐, 피리딜 또는 피리미디닐인 화학식(1)의 화합물에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 일 양태는, 약제로서의 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명의 일 양태는, 항증식 활성을 가지는 약제를 제조하기 위한 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 일 양태는, 활성물질로서 하나 이상의 화학식(1)의 화합물, 또는 그의 약리학적으로 유효한 염을, 임의로 일반적인 첨가제 및/또는 담체와 함께 포함하는 약학 제제이다.
- [0035] 본 발명의 일 양태는, 암, 감염, 염증 및 자가면역질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제 제조를 위한 화학식(1)의 화합물의 용도이다.
- [0036] 본 발명의 일 양태는, 토토며, 라세미체, 에난티오며, 디아스테레오며 또는 이들의 혼합물 형태의 화학식(1)의 화합물, 임의로 약리학적으로 허용가능한 그의 염 및, 상기 화학식(1)과는 상이한 하나 이상의 세포증식 억제 또는 세포독성 활성물질을 포함하는 약학 제제이다.

과제의 해결 수단

- [0037] 정의
- [0038] 여기에서 사용된 바와 같이, 다른 언급이 없는 한 다음과 같은 정의들을 적용하였다:
- [0039] 알킬 치환체란 각각의 경우에서 포화된, 불포화된, 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 그룹(알킬 그룹)을 의미하며, 포화된 알킬 그룹과 불포화된 알케닐 및 알키닐 그룹을 모두 포함한다. 알케닐 치환체는 각각의 경우에서 직쇄 또는 분지쇄의, 불포화된 알킬 그룹이며, 하나 이상의 이중결합을 가진다. 알키닐 치환체는, 각각의 경우에서 직쇄 또는 분지쇄의, 불포화된 알킬 그룹을 의미하며, 하나 이상의 삼중 결합을 가진다.
- [0040] 헤테로알킬이란 넓은 의미에서 상기에서 정의된 바와 같은 알킬로부터 유도될 수 있는 그룹을 지칭하는 것으로, 서로에 대해 독립적으로 탄화수소 사슬 내의 하나 이상의 $-CH_3$ 그룹을 $-OH$, $-SH$ 또는 $-NH_2$ 로, 서로에 대해 독립



적으로 하나 이상의 $-CH_2-$ 그룹을 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 로, 하나 이상의 $=CH-$ 그룹을 $=N-$ 그룹으로, 하나 이상의 $=CH_2$ 그룹을 $=NH$ 그룹으로, 또는 하나 이상의 $\equiv CH$ 그룹을 $\equiv N$ 그룹으로 대체하여 유도될 수 있으며, 모두에서 최대 3개의 헤테로원자만이 헤테로알킬 내에 존재할 수 있지만 2개의 산소 사이, 2개의 황 원자 사이 또는 하나의 산소와 하나의 황 원자 사이에 하나 이상의 탄소 원자가 있어야 하며 전체적으로 그룹이 화학적 안정성을 가져야만 한다.

- [0041] 헤테로알킬이 헤테로원자, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐을 가지는 포화 탄화수소 사슬의 서브그룹으로 만들어지는 것은 알킬로부터의 간접 정의/어원에서 나오지만, 직쇄(분지되지 않은) 및 분지쇄로의 추가 세분화가 시행될 수 있다. 헤테로알킬이 치환된 것으로 추정되면, 치환은 수소를 보유하는 산소, 황, 질소 및/또는 탄소 원자 모두에서 서로에 대해 독립적으로 각각의 경우에서 단일- 및/또는 다중 치환될 수 있다. 헤테로알킬 자체는 탄소 원자와 헤테로 원자를 통해서 치환체로서 분자에 결합될 수 있다.

- [0042] 예를 들면, 대표적인 화합물들은 다음과 같다: 디메틸아미노메틸; 디메틸아미노에틸 (1-디메틸아미노에틸; 2-디메틸-아미노에틸); 디메틸아미노프로필 (1-디메틸아미노프로필, 2-디메틸아미노프로필, 3-디메틸아미노프로필); 디에틸아미노 메틸; 디에틸아미노에틸 (1-디에틸아미노에틸, 2-디에틸아미노에틸); 디에틸아미노프로필 (1-디에틸아미노프로필, 2-디에틸아미노프로필, 3-디에틸아미노프로필); 디이소프로필아미노에틸 (1-디이소프로필아미노에틸, 2-디-이소프로필아미노에틸); bis-2-메톡시에틸아미노; [2-(디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-메틸; 3-[2-(디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-프로필; 히드록시메틸; 2-히드록시-에틸; 3-히드록시프로필; 메톡시; 에톡시; 프로록시; 메톡시메틸; 2-메톡시에틸 등.

로[3.2.1]옥탄, 2,5-디아자-비시클로[2.2.1]헵탄, 3,8-디아자-비시클로[3.2.1]옥탄, 3,9-디아자-비시클로[4.2.1]노난 및 2,6-디아자-비시클로[3.2.2]노난이 있다.

[0052] 헤테로시클로알킬알킬은 탄소 원자, 일반적으로 터미널 C원자에 결합된 수소 원자가 헤테로시클로알킬 그룹에 의해 대체된 시클릭이 아닌 알킬 그룹을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 다음 실시예는 본 발명을 그의 범위를 제한하지 않으면서 설명한다.

일반예 1 (GP1): 퍼리미딘 또는 퍼리딘의 요오드화

[0055] 아세트산에 용해된 퍼리미딘 또는 퍼리딘 용액(1.0 eq.)을 0°C로 냉각하고 N-요오도숙신이미드(1.0 eq.)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 출발 물질의 전환이 완료될 때까지(2 내지 6시간) 교반하였다. 이 혼합물을 빙냉된 물에 따르고 5 % Na₂S₂O₃ 및 10 % NaHCO₃의 혼합물로 처리하였다. 침전물을 여과하고, 물로 격렬하게 세척하여 진공 하, 40 °C에서 건조하였다. 조생성물을 추가의 정제없이 사용하거나 또는 CH₂Cl₂/MeOH 그래디언트를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피하여 추가로 정제한다.

일반예 2 (GP2): 소노가시라(Sonogashira) 반응

[0057] 할로겐화물(1.0 eq.)을 DMF 또는 THF에 용해하고 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.1 eq.) 및 CuI (0.1 eq.)를 첨가하였다. 그런 다음, 트리에틸아민(10.0 eq.) 및, 최종적으로 알킨(1.5 eq.)을 첨가하고 반응 혼합물을 65°C에서 교반하였다. 이 반응을 LC-MS로 관찰하였다. 만일 요오드가 4시간 후에 완전히 전환되지 않으면, 추가의 알킨을 소량 첨가한다. 생성물을 반응 혼합물로부터 침전(및 여과하여 필요하다면 재결정)시키거나 및/또는, 용매 제거 후에 제조용 RP-HPLC로 정제하였다.

일반예 3 (GP3): 알킨의 데실릴레이션

[0059] TMS-알킨(1.0 eq.)을 메탄올에 용해하고, K₂CO₃(0.5 eq.)를 한번에 첨가하여 이 반응 혼합물을 완전히 전환될 때(3 내지 16시간)까지 실온에서 교반하였다. 용매를 진공으로 제거하고, 조생성물을 에틸아세테이트에 용해한 다음, 유기층을 물로 추출하였다. 유기층을 건조하고, 여과한 후, 진공으로 용매를 제거하였다. 생성물을 정제없이 사용하거나 또는 DCM/MeOH 또는 (시클로-)헥산/에틸아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

일반예 4 (GP4): 스즈키 커플링

[0061] 4-클로로퍼리미딘(1.0 eq.)을 DME/물(20:1 v/v)에 용해하고, 보론산(1.3 eq.), K₂CO₃(2.0 eq.) 및 Pd(PPh₃)₄ (0.2 eq.)를 첨가하여 이 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 출발 물질의 전환이 완료되지 않으면, 보론산과 Pd-촉매 추가량을 첨가하여 환류 하에 밤새 반응시켰다. 실온으로 냉각한 후, 물을 첨가하였다. 침전물을 여과하였다. 생성물이 침전되지 않는 경우, 디에틸아세테르로 추출하고 유기층을 건조한 후 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 얻어진 생성물을 정제없이 사용하거나 크로마토그래피로 정제하였다.

일반예 5 (GP5): 티오알킬 그룹의 산화

[0063] 2-메틸설파닐-퍼리미딘(1.0 eq.)을 DCM에 용해하고, meta-클로로페벤조산(2.5 eq.)을 첨가하고 이 반응 혼합물을 하룻 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 물로 세척하여 진공에서 농축하였다. 조생성물은 추가의 정제없이 사용할 수 있다.

일반예 6 (GP6): 아민을 사용한 2-설포닐퍼리미딘의 친핵성 치환

[0065] 출발 물질을 NMP에 용해하고 과량의 아민을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 120 내지 150 °C의 마이크로웨이브에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 생성물을 NP-HPLC로 정제하였다.

일반예 7 (GP7): 아민을 사용한 4-클로로퍼리미딘의 친핵성 치환

[0067] 출발 물질을 NMP에 용해하고 과량의 아민을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 120 내지 150 °C의 마이크로웨이브에서 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 생성물을 NP-HPLC로 정제하였다.

일반예 8 (GP8): 에스테르의 비누화

[0069] 에스테르를 THF 또는 디옥산에 용해하고, 1.1 내지 1.5 eq.의 1N NaOH를 첨가하여, 이 혼합물을 반응이 출발 물질의 완전한 전환을 나타낼 때까지 환류 하에서 가열하였다. 생성물을 반응 혼합물에서 침전시키고 추가의 정제 단계 없이 사용하거나 또는 크로마토그래피에 의해 추가 정제할 수 있다.

[0070] 일반예 9 (GP9): 아민을 사용한 아미드 제조

[0071] 5분 동안 교반한, 0.21 mmol 출발 물질, 0.31 mmol TBTU 또는 HATU 및 2 mL DMSO 중의 0.42 mmol Huenig 베이스의 혼합물에 0.31 mmol의 아민을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조제용 RP-HPLC로 정제하여 용매를 증발한 후 목적 화합물을 얻었다.

[0072] 일반예 10 (GP10): 산 염화물을 사용한 아미드 제조

[0073] 0.13 mmol 출발 물질, 2 mL THF 중의 67 μ L Huenig 베이스의 혼합물에 0.26 mmol 산 염화물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1 mL DMSO에 용해하고 불용성 물질을 여과한 다음, 얻어진 용액을 조제용 RP-HPLC로 정제하여 용매를 증발한 후 목적 화합물을 얻었다.

[0074] 일반예 11 (GP11): 이소시아네이트를 사용한 우레아 제조

[0075] 0.16 mmol 출발 물질과 2 mL THF 중의 64.4 μ L Huenig 베이스의 혼합물에 0.49 mmol 이소시아네이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1 mL DMSO에 용해하고 불용성 물질을 여과한 다음, 얻어진 용액을 조제용 RP-HPLC로 정제하여 용매를 증발한 후 목적 화합물을 얻었다.

[0076] 일반예 12 (GP12): 아민의 예비활성화에 의한 우레아 제조

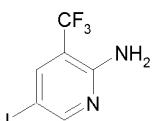
[0077] 0.34 mmol 아민, 0.34 mmol *N,N'*-카르보닐디이미다졸 및 0.34 mmol 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔의 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 0.32 mmol 출발 물질을 한번에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 100 °C로 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 1 mL DMSO에 용해하고 불용성 물질을 여과한 다음, 얻어진 용액을 조제용 RP-HPLC로 정제한 후, 목적 화합물을 얻었다.

[0078] 일반예 13 (GP13): 카본산을 사용한 아미드 제조

[0079] 0.62 mmol 카본산, 0.93 mmol TBTU 및 2 mL DMSO 중의 1.2 mmol Huenig 베이스의 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 0.31 mmol 출발 물질을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조제용 RP-HPLC로 정제하고 용매를 증발시켜서 목적 화합물을 얻었다.

[0080] 중간체 A

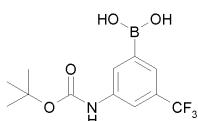
[0081] A-1) 5-요오도-3-트리플루오로메틸-피리딘-2-일아민



[0082]

[0083] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 5.0 g (31 mmol) 3-트리플루오로-2-아미노 피리딘 및 6.9 g (31 mmol) NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. 반응 혼합물을 침전시켜서 6.78 g (76%)을 수득하였다.

[0084] A-2) 5-트리플루오로메틸-3-(*tert*-부틸-옥시카르보닐)아미노-페닐보론산



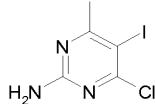
[0085]

[0086] 헥산 중의 1.6 M n-BuLi 용액 6.9 mL을 30분 동안 적가(시린지 펌프)하기 전에 1.5 g(4.4 mmol)의 3-브로모-5-트리플루오로메틸-*tert*-부틸-옥시카르보닐-알라닌과 4.5 mL 건조 THF/10.5 mL 건조 톨루エン 혼합물 중의 1.2 mL(5.3 mmol) 트리이소프로필보레이트 용액을 불활성 분위기 하에서 -70°C로 냉각하였다. 이 반응 혼합물을 반응 온도를 -20°C로 올리기 전에 -70°C에서 추가 50분 동안 교반하였다. 4.4 mL의 2.2 M HCl을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하여 층을 분리하였다. 유기층을 에틸아세테이트로 회석하고 브라인으로 세척(수층의 pH

< 3)하고 Na_2SO_4 상에서 건조하여 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 얻어진 생성물을 ACN/물 그래디언트를 사용하여 PR-HPLC로 정제하였다.

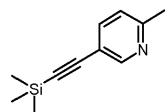
[0087] 수득량: 635 mg (47 %).

[0088] A-3) 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민



[0089] 표제 화합물을 일반예 GPI에 따라 10 g (70 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸피리미딘 및 16 g NIS (70 mmol)를 출발 물질로 하여 합성하였다. 수득량: 18 g (95 %). 조생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

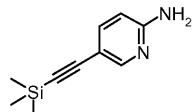
[0091] A-4) 2-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘



[0092] [0093] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 2.0 g (11.6 mmol)의 5-브로모-2-메틸-피리딘과 2.3 mL (16.3 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 68 mg (0.36 mmol)의 CuI, 305 mg (1.2 mmol)의 트리페닐포스핀, 213 mg (0.30 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 18 mL 건조 THF 중의 18 mL (127 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 유기층을 물과 브라인으로 추출하였다. 생성물을 헥산/에틸아세테이트 그래디언트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0094] 수득량: 1.5 g (68 %).

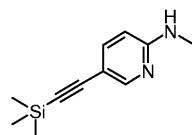
[0095] A-5) 5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-2-일아민



[0096] [0097] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 5.0 g (28.9 mmol)의 5-브로모-2-아미노-피리딘과 5.7 mL (40.5 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 168 mg (0.88 mmol)의 CuI, 758 mg (2.9 mmol)의 트리페닐포스핀, 533 mg (0.76 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 40 mL 건조 THF 중의 40 mL (288 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 소량의 시클로헥산으로 희석하고, 유기층을 물과 브라인으로 추출하였다. 생성물을 헥산/에틸아세테이트(10/1 v/v)를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0098] 수득량: 5.0 g (91 %).

[0099] A-6) 메틸-(5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-2-일)-아민

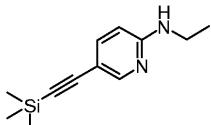


[0100]

[0101] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 4.3 g (23.0 mmol)의 5-브로모-2-메틸아미노-피리딘과 4.5 mL(32.2 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 134 mg(0.71 mmol)의 CuI, 601 mg (2.3 mmol)의 트리페닐포스핀, 420 mg (0.60 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 40 mL 건조 THF 중의 32 mL(101 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 소량의 시클로헥산으로 희석하고, 유기층을 물과 브라인으로 추출하였다. 생성물을 헥산/에틸아세테이트 그레이디언트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0102] 수득량: 4.0 g (85 %).

[0103] A-7) 에틸-(5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-2-일)-아민

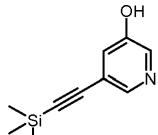


[0104]

[0105] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 909 mg (4.5 mmol)의 5-브로모-2-에틸아미노-피리딘과 0.89 mL(6.3 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 26 mg(0.13 mmol)의 CuI, 118 mg (0.45 mmol)의 트리페닐포스핀, 82 mg (0.12 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 7 mL 건조 THF 중의 6.3 mL(45.0 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 소량의 시클로헥산으로 희석하고, 유기층을 물과 브라인으로 추출하였다. 생성물을 헥산/에틸아세테이트 그레이디언트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0106] 수득량: 980 mg (99 %).

[0107] A-8) 5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-3-올

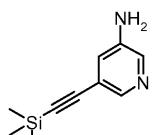


[0108]

[0109] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 2.0 g (11.6 mmol)의 5-브로모-3-히드록시-피리딘과 2.3 mL(16.2 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 66 mg (0.3 mmol)의 CuI, 303 mg (1.2 mmol)의 트리페닐포스핀, 243 mg (0.3 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 20 mL 건조 THF 중의 19 mL(139 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 소량의 시클로헥산으로 희석하고, 유기층을 물과 브라인으로 추출하였다. 생성물을 DCM/MeOH 그레이디언트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0110] 수득량: 2.0 g (91 %).

[0111] A-9) 5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-3-일아민



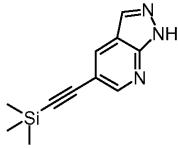
[0112]

[0113] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 2.0 g (11.6 mmol)의 5-브로모-3-아미노-피리딘과 2.3 mL(16.2 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 66 mg (0.3 mmol)의 CuI, 303 mg (1.2 mmol)의 트리페닐포스핀, 243 mg (0.3 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 20 mL 건조 THF 중의 19 mL(139 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 완료하기 위하여 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 소량의 시클로헥산으로 희석하고, 유기층을 물과 브라인

으로 추출하였다. 생성물을 DCM/MeOH 그레이디언트를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물이 컬럼에 침전된 다음, 순수 메탄올로 실리카겔에서 추출하였다.

[0114] 수득량: 2.0 g (91%).

[0115] A-10) 5-트리메틸실라닐에티닐-1H-파라졸로[3,4-b]파리딘

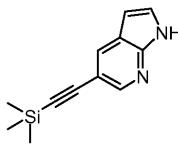


[0116]

[0117] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.0 g (5.1 mmol)의 5-브로모-1H-파라졸로[4,5-b]파리딘과 1.0 mL(7.1 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 29 mg (0.15 mmol)의 CuI, 133 mg (0.51 mmol)의 트리페닐포스핀, 106 mg (0.15 mmol) PdCl₂(PPh₃)₂ 및 8 mL 건조 THF 중의 8.4 mL(60.6 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 형성된 침전을 여과하고 생성물을 RP-HPLC로 ACN/H₂O 그레이디언트를 사용하여 정제하였다.

[0118] 수득량: 542 mg (50%).

[0119] A-11) 5-트리메틸실라닐에티닐-1H-파롤로[2,3-6]파리딘



[0120]

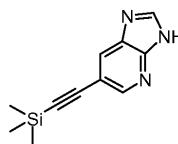
[0121] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 3.0 g (15.2 mmol)의 5-브로모-1H-파롤로[2,3-B]파리딘과 3.0 mL(21.3 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 87 mg (0.46 mmol)의 CuI, 400 mg (1.5 mmol)의 트리페닐포스핀, 312 mg (0.46 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 25 mL 건조 THF 중의 25.4 mL(182 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 형성된 침전을 여과하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 DCM/MeOH 그레이디언트를 사용하여 정제하였다.

[0122]

수득량: 3.05 g (94%).

[0123]

A-12) 6-트리메틸실라닐에티닐-3H-이미다조[4,5-6]파리딘



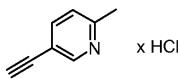
[0124]

[0125] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.2 g (6.1 mmol)의 5-브로모-3H-이미다조[4,5-b]파리딘과 1.2 mL(8.4 mmol)의 1-트리메틸실릴-에틴을 출발 물질로 하고, 34 mg (0.18 mmol)의 CuI, 159 mg (0.61 mmol)의 트리페닐포스핀, 128 mg (0.18 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 10 mL 건조 THF 중의 10.1 mL(72.7 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 형성된 침전을 여과하고 생성물을 RP-HPLC로 ACN/H₂O 그레이디언트를 사용하여 정제하였다.

[0126]

수득량: 606 mg (46%).

[0127] A-13) 5-에티닐-2-메틸-피리딘



x HCl

[0128]

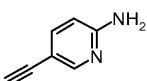
[0129] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 2.2 g (12 mmol)의 2-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘(A4)과 13 mL MeOH 중의 0.80 g (5.8 mmol)의 K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 시클로헥산/에틸아세테이트 그래디언트를 사용하여 정제하였다. 생성물을 1 N HCl로 유기층으로부터 추출하고 동결건조 후에 염화물로서 단리하였다.

[0130]

수득량: 1.3 g (73 %).

[0131]

A-14) 5-에티닐-2-아미노-피리딘



[0132]

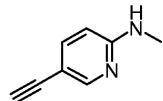
[0133] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 5.5 g (29 mmol)의 5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-2-일아민(A5)과 30 mL MeOH 중의 2.0 g (14 mmol)의 K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸아세테이트 그래디언트를 사용하여 정제하였다.

[0134]

수득량: 2.9 g (85 %).

[0135]

A-15) (5-에티닐-피리딘-2-일)-메틸-아민



[0136]

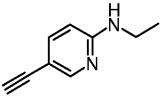
[0137] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 1.5 g (7.3 mmol) 메틸-(5-트리메틸실라닐에티닐-피리딘-2-일)-아민 (A6) 및 10 mL MeOH 중의 507 mg (3.7 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0138]

수득량(실리카겔 크로마토그래피 후): 698 mg (56 %).

[0139]

A-16) (5-에티닐-피리딘-2-일)-에틸-아민



[0140]

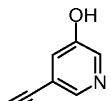
[0141] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 980 mg (4.5 mmol)의 TMS-알킬 및 6 mL MeOH 중의 310 mg (2.3 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0142]

수득량(실리카겔 크로마토그래피 후): 388 mg (59 %).

[0143]

A-17) 5-에티닐-피리딘-3-올

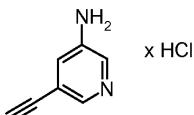


[0144]

[0145] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 2.0 g (10.5 mmol)의 TMS-알칸 및 10 mL MeOH 중의 722 mg (5.2 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0146] 수득량(실리카겔 크로마토그래피 후): 804 mg (49%).

[0147] A-18) 5-에티닐-피리딘-3-일아민



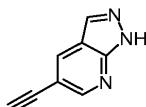
[0148]

[0149] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 2.0 g (11 mmol)의 TMS-알칸 및 10 mL MeOH 중의 722 mg (5.2 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0150]

수득량(실리카겔 크로마토그래피 후 디옥산/HCl에서 침전): 1.2 g (74%).

[0151] A-19) 5-에티닐-1*H*-피라졸로[3,4-*b*]피리딘



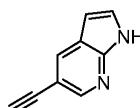
[0152]

[0153] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 542 mg (2.5 mmol)의 TMS-알칸 및 6 mL MeOH 중의 174 mg (1.3 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0154]

수득량(추출 후): 330 mg (92%).

[0155] A-20) 5-에티닐-1*H*-피롤로[2,3-*b*]피리딘



[0156]

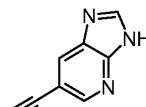
[0157] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 3.1 g (14 mmol)의 TMS-알칸 및 15 mL MeOH 중의 983 mg (7.1 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0158]

수득량(실리카겔 크로마토그래피 후): 1.2 g (61%).

[0159]

A-21) 6-에티닐-3*H*-이미다조[4,5-*b*]피리딘



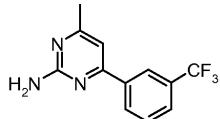
[0160]

[0161] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 706 mg (3.3 mmol)의 TMS-알칸 및 6 mL MeOH 중의 227 mg (1.6 mmol) K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0162]

수득량(추출 후): 491 mg (94%).

[0163] A-22) 4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-2-일아민



[0164]

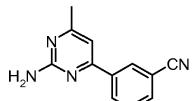
[0165] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0 g (14 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 파리미딘 및 3.4 g (18 mmol)의 3-트리플루오로메틸-페닐 보론산을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0166]

수득량(추출 후): 5.0 g (99%).

[0167]

A-23) 4-메틸-6-(3-시아노-페닐)-파리미딘-2-일아민



[0168]

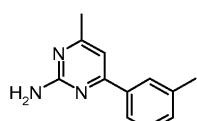
[0169] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0 g (14 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 파리미딘 및 2.7 g (18 mmol)의 3-시아노-페닐 보론산을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0170]

수득량(추출하고 디에틸에테르에서 결정화한 후): 3.2 g (100%).

[0171]

A-24) 4-메틸-6-(3-메틸-페닐)-파리미딘-2-일아민



[0172]

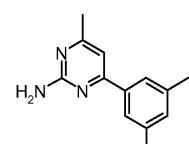
[0173] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0 g (14 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 파리미딘 및 2.5 g (18 mmol)의 3-메틸-페닐 보론산을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0174]

수득량(추출하고 디에틸에테르에서 재결정 후): 4.1 g (>100%, 약 70%의 순도).

[0175]

A-25) 4-메틸-6-(3,5-디메틸-페닐)-파리미딘-2-일아민



[0176]

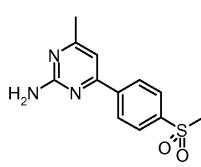
[0177] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0 g (14 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 파리미딘 및 2.7 g (18 mmol)의 3,5-디메틸-페닐 보론산을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0178]

수득량(추출하고 디에틸에테르에서 결정화 후): 3.2 g (75%, 약 70%의 순도).

[0179]

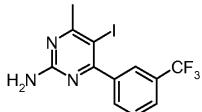
A-26) 4-메틸-6-(4-메탄설포닐-페닐)-파리미딘-2-일아민



[0180]

[0181] 표제 화합물을 일반예 GP4 (A)에 따라 1.5 g (10 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 피리미딘 및 2.7 g (14 mmol)의 4-설포닐-페닐 보론산을 출발 물질로 하여 합성하였다. 침전된 생성물을 디에틸에테르로 처리한 후, 목적 생성물 2.3 g (75 %)을 얻었다.

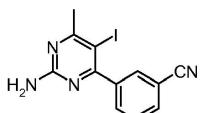
[0182] A-27) 5-요오도-4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-2-일아민



[0183]

[0184] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 5.0 g (14 mmol)의 4-메틸-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리미딘-2-일아민과 3.3 g (15 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. DCM/MeOH를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피한 후의 수득량은 3.8 g (73 %)이었다.

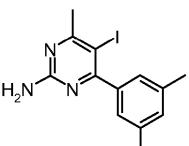
[0185] A-28) 5-요오도-4-메틸-6-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아민



[0186]

[0187] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 3.2g(12 mmol)의 4-메틸-6-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아민과 2.8 g (13 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. DCM/MeOH를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피한 후의 수득량은 3.5 g (78 %)이었다.

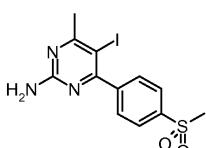
[0188] A-29) 5-요오도-4-메틸-6-(3,5-디메틸-페닐)-피리미딘-2-일아민



[0189]

[0190] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 3.2g (11 mmol)의 4-메틸-6-(3,5-디메틸-페닐)-피리미딘-2-일아민과 2.5 g (11 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. DCM/MeOH를 사용하여 실리카겔 크로마토그래피한 후의 수득량은 1.1 g (31 %)이었다.

[0191] A-30) 5-요오도-4-메틸-6-(4-메탄설포닐-페닐)-피리미딘-2-일아민

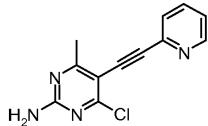


[0192]

[0193] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 2.3 g (7.9 mmol)의 4-메틸-6-(4-설포닐-페닐)-피리미딘-2-일아민과 1.8 g (7.9 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. 물을 사용하여 반응 혼합물로부터 침전한 후의 수득량은 3.1 g (91 %)이었다.

[0194]

A-31) 4-클로로-6-메틸-5-피리딘-2-일에티닐-피리미딘-2-일아민



[0195]

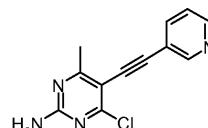
표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.5 g (5.6 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민(GP3)과 0.84 mL (8.4 mmol)의 2-에티닐-피리딘을 출발 물질로 하고, 106 mg (0.57 mmol)의 CuI, 390 mg (0.56 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 10 mL 건조 DMF 중의 7.8 mL (56 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 추가량을 반응 후 24시간과 48시간에 각각 첨가하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 DCM/MeOH 그래디언트를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피하여 정제하였다.

[0197]

수득량: 2.0 g (>100 %, 약 70 %의 순도).

[0198]

A-32) 4-클로로-6-메틸-5-피리딘-3-일에티닐-피리미딘-2-일아민



[0199]

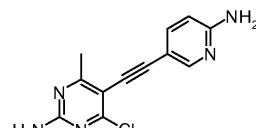
표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 4.0 g (15 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민 (GP3)과 2.0 g (19 mmol)의 3-에티닐-피리딘을 출발 물질로 하고, 282 mg (1.5 mmol)의 CuI, 1.0 g (1.5 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 200 mL 건조 DMF 중의 21 mL (148 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 반응 혼합물을 물을 첨가하기 전에 진공에서 농축하였다. 침전물을 수집하여 40 °C에서 건조하고 MeOH/H₂O 중에서 결정화하였다.

[0201]

수득량: 3.0 g (83 %).

[0202]

A-33) 5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-4-클로로-6-메틸-피리미딘-2-일아민



[0203]

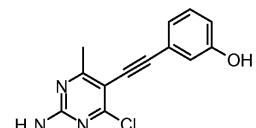
표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.5 g (5.7 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민 (GP3)과 1.7 g (15 mmol)의 2-아미노-5-에티닐-피리딘(GP 15)을 출발 물질로 하고, 106 mg (0.56 mmol)의 CuI, 390 mg (0.56 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 12 mL 건조 DMF 중의 8 mL (55 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 반응 혼합물에 물을 첨가하였다. 침전물을 수집하여 40 °C에서 건조하고 MeOH에서 재결정하였다.

[0205]

수득량: 1.5 g (83 %, 약 80 %의 순도)

[0206]

A-34) 3-(2-아미노-4-클로로-6-메틸-피리미딘-5-일에티닐)-페놀



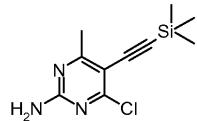
[0207]

표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.5 g (5.7 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민 (GP3)과

986 mg (8.4 mmol)의 3-에티닐-페놀을 출발 물질로 하고, 106 mg (0.56 mmol)의 CuI, 390 mg (0.56 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 12 mL 건조 DMF 중의 8 mL (55 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH 그래디언트)에 의해 정제한 다음, RP-HPLC (ACN/H₂O 그래디언트)를 실시하였다.

[0209] 수득량: 419 mg (29%).

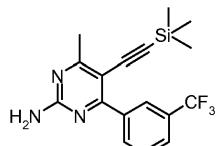
[0210] A-35) 4-클로로-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민



[0211] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 5.0 g (19 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민 (GP3)과 3.6 mL (26 mmol)의 트리메틸실릴에틴을 출발 물질로 하고, 352 mg (1.9 mmol)의 CuI, 485 mg의 트리페닐포스핀(1.9 mmol), 1.3 g (1.9 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 100 mL 건조 DMF 중의 26 mL (185 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 RP-HPLC (ACN/H₂O 그래디언트)로 정제하였다.

[0212] 수득량: 1.6 g (38%).

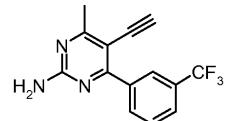
[0213] A-36) 4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민



[0214] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.7 g (7.0 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민 (A-35)과 2.7 g (14 mmol)의 3-트리플루오로페닐보론산을 출발 물질로 하고, 571 mg (0.70 mmol)의 PdCl₂(dpff)₂ 및 36 mL THF/3.3 mL 물 혼합물 중의 3.4 g (11 mmol)의 CS₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH 그래디언트)에 의해 정제하였다.

[0215] 수득량: 1.23 g (50%).

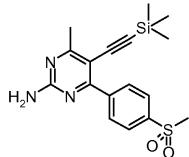
[0216] A-37) 5-에티닐-4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-6-메틸-피리미딘-2-일아민



[0217] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 1.2 g (3.5 mmol)의 4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민 (A-36)과 5 mL MeOH 중의 120 mg (0.87 mmol)의 탄산칼륨을 출발 물질로 하여 합성하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 회석하고 유기층을 물로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 용매를 제거하였다

[0218] 수득량: 523 mg (54%).

[0222] A-38) 4-(4-메탄설포닐-페닐)-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민



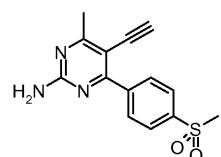
[0223]

[0224] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 3.0 g (7.7 mmol)의 5-요오도-4-메틸-6-(4-메탄설포닐-페닐)-피리미딘-2-일아민 (A-33)과 1.6 mL (12 mmol)의 트리메틸실릴에틴을 출발 물질로 하고, 147 mg (0.77 mmol)의 CuI, 541 mg (0.77 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 18 mL 건조 DMF 중의 11 mL (7.7 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 전공에서 제거하고 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피(DCM/MeOH 그레이디언트)에 의해 정제하였다.

[0225]

수득량: 2.45 g (71 %, 약 80 %의 순도).

[0226] A-39) 5-에티닐-4-(4-메탄설포닐-페닐)-6-메틸-피리미딘-2-일아민



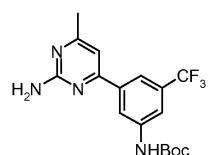
[0227]

[0228] 표제 화합물을 일반예 GP3에 따라 2.7 g (6.0 mmol)의 4-(4-메탄설포닐-페닐)-6-메틸-5-트리메틸실라닐에티닐-피리미딘-2-일아민 (A-36)과 40 mL MeOH 중의 415 mg (3.0 mmol)의 탄산칼륨을 출발 물질로 하여 합성하였다 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고 40 °C에서 밤새 건조하였다. 생성물을 물로 처리하여 여과하고 다시 건조하였다.

[0229]

수득량: 1.8 g (83 %).

[0230] A-40) [3-(2-아미노-6-메틸-피리미딘-4-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르



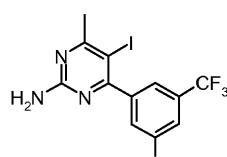
[0231]

[0232] 표제 화합물을 일반예 GP4 (A)에 따라 215 mg (1.5 mmol)의 2-아미노-4-클로로-6-메틸 피리미딘과 2.7g (14 mmol)의 5-트리플루오로메틸-3-(*tert*-부틸-옥시카르보닐)아미노페닐 보론산(GP2)을 출발 물질로 하여 합성하였다. 물을 첨가하여 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시켰다.

[0233]

수득량(40 °C에서 건조 후): 550 mg (100 %).

[0234] A-41) [3-(2-아미노-5-요오도-6-메틸-피리미딘-4-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르

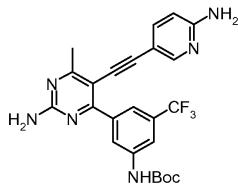


[0235]

[0236] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 550 mg (1.5 mmol)의 [3-(2-아미노-6-메틸-피리미딘-4-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르(GP40)와 336 mg (1.5 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0237] 수득량: 733 mg (99 %).

[0238] A-42) {3-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-5-트리플루오로메틸-페닐}-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르



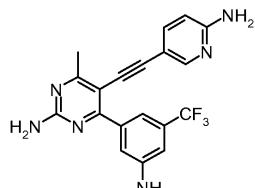
[0239]

[0240] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 733 mg (1.5 mmol)의 [3-(2-아미노-5-요오도-6-메틸-피리미딘-4-일)-5-트리플루오로메틸-페닐-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르 (A-41)와 262 mg (2.2 mmol)의 2-아미노-5-에티닐-피리딘 (A-15)을 출발 물질로 하고, 28 mg (0.15 mmol)의 CuI, 104 mg (0.15 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 14 mL 건조 DMF 중의 2 mL (15 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 용매를 진공에서 제거하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH 그레이디언트)로 정제하였다.

[0241]

수득량: 632 mg (88 %).

[0242] A-43) 5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-4-(3-아미노-5-트리플루오로메틸-페닐)-6-메틸-피리미딘-2-일아민



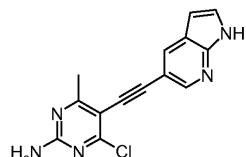
[0243]

[0244] 표제 화합물을 632 mg (1.3 mmol)의 {3-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-5-트리플루오로메틸-페닐}-카르bam산 *tert*-부틸 에스테르(A-42)를 출발 물질로 하고 디옥산 중의 4 M HCl 용액으로 처리하여 합성하였다. 반응을 종료한 후, 용매를 진공에서 제거하고 DCM과 포화 NaHCO_3 수용액으로 추출하였다.

[0245]

수득량: 310 mg (62 %).

[0246] A-44) 3-(2-아미노-4-클로로-6-메틸-피리미딘-5-일에티닐)-페놀



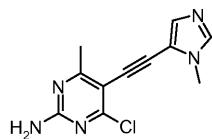
[0247]

[0248] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 500 mg (1.9 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-피리미딘-2-일아민 (GP3)과 396 mg (2.8 mmol)의 5-에티닐-1*H*-페롤로[2,3-*b*]피리딘 (A-20)을 출발 물질로 하고, 35 mg (0.19 mmol)의 CuI, 130 mg (0.19 mmol)의 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 6 mL 건조 DMF 중의 2.6 mL (19 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 생성물을 반응 혼합물로부터 침전시키고, 여과한 후, DMF로 세척하였다.

[0249]

수득량: 436 mg (75 %).

[0250] A-45) 4-클로로-6-메틸-5-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일에티닐)-페리미딘-2-일아민



[0251]

[0252] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.4 g (5.3 mmol)의 4-클로로-5-요오도-6-메틸-페리미딘-2-일아민 (A-3)과 900 mg (8.5 mmol)의 5-에티닐-1-메틸-1H-이미다졸을 출발 물질로 하고, 10 mg (0.05 mmol)의 CuI, 112 mg (0.03 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂, 5.3 mL (5.3 mmol)의 9-메톡시-9-BBN 및 125 mL의 탈기 및 견조된 아세토니트릴 중의 1.3 mL (9.5 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 생성물을 반응 혼합물로부터 침전시키고, 여과하였다.

[0253] 수득량: 780 mg (54%).

[0254] 실시예 1 내지 85

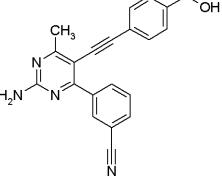
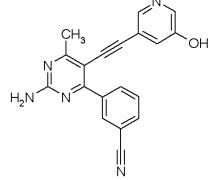
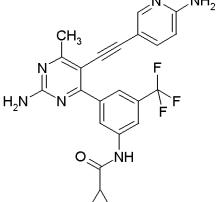
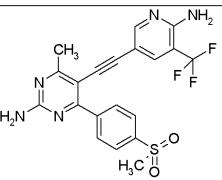
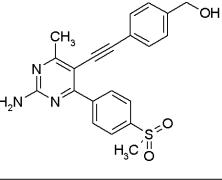
[0255] 실시예 1 내지 85를 위에서 요약한 바와 같이 일반예 GP2(소노가시라 반응), GP4(스즈키 커플링) 또는 GP6(친핵성 변위)에 따라 합성하였다. 합성에 필요한 적절한 할로겐화물은 실시예의 표에서 추정될 수 있다.

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
1	A-37		384	2.40
2	A-29		344	1.98
3	A-27		384	2.06
4	A-27		371	1.32
5	A-43		481	1.04

[0256]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
6	A-43		463	1.36
7	A-28		327	1.67
8	A-29		331	1.22
9	A-27		370	1.90
10	A-37		369	2.14

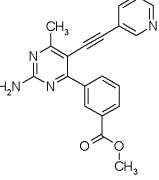
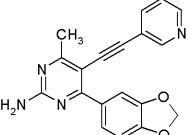
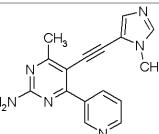
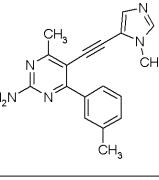
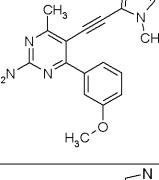
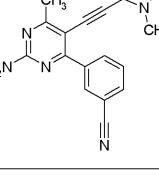
[0257]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
11	A-28		341	1.79
12	A-28		328	1.11
13	A-43		453	1.87
14	A-39		448	1.84
15	A-30		394	1.66

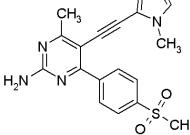
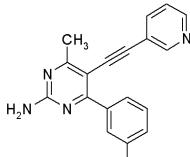
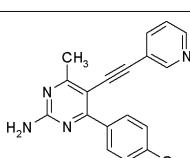
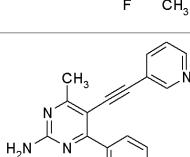
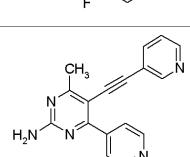
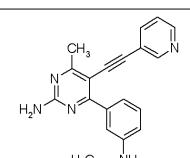
[0258]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
16	A-39		379	1.69
17	A-30		405	1.59
18	A-32		305	1.06
19	A-32		333	1.10
20	A-45		358	1.04
21	A-32		378/379	0.94

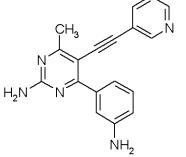
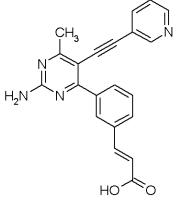
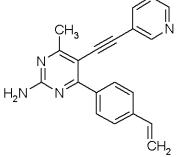
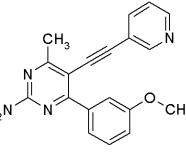
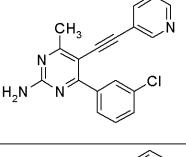
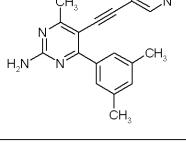
[0259]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
22	A-32		345	1.05
23	A-32		331	1.03
24	A-45		291	0.80
25	A-45		304	0.98
26	A-45		320	0.94
27	A-45		315	0.92

[0260]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
28	A-45		368	0.86
29	A-32		303	0.81
30	A-32		335	1.06
31	A-32		305	1.01
32	A-32		288	0.89
33	A-32		344	0.92

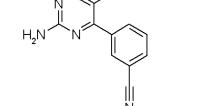
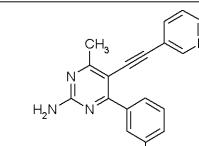
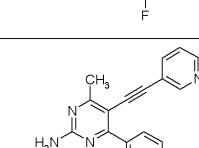
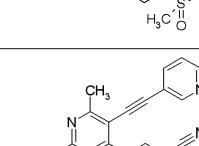
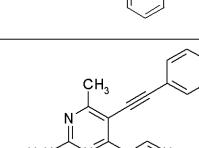
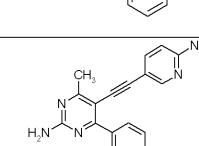
[0261]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
34	A-32		302	0.92
35	A-32		357	0.73
36	A-32		313	1.11
37	A-32		317	1.80
38	A-32		321	1.96
39	A-32		315	1.99

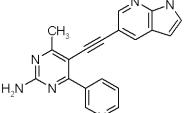
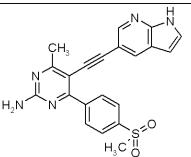
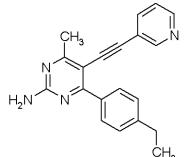
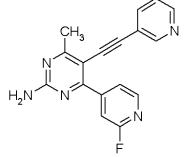
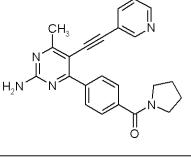
[0262]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
40	A-32		301	1.89
41	A-30		380	1.52
42	A-33		336/338	1.83
43	A-33		330	1.85
44	A-33		316	1.74
45	A-33		333	1.59

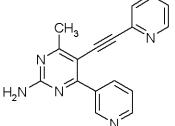
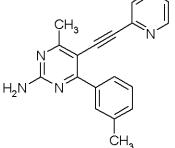
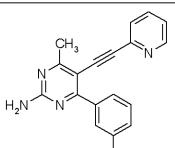
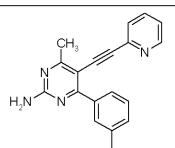
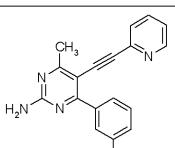
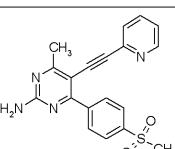
[0263]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
46	A-28		327	1.65
47	A-27		355	2.04
48	A-30		365	1.60
49	A-32		312	1.77
50	A-32		288	1.50
51	A-33		370	1.90

[0264]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
52	A-44		327	1.63
53	A-44		404	1.72
54	A-32		315	1.15
55	A-32		389/391	1.23
56	A-32		306	0.96
57	A-32		384	0.97

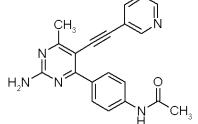
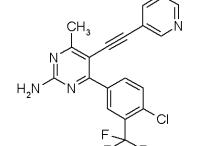
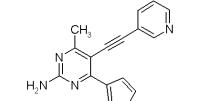
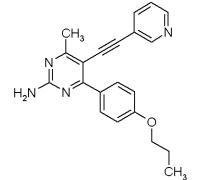
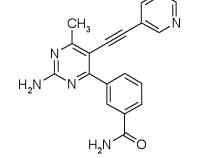
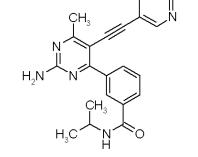
[0265]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
58	A-31		288	0.89
59	A-31		301	1.09
60	A-31		317	1.04
61	A-31		312	1.02
62	A-31		355	1.14
63	A-31		365	2.92

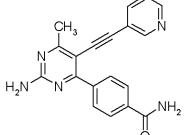
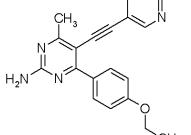
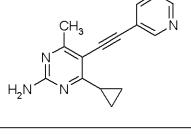
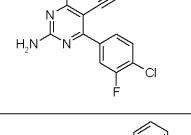
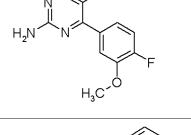
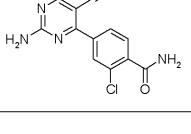
[0266]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
64	A-32		365	0.95
65	A-32		402	1.12
66	A-32		330	1.06
67	A-32		306	0.95
68	A-32		358	0.93
69	A-32		319	1.11

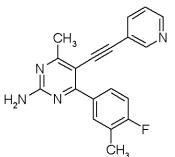
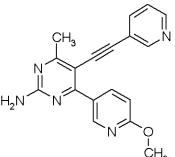
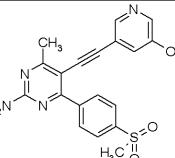
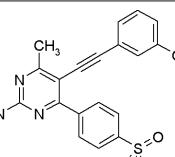
[0267]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
70	A-32		344	0.91
71	A-32		389/391	1.20
72	A-32		293	1.03
73	A-32		345	1.15
74	A-32		330	0.88
75	A-32		372	0.98

[0268]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
76	A-32		330	0.87
77	A-32		331	1.09
78	A-32		251	1.00
79	A-32		339/341	1.14
80	A-32		335	1.06
81	A-32		364/366	0.90

[0269]

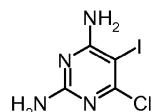
번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
82	A-32		319	1.10
83	A-32		318	0.99
84	A-30		381	0
85	A-30		380	1.50

[0270]

중간체 B

[0271]

B-1) 6-클로로-5-요오도-파리미딘-2,4-디아민

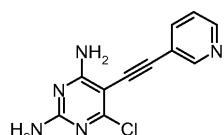


[0272]

표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 25g (173 mmol)의 6-클로로-파리미딘-2,4-디아민과 39 g (173 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다. 생성물을 물에서 침전한 후의 수득량은 38.8 g (83 %)이었다.

[0273]

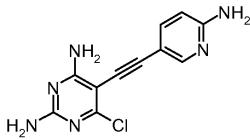
B-2) 6-클로로-5-파리딘-3-일에티닐-파리미딘-2,4-디아민



[0274]

표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.0 g (3.7 mmol)의 6-클로로-5-요오도-파리미딘-2,4-디아민, 494 g (4.79 mmol)의 3-에티닐파리딘, 70 mg (0.37 mmol)의 CuI, 259 mg (0.37 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 60 mL 건조 DMF 중의 85 mL의 트리에틸아민을 출발 물질로 하여 합성하였다. 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제한 후의 수득량은 800 mg (88 %)이었다.

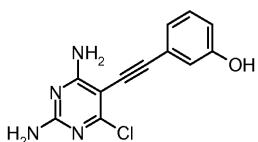
[0278] B-3) 5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-클로로-페리미딘-2,4-디아민



[0279] [0280] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 850 mg (3.1 mmol)의 6-클로로-5-요오도-페리미딘-2,4-디아민, 2.2 g (19 mmol)의 5-에티닐-2-아미노-페리딘, 59 mg (0.31 mmol)의 CuI, 218 mg (0.31 mmol)의 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 및 25 mL 건조 DMF 중의 21 mL의 트리에틸아민을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0281] 수득량(RP-HPLC 정제 후): 720 mg (88 %).

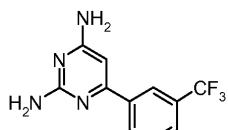
[0282] B-4) 3-(2,4-디아미노-6-클로로-페리미딘-5-일에티닐)-페놀



[0283] [0284] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 500 mg (1.8 mmol)의 6-클로로-5-요오도-페리미딘-2,4-디아민, 827 mg (7.0 mmol)의 3-에티닐-페놀, 35 mg (0.19 mmol)의 CuI, 129 mg (0.19 mmol)의 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 및 4 mL 건조 DMF 중의 4.1 mL의 트리에틸아민을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0285] 수득량(RP-HPLC 정제 후): 511 mg (100 %).

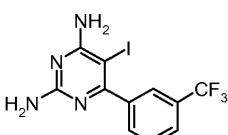
[0286] B-5) 6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리미딘-2,4-디아민



[0287] [0288] 표제 화합물을 일반예 GP4 (A)에 따라 1.3 g (9.0 mmol)의 6-클로로-페리미딘-2,4-디아민, 2.2 g (12 mmol)의 3-트리플루오로페닐 보론산, 260 mg의 $Pd(PPh_3)_4$ 및 7.7 mL의 2 M K_2CO_3 수용액 및 26 mL 디메톡시에탄을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0289] 수득량(RP-HPLC 정제 후): 1.25 g (55 %).

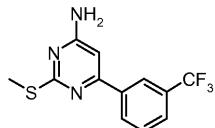
[0290] B-6) 5-요오도-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리미딘-2,4-디아민



[0291] [0292] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 1.8 g (7.1 mmol)의 6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리미딘-2,4-디아민과 1.8 g (7.8 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0293] 수득량: 2.0 g (74 %).

[0294] B-7) 2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민



[0295]

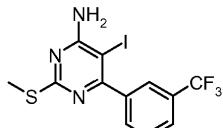
[0296] 표제 화합물을 일반예 GP4 (C)에 따라 1.0 g (5.7 mmol)의 6-클로로-2-메틸설파닐-파리미딘-4-일아민, 1.4 g (7.4 mmol)의 3-트리플루오로페닐 보론산, 164 mg의 Pd(PPh₃)₄ 및 DME/물 혼합물(16/5 v/v) 중의 1.6 g (11 mmol)의 K₂CO₃를 출발 물질로 하여 합성하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고, 조생성물을 물과 에틸아세테이트에서 분리하였다. 유기층을 분리하고 NGP₂SO₄에서 건조하여 여과하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조생성물을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0297]

수득량: 2.14 g (100%).

[0298]

B-8) 5-요오도-2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민



[0299]

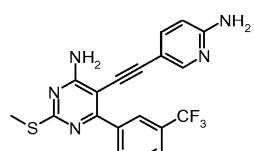
[0300] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 2.0 g (7.0 mmol)의 2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민 및 1.6 g (7.0 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0301]

수득량(침전 후): 1.9 g (66%).

[0302]

B-9) 5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민



[0303]

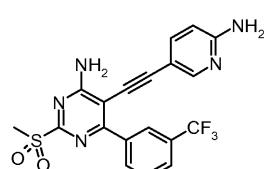
[0304] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 850 mg (2.1 mmol)의 5-요오도-2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민, 1.5 g (12.4 mmol)의 5-에티닐-2-아미노-파리딘, 39 mg (0.21 mmol)의 CuI, 145 mg (0.21 mmol)의 PdCl₂(PPh₃)₂ 및 15 mL 건조 DMF 중의 2.9 mL 트리에틸아민을 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0305]

수득량(RP-HPLC 정제 후): 427 mg (52%).

[0306]

B-10) 5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-2-메틸설포닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민



[0307]

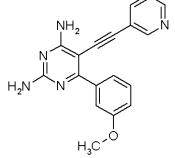
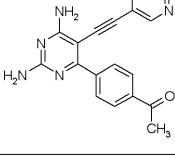
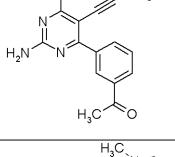
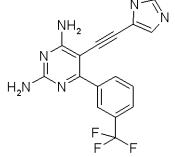
[0308] m-CPBA (859 mg, 5.0 mmol)를 100 mL DCM 중의 1.0g (2.5 mmol)의 5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-2-메틸설파닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-파리미딘-4-일아민의 용액에 첨가하였다. 실온에서 48시간 동안 교반한 후, 추가로 215 mg의 m-CPBA를 첨가하고, 이 혼합물을 다시 24시간 동안 교반하였다. 설폰과 설포시드의 혼합물이 형성되었다. 침전물을 여과하고 DCM (510 mg)으로 세척하였다. 물로 추출하고 유기층에서 용매를 제거하여 액체총

에서 추가의 생성물을 단리하였다.

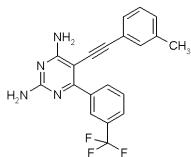
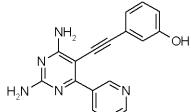
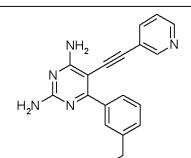
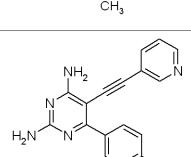
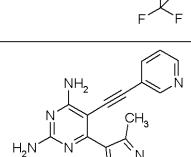
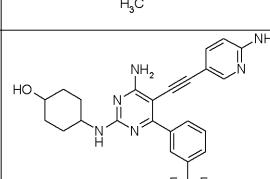
[0309] 수득량: 1.1 g (100%).

[0310] 실시예 86 내지 139

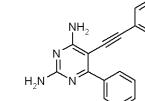
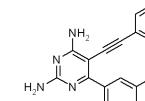
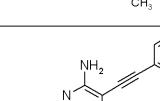
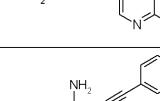
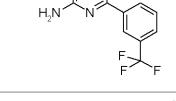
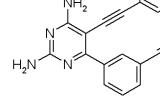
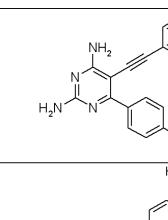
[0311] 실시예 86 내지 139를 위에서 요약한 바와 같이 일반예 GP2(소노가시라 반응), GP4(스즈키 커플링) 또는 GP6(친핵성 변위)에 따라 합성하였다. 합성에 필요한 적절한 할로겐화물은 실시예의 표에서 추정될 수 있다.

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
86	B-2		318	0.96
87	B-2		330	0.91
88	B-2		330	0.91
89	B-6		359	0.97

[0312]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
90	B-6		369	1.25
91	B-4		304	1.41
92	B-2		332	0.92
93	B-2		372	1.09
94	B-2		307	0.85
95	B-10		469	1.89

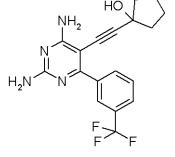
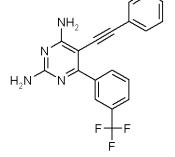
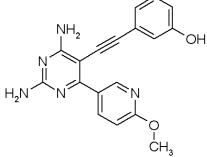
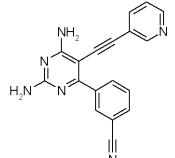
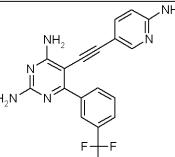
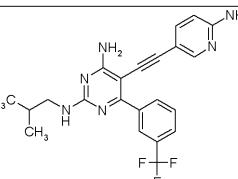
[0313]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
96	B-2		288	1.55
97	B-2		316	1.04
98	B-2		339	0.94
99	B-4		371	1.93
100	B-3		328	1.49
101	B-2		302	1.00
102	B-6		399	2.00

[0314]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
103	B-6		356	1.86
104	B-2		346	1.05
105	B-2		380	1.12
106	B-2		339	0.88
107	B-2		318	0.96
108	B-6		347	1.24

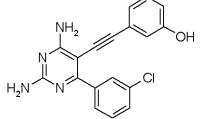
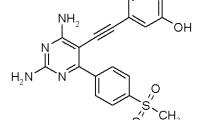
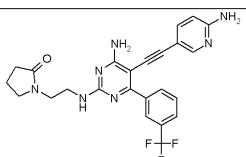
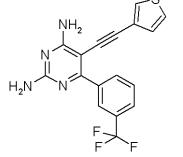
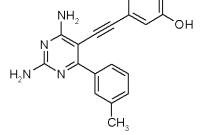
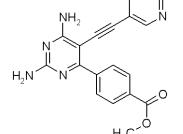
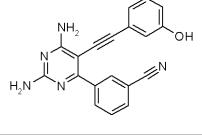
[0315]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
109	B-6		363	1.11
110	B-6		355	2.50
111	B-4		334	1.62
112	B-2		313	1.60
113	B-6		371	1.76
114	B-10		427	2.28

[0316]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
115	B-10		428	1.68
116	B-10		468	1.91
117	B-10		415	1.76
118	B-2		313	0.94
129	B-2		356	1.08
120	B-2		302	0.95

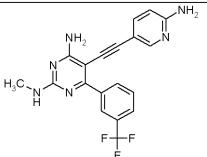
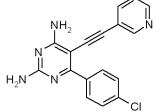
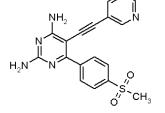
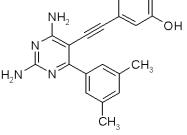
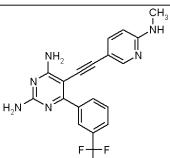
[0317]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
121	B-4		337	1.85
122	B-4		381	1.52
123	B-10		482	1.85
124	B-6		361	1.19
125	B-4		317	1.79
126	B-2		346	0.96
127	B-4		328	1.68

[0318]

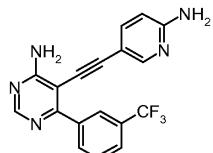
번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
128	B-4		381	1.31
129	B-6		355	2.10
130	B-2		348	0.91
131	B-2		372	1.08
132	B-2		318	0.91
133	B-6		385	1.06
134	B-6		370	1.94

[0319]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
135	B-10		385	1.94
136	B-2		322/324	1.03
137	B-2		366	0.86
138	B-4		331	1.88
139	B-6		385	1.88

[0320]

[0321] 140) 5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리미딘-4-일아민



[0322]

[0323] 60 mg (0.080 mmol)의 5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-2-메탄설포닐-6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리미딘-4-일아민 (B-10)과 1 mL EtOH 중의 15.7 mg (0.42 mmol)의 소듐 보로하이드라이드 용액을 80°C에서 60분 동안 교반하였다. 표제 화합물을 조생성물로부터 RP-HPLC (ACN/H₂O 그레이디언트)로 정제하였다.

[0324]

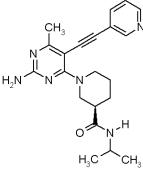
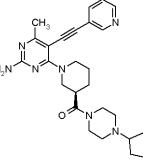
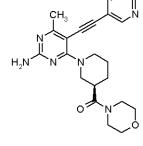
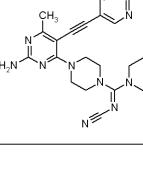
수득량: 1.4 mg (5%).

[0325]

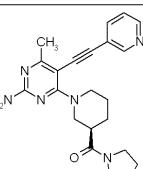
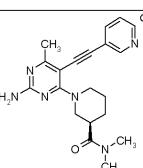
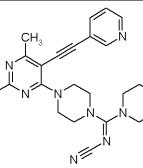
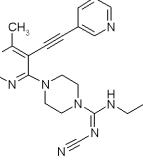
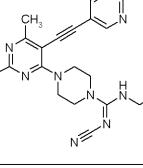
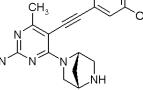
실시예 141 내지 212

[0326]

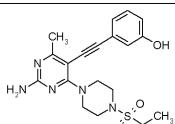
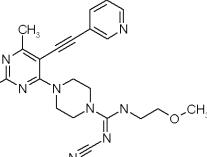
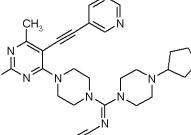
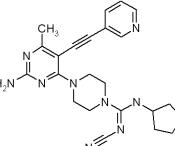
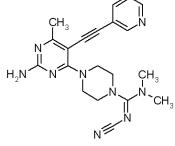
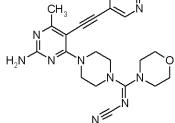
실시예 141 내지 212를 위에서 요약한 바와 같이 일반예 GP2(소노가시라 반응) 및 GP6(친핵성 변위)에 따라 합성하였다. 합성에 필요한 적절한 할로겐화물은 실시예의 표에서 추정될 수 있다.

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
141	A-32		379	1.63
142	A-32		474	1.84
143	A-32		407	1.56
144	A-32		445	1.42

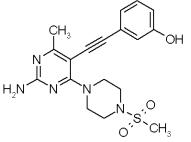
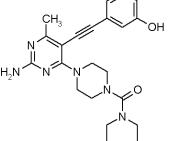
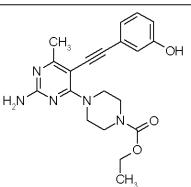
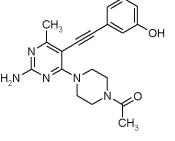
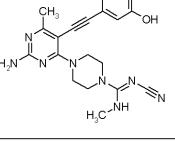
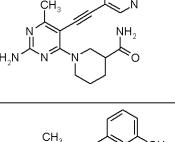
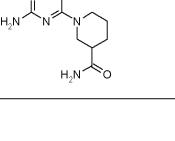
[0327]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
145	A-32		391	1.67
146	A-32		365	1.57
147	A-32		445	1.53
148	A-32		474	1.44
149	A-32		419	1.37
150	A-34		322	1.2-1.4

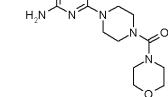
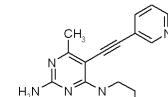
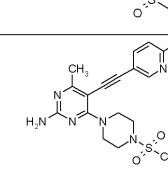
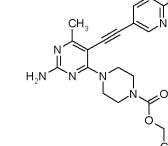
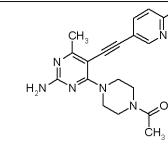
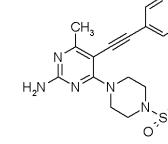
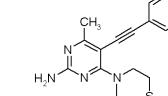
[0328]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
151	A-34		402	1.63
152	A-32		420	1.54
153	A-32		499	1.80
154	A-32		402	1.57
155	A-32		390	1.54
156	A-32		432	1.53

[0329]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
157	A-34		388	1.53
158	A-34		423	
159	A-34		382	1.74
160	A-34		352	1.42
161	A-34		391	1.45
162	A-33		352	1.33
163	A-34		352	1.38

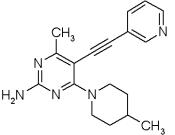
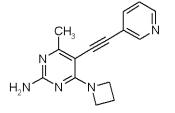
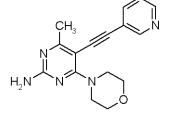
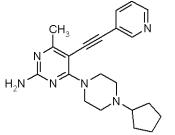
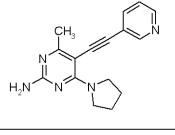
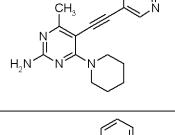
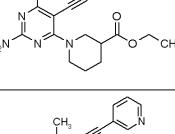
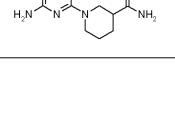
[0330]

번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
164	A-33		423	1.47
165	A-33		402	1.54
166	A-33		388	1.49
167	A-33		382	1.65
168	A-33		352	1.41
169	A-32		373	1.56
170	A-32		344	1.69

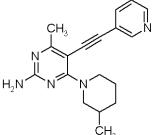
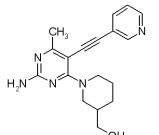
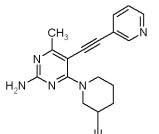
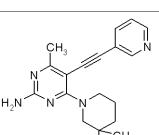
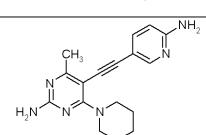
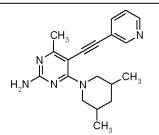
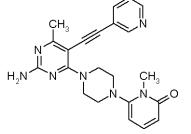
[0331]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
171	A-32		396	2.24
172	A-32		372	1.61
173	A-32		372	1.63
174	A-32		335	1.42
175	A-32		319	2.34
176	A-32		312	2.45
177	A-32		310	2.13

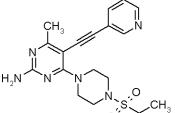
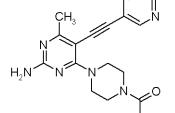
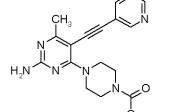
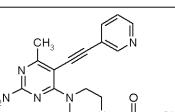
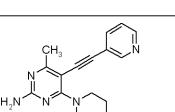
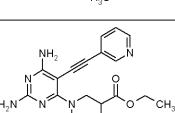
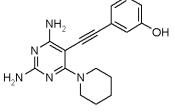
[0332]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	$t_{Ret} [\text{분}]$
178	A-32		308	2.69
179	A-32		266	2.25
180	A-32		296	2.21
181	A-32		363	2.02
182	A-32		280	1.91
183	A-32		294	1.86
184	A-32		366	1.88
185	A-32		337	1.39

[0333]

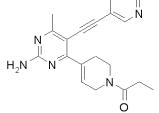
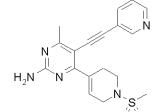
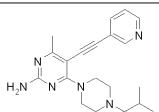
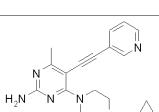
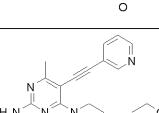
번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	$t_{Ret} [\text{분}]$
186	A-32		308	1.98
187	A-32		324	1.57
188	A-32		319	1.64
189	A-32		322	2.04
190	A-33		309	1.72
191	A-32		322	2.06/2.09
192	A-32		402	1.63

[0334]

번호	추출물	화학식	$[M+H]^+$	t_{Ret} [분]
193	A-32		387	1.66
194	A-32		337	1.47
195	A-32		367	1.76
196	A-32		402	1.64
197	A-32		376	1.49
198	B-2		367	1.74
199	B-4		310	1.81

[0335]

[0336]

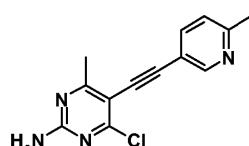
번호	추출물	화학식	[M+H] ⁺	t _{Ret} [분]
208	A-32		348	
209	A-32		370	
210	A-32		365	
211	A-32		363	
212	A-32		407	

[0337]

중간체 C

[0338]

C-46) 4-클로로-6-메틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-2-일아민



[0340]

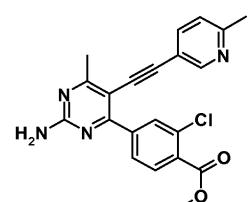
표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 1.0 g (3.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-요오도-피리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 570 mg (3.7 mmol)의 5-에티닐-2-메틸-피리딘, 71 mg (0.37 mmol)의 CuI, 260 mg (0.37 mmol)의 bis-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 40 mL DMF 중의 5.1 mL (27 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 이 반응 혼합물을 55°C에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 생성물을 실리카겔 크로마토 그래피로 DCM/MeOH 그레이디언트를 사용하여 정제하였다(100:0 → 85:15, 30 분).

[0342]

수득량: 270 mg (28 %).

[0343]

C-47) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르

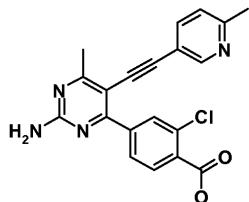


[0344]

표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 200 mg (0.77 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 249 mg (1.16 mmol)의 3-클로로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 24 mg (0.16 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 및 3 mL 디옥신/H₂O (3:1 v/v) 중의 205 mg (1.47 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고 여과하여 추가 정제없이 사용하였다.

[0346] 수득량: 235 mg (77 %).

[0347] C-48) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산



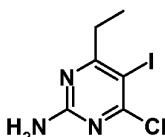
[0348]

[0349] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 235 mg (0.6 mmol)의 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산을 출발 물질로 하고, THF 중의 0.9 mL (0.9 mmol) 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다.

[0350]

수득량: 130 mg (57 %).

[0351] C-49) 4-클로로-6-에틸-5-요오도-피리미딘-2-일아민



[0352]

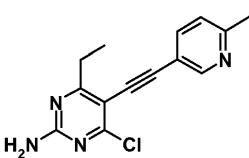
[0353] 표제 화합물을 일반예 GP1에 따라 2.5 g (16 mmol)의 4-클로로-6-에틸-피리미딘-2-일아민과 3.7 g (16 mmol)의 NIS를 출발 물질로 하여 합성하였다.

[0354]

수득량(반응 혼합물의 침전 후): 3.83 g (85 %).

[0355]

C-50) 4-클로로-6-에틸-5-(6-메틸-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-2-일아민



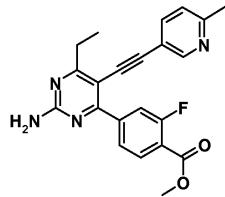
[0356]

[0357] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 300 mg (1.1 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-요오도-피리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 160 mg (1.1 mmol)의 5-에티닐-2-메틸-피리딘 하이드로클로라이드, 20 mg (0.11 mmol)의 CuI, 74 mg (0.11 mmol)의 bis-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 11 mL DMF 중의 1.5 mL (10.6 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 생성물을 PR-HPLC로 정제하였다.

[0358]

수득량: 130 mg (45 %).

[0359] C-51) 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르



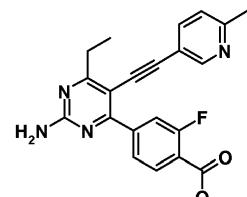
[0360]

[0361] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 130 mg (0.48 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 142 mg (0.7 mmol)의 3-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 14 mg (0.01 mmol)의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2.25 mL DME/ H_2O (10:1 v/v) 중의 133 mg (1.0 mmol)의 K_2CO_3 를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고 여과하고 추가 정제없이 사용하였다.

[0362]

수득량: 125 mg (67%).

[0363] C-52) 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산



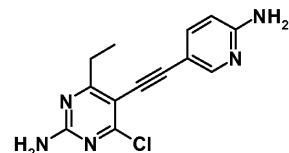
[0364]

[0365] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 130 mg (0.47 mmol)의 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 3 mL THF 중의 470 μL (0.47 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시키고 여과하여 단리하였다.

[0366]

수득량: 77 mg (62%).

[0367] C-53) 5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-4-클로로-6-에틸-파리미딘-2-일아민



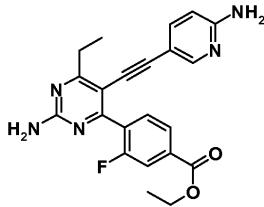
[0368]

[0369] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 3.0 g (10.6 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-요오도-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.37 mg (12 mmol)의 5-에티닐-2-아미노-파리딘, 200 mg (1.1 mmol)의 CuI, 740 mg (1.1 mmol)의 bis-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 60 mL DMF 중의 15 mL (106 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 교반하였다. 소량의 물을 반응 혼합물에 첨가하여 침전물을 여과하고, DMF, H_2O 및 디에틸에테르로 연속하여 세척하였다. 조생성물을 DMF에서 재결정하였다(수득량: 1.65 g). 추가 생성물을 RP-HPLC에 의해 모액으로부터 단리하였다(수득량: 325 mg).

[0370]

전체 수득량: 1.97 g (68%).

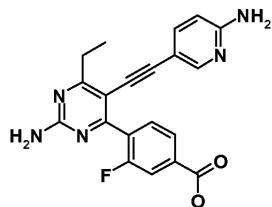
[0371] C-54) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조산 에틸 에스테르



[0372]

[0373] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 300 mg (1.1 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 349 mg (1.6 mmol)의 2-플루오로-4-에톡시카르보닐페닐 보론산, 34 mg (0.22 mmol)의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 5 mL DME/ H_2O (5:2 v/v) 중의 291 mg (2.1 mmol)의 K_2CO_3 를 사용하여 합성하였다. 마이크로웨이브 조사 하에 130 °C에서 60 분 동안 2번 교반한 후, 출발 물질의 전환율은 약 75%였으며, 목적 화합물과 사포닌화된 에스테르의 약 1 : 1 혼합물이 형성되었다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고 여과하여 물과 디에틸에테르로 세척하였다. 수득량: 155 mg (35 %). 모액은 에스테르의 비누화에서 얻어진 산과 함께 단리될 수 있는 상응하는 카르복실산을 함유하였다.

[0374] C-55) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조산



[0375]

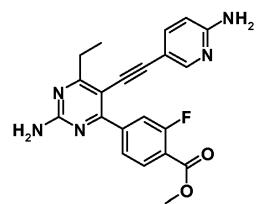
[0376] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 200 mg (0.54 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 4 mL THF 중의 0.81 mL (0.81 mmol) 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 반응을 완료한 후, 반응 혼합물을 이전의 스즈키 커플링 모액과 합하였다. pH를 4-5로 조절(1 N HCl 사용)하고, 반응 혼합물에서 생성물을 침전시켜 여과에 의해 단리하였다.

[0377]

수득량: 240 mg (2 단계에서 총 58 %).

[0378]

C-56) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르



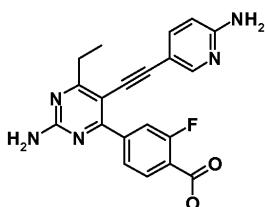
[0379]

[0380] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 500 mg (1.8 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 542 mg (2.7 mmol)의 3-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 56 mg (0.37 mmol)의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 10 mL DME/ H_2O (9:1 v/v) 중의 611 mg (4.4 mmol)의 K_2CO_3 를 사용하여 합성하였다. 마이크로웨이브 조사 하에 130°C에서 60 분 동안 2번 교반한 후, 출발 물질의 전환율은 약 75%였으며, 목적 화합물과 사포닌화된 에스테르의 약 1 : 4 혼합물이 형성되었다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고 여과하여 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0381]

수득량: 537 mg (75 %).

[0382] C-57) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산



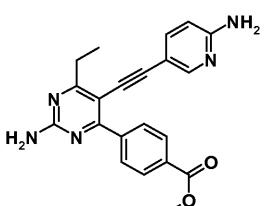
[0383]

[0384] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 630 mg (1.6 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 10 mL THF 중의 1.6 mL (1.6 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 여과에 의해 침전물을 수집하고 THF로 세척하였다.

[0385]

수득량: 580 mg (96 %).

[0386] C-58) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르



[0387]

[0388] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 300 mg (1.1 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 296 mg (1.6 mmol)의 4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 34 mg (0.22 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 5 mL DME/H₂O (5:2 v/v) 중의 290 mg (2.1 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시켜서 여과하고, 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0389]

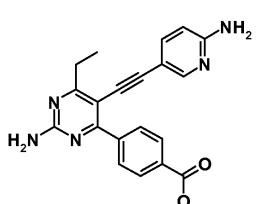
수득량: 120 mg (29 %).

[0390]

모액은 에스테르의 비누화에서 얻어진 산과 함께 단리될 수 있는 상응하는 카르복실산을 함유한다.

[0391]

C-59) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-벤조산



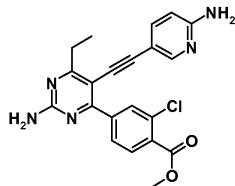
[0392]

[0393] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 120 mg (0.32 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 3 mL THF 중의 0.48 mL (0.48 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 반응 혼합물을 이전의 스즈키 커플링의 모액(추가량의 생성물 함유)과 합하고, pH를 4 내지 5로 조절(1N HCl 사용)하여 생성물을 침전한 후 여과하여 단리하였다. 생성물을 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0394]

수득량: 400 mg (2 단계에서 총 >100 %).

[0395] C-60) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르



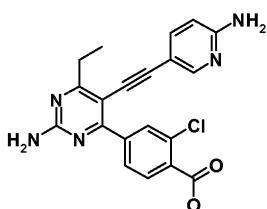
[0396]

[0397] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 700 mg (2.6 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 822 mg (3.8 mmol)의 3-클로로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 80 mg (0.37 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 9 mL DME/H₂O (7:2 v/v) 중의 678 mg (4.8 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시키고 여과하여 물, 디에틸에테르 이소프로판올로 세척한 다음, 다시 디에틸에테르로 세척하였다.

[0398]

수득량: 951 mg (91 %).

[0399] C-61) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산



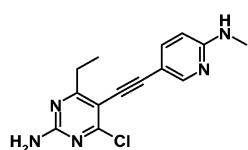
[0400]

[0401] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 951 mg (2.3 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-에틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 16 mL THF 중의 3.5 mL (3.5 mmol) 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시키고 여과하여 단리하였다. 생성물을 THF와 디에틸에테르로 세척하였다.

[0402]

수득량: 345 mg (38 %).

[0403] C-62) 4-클로로-6-에틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민



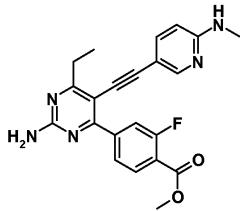
[0404]

[0405] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 3.0 g (10.6 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-요오도-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.5 g (11.6 mmol)의 5-에티닐-2-아미노메틸-파리딘, 201 mg (1.1 mmol)의 CuI, 743 mg (1.1 mmol)의 bis-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 25 mL DMF 중의 15 mL (106 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 3일 동안 교반하였다. 감압 하에서 반응 혼합물을 농축하고, 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 단리하였다.

[0406]

수득량: 1.54 g (51 %).

[0407] C-63) 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르



[0408]

[0409] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 330 mg (1.2 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-(6-아미노메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 344 mg (1.7 mmol)의 3-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 36 mg (0.23 mmol)의 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 7 mL DME/ H_2O (5:2 v/v) 중의 307 mg (2.2 mmol) K_2CO_3 를 사용하여 합성하였다. 마이크로웨이브 조사 하에 130°C에서 60분 동안 교반하여 목적 화합물과 사포닌화 에스테르의 약 1 : 1 혼합물을 형성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시켜서 여과하고 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0410]

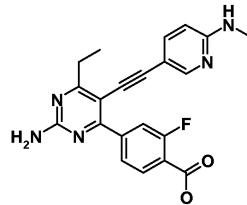
수득량: 238 mg (51%).

[0411]

모액은 에스테르의 비누화에서 얻어진 산과 함께 단리될 수 있는 상응하는 카르복실산을 함유한다.

[0412]

C-64) 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산



[0413]

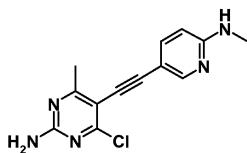
[0414] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 238 mg (0.59 mmol)의 4-[2-아미노-6-에틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 3 mL THF 중의 0.88 mL (0.88 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 반응을 종료하기 위하여 반응 혼합물을 이전의 스즈키 커플링의 모액 (추가량의 생성물 함유)과 합하고, pH를 4 내지 5로 조절(1N HCl 사용)하여 생성물을 침전한 후 여과하여 단리하였다. 생성물을 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0415]

수득량: 517 mg (2 단계에서 총 114%).

[0416]

C-65) 4-클로로-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민



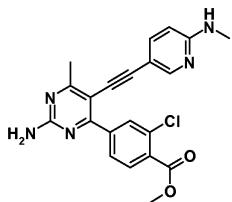
[0417]

[0418] 표제 화합물을 일반예 GP2에 따라 3.0 (10.6 mmol)의 4-클로로-6-에틸-5-요오도-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.5 g (11.6 mmol)의 5-에티닐-2-아미노메틸-파리딘, 201 mg (1.1 mmol)의 CuI, 743 mg (1.1 mmol)의 bis-(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 25 mL DMF 중의 15 mL (106 mmol) 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 단리하였다.

[0419]

수득량: 1.54 g (51%).

[0420] C-66) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르



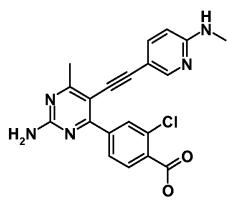
[0421]

[0422] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 500 mg (1.8 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 587 mg (2.7 mmol)의 3-클로로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 56 mg (0.23 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 6 mL DME/H₂O (5:1 v/v) 중의 510 mg (3.7 mmol) K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에서 생성물을 침전시키고 여과하여 물로 세척하였다.

[0423]

수득량: 740 mg (99 %).

[0424] C-67) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산



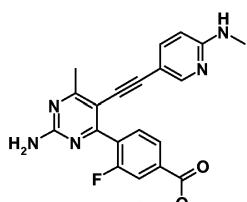
[0425]

[0426] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 700 mg (1.7 mmol)의 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 10 mL THF 중의 2.6 mL (2.6 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시키고 여과하여 단리하였다. 얻어진 생성물을 물로 세척하고 추가의 정제없이 사용하였다.

[0427]

수득량: 370 mg (55 %).

[0428] C-68) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조산 에틸 에스테르



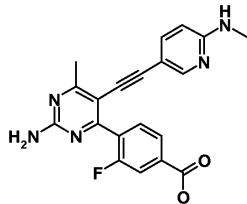
[0429]

[0430] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 500 mg (1.8 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노메틸-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 581 mg (2.7 mmol)의 2-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 56 mg (0.37 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 6 mL DME/H₂O (5:1 v/v) 중의 510 mg (3.7 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 마이크로웨이브 조사 하에 120°C에서 30분 동안 2회 교반한 후, 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시켜서, 여과하고, DMF, MeOH, 물 및 디에틸에테르로 세척하였다.

[0431]

수득량: 637 mg (86 %).

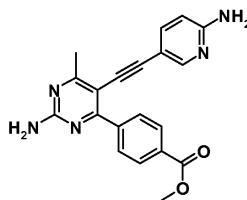
[0432] C-69) 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-3-플루오로-벤조산



[0433] [0434] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 640 mg (1.6 mmol)의 4-[2-아미노-6-메틸-5-(6-메틸아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 에틸 에테르를 출발 물질로 하고, 10 mL THF 중의 2.4 mL (2.4 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시키고 여과에 의해 단리하였다. 얻어진 생성물을 물로 세척하였다.

[0435] 수득량: 620 mg (104 %, 이전 스즈키 커플링의 출발 물질 일부 함유).

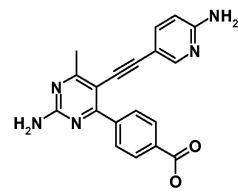
[0436] C-70) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르



[0437] [0438] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0g (7.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 2.1 g (11.6 mmol)의 4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 240 mg (1.5 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 20 mL DME/H₂O (4:1 v/v) 중의 2.2 g (15.4 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고, 여과한 후, 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0439] 수득량: 2.3 g (98 %).

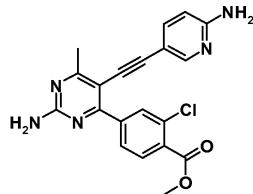
[0440] C-71) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-벤조산



[0441] [0442] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 2.3 g (6.4 mmol) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 20 mL THF 중의 9.6 mL (9.6 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시켜서 여과에 의해 단리하여 물로 세척하였다.

[0443] 수득량: 2.2 g (99 %).

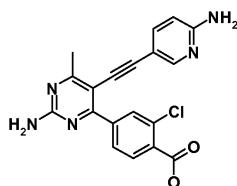
[0444] C-72) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로 벤조산 메틸 에스테르



[0445] [0446] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 1.0 mg (3.9 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.2 g (5.8 mmol)의 2-클로로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 120 mg (0.77 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 12 mL DME/H₂O (5:1 v/v) 중의 1.0 g (7.3 mmol) K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고, 여과한 후, 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0447] 수득량: 1.24 g (82 %).

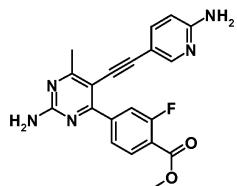
[0448] C-73) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로 벤조산



[0449] [0450] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 1.24 g (3.1 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 22 mL THF 중의 4.7 mL (4.7 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시키고 여과하여 단리하였다. 얻어진 생성물을 THF와 디에틸에테르로 세척하였다.

[0451] 수득량: 1.13 g (95 %).

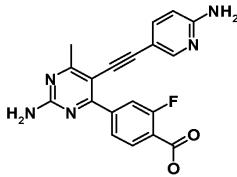
[0452] C-74) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로 벤조산 메틸 에스테르



[0453] [0454] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 2.0 g (7.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 2.3 g (11.6 mmol)의 2-플루오로-4-메톡시카르보닐페닐 보론산, 240 mg (1.5 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 24 mL DME/H₂O (5:1 v/v) 중의 2.6 g (18.5 mmol) K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고, 여과한 후, 물과 디에틸에테르로 세척하였다.

[0455] 수득량: 2.9 g (100 %).

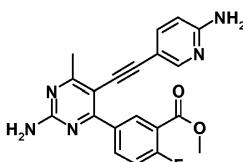
[0456] C-75) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로 벤조산



[0457] [0458] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 3.0 (8.0 mmol) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 30 mL THF 중의 12 mL (12 mmol)의 1 N NaOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시켜서 여과에 의해 단리하였다. 생성물을 물로 세척하였다.

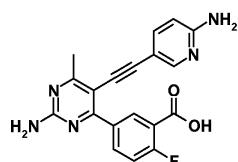
[0459] 수득량: 2.2 g (76%).

[0460] C-76) 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르



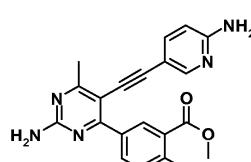
[0461] [0462] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 1.5 g (5.8 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.7 g (8.7 mmol)의 (4-플루오로-3-메톡시카르보닐)페닐 보론산, 67 mg (0.58 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 18 mL DME/H₂O/에탄올 (10:5:1 v/v/v) 중의 2.6 g (18.5 mmol) K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고, 여과한 후, 물과 디에틸에테르로 세척하였다. 1.95 g (5.2 mmol)의 목적 화합물을 수득하여 추가의 정제없이 사용하였다.

[0463] C-77) 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산



[0464] [0465] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 1.95 (5.1 mmol)의 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-플루오로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 40 mL THF와 10 mL 물 중의 500 mg (11.9 mmol)의 LiOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시키고 여과에 의해 단리하였다. 생성물을 MeOH로 세척하여 목적 화합물 1.76 g (4.48 mmol)을 얻었다.

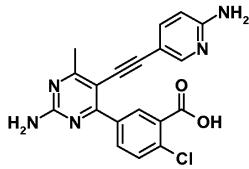
[0466] C-78) 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르



[0467] [0468] 표제 화합물을 일반예 GP4에 따라 1.5 g (5.8 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민을 출발 물질로 하고, 1.36 g (6.35 mmol)의 (4-클로로-3-메톡시카르보닐)페닐 보론산, 202 mg (0.29 mmol)의 Pd(PPh₃)₄, 16 mL DME/H₂O (5:1 v/v) 중의 2.6 g (18.5 mmol)의 K₂CO₃를 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물로부터 생성물을 침전시키고, 여과한 후, 물과 디에틸에테르로 세척하여 목적 화합물 1.76 g (4.4

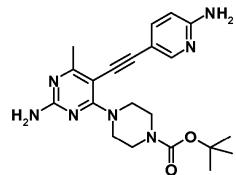
mmol)을 수득하고, 추가의 정제없이 사용하였다.

[0469] C-79) 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산



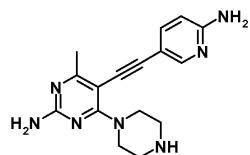
[0470] 표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 2.28 g (5.78 mmol)의 5-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-2-클로로-벤조산 메틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 20 mL THF와 1 mL 물 중의 347 mg (14.4 mmol)의 LiOH를 사용하여 합성하였다. 생성물을 침전시키고, 여과하여 단리하였다. 생성물을 물/아세토니트릴 (1:1 v/v)로 세척하여 목적 화합물 1.30 g (3.44 mmol)을 수득하고 추가의 정제없이 사용하였다.

[0472] C-84) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르



[0473] 표제 화합물을 일반예 GP7에 따라 5.0 g (19.3 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-파리미딘-2-일아민과 3.94 g (21.2 mmol)의 N-Boc-피페라진을 출발 물질로 하고, 30 mL NMP 중의 2.94 mL (21.2 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에 500 mL의 물을 첨가하고 30분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 고체 물질을 여과하고, 물로 세척(50 mL로 3회)하여 충분한 순도를 가지는 목적 화합물 7.25 g (17.7 mmol)을 수득하였다.

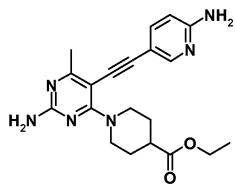
[0475] C-85) 5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-4-메틸-6-피페라진-1-일-파리미딘-2-일아민



[0476]

[0477] 7.1 g (17.3 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 DCM (400 mL)에 용해하고 40 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 진한 Na₂CO₃ 수용액을 사용하여 중성으로 조절하고, 감압 하에서 DCM을 증발시켰다. 잔류물을 물로 세척하여 아세토니트릴에 용해하고 동결건조하여 목적 화합물 4.0 g (13.0 mmol)을 수득하였으며, 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0478] C-86) 1-[2-아미노-5-(6-아미노-파리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-파리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르



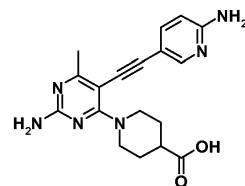
[0479]

[0480]

표제 화합물을 일반예 GP7에 따라 2.0 g (7.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-페리미딘-2-일아민과 1.33 g (8.47 mmol)의 퍼페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 12 mL NMP 중의 1.18 mL (8.5 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 반응 혼합물에 50 mL의 물을 첨가하고 30분 동안 교반하여 반응을 종료하였다. 고체 물질을 여과하고, 물로 세척(50 mL로 3회)하여 충분한 순도를 가지는 목적 화합물 1.58 g (4.15 mmol)을 수득하였다.

[0481]

C-87) 1-[2-아미노-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-메틸-페리미딘-4-일]-페페리딘-4-카르복실산



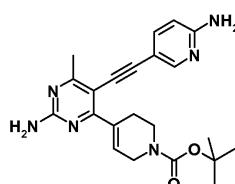
[0482]

[0483]

표제 화합물을 일반예 GP8에 따라 1.0 g (2.63 mmol)의 1-[2-아미노-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-메틸-페리미딘-4-일]-페페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 및 80 mL THF와 20 mL 물 중의 126 mg (5.26 mmol)의 LiOH로 부터 출발하여 합성였다. 목적 화합물 772 mg (2.19 mmol)을 얻었다

[0484]

C-88) 4-[2-아미노-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-메틸-페리미딘-4-일]-3,6-디히드로-2H-페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르



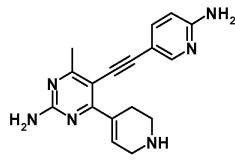
[0485]

[0486]

500 mg (1.9 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-페리미딘-2-일아민, 1.2 g (3.9 mmol)의 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르, 135 mg (1.9 mmol)의 Pd(PPh₃)₂Cl₂, 40 mL의 1 M Na₂CO₃ 수용액 및 100 mL의 툴루엔/에탄올 (4:1 v/v) 중의 244 mg의 LiCl (5.78 mmol)의 혼합물을 2일 동안 환류하였다. 냉각한 후, 용매를 증발시키고 물을 첨가한 후, 수성 혼탁액을 에틸아세테이트로 4회(각 200 mL씩) 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 635 mg (1.56 mmol)을 수득하고, 다음 단계에서 정제없이 사용하였다.

[0487]

C-89) 5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-4-메틸-6-(1,2,3,6-테트라히드로-페리딘-4-일)-페리미딘-2-일아민



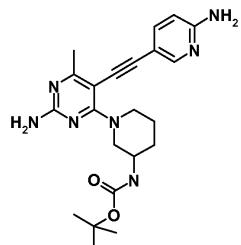
[0488]

[0489]

630 mg (1.5 mmol)의 4-[2-아미노-5-(6-아미노-페리딘-3-일에티닐)-6-메틸-페리미딘-4-일]-3,6-디히드로-2H-페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르를 DCM (40 mL)에 용해하고, 2 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3

시간 동안 교반하고, 진한 Na_2CO_3 수용액을 pH 7이 될 때까지 첨가한 후, 감압 하에서 DCM을 증발시켰다. 잔류물을 물로 세척하고, 아세토니트릴에 용해한 다음, 동결건조하여 목적 화합물 253 mg (0.83 mmol)을 수득하여 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

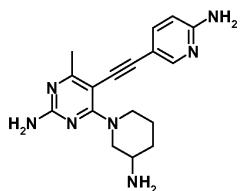
[0490] C-90) {1-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-페페리딘-3-일}-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르



[0491]

표제 화합물을 일반예 GP7에 따라 2.0 g (7.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-2-일아민과 2.0 g (10.0 mmol)의 피페리딘-3-일-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 5 mL NMP와 5 mL DMSO 중의 1.29 mL (9.2 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 200 mL의 에틸아세테이트와 100 mL의 절반 농축된 Na_2CO_3 수용액을 첨가하고 층을 분리하였다. 수층을 에틸아세테이트로 2회(각 100 mL씩) 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0493] C-91) 4-(3-아미노-페페리딘-1-일)-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-2-일아민

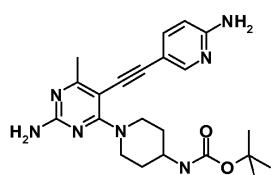


[0494]

3.3 g (7.8 mmol)의 {1-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-페페리딘-3-일}-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르를 DCM (50 mL)에 용해하고, 26 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 진한 Na_2CO_3 수용액을 사용하여 중성으로 조절하고, 감압 하에서 DCM을 증발시켰다. 잔류물을 물로 세척하고, 아세토니트릴에 용해한 다음, 동결건조하였다. 조생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0496]

C-92) {1-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-피리미딘-4-일]-페페리딘-4-일}-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르

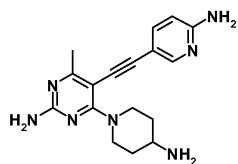


[0497]

표제 화합물을 일반예 GP7에 따라 2.0 g (7.7 mmol)의 4-클로로-6-메틸-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-피리미딘-2-일아민과 1.7 g (8.47 mmol)의 피페리딘-4-일-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르를 출발 물질로 하고, 3 mL NMP와 12 mL DMSO 중의 1.07 mL (7.7 mmol)의 트리에틸아민을 사용하여 합성하였다. 200 mL의 에틸아세테이트와 100 mL의 절반 농축된 Na_2CO_3 수용액을 첨가하고 층을 분리하였다. 수층을 에틸아세테이트로 2회(각 100 mL씩) 추출하였다. 모아진 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 조생성물을 추

가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0499] C-93) 4-(4-아미노-피페리딘-1-일)-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-2-일아민



[0500]

[0501] 3.2 g (7.6 mmol)의 {1-[2-아미노-5-(6-아미노-피리딘-3-일에티닐)-6-메틸-파리미딘-4-일]-파페리딘-4-일}-카르밤산 *tert*-부틸 에스테르를 DCM (50 mL)에 용해하고, 26 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 진한 Na₂CO₃ 수용액을 사용하여 중성으로 조절하고, 감압 하에서 DCM을 증발시켰다. 잔류물을 물로 세척하고, 아세토니트릴에 용해한 다음, 동결건조하였다. 조생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0502]

실시예 213 내지 418

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
213		A-39	421.5	422	1.58
214			406.9	407	1.19
215			462.9	463	1.45
216			340.4	341	1.39

[0503]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
217		C-67	477	477/479	1.50
218		A-39	447.4	448	1.47
219			352.4	353	1.49
220		C-69	459.5	460	1.33
221		C-69	485.6	486	1.67
222		C-69	446.5	447	1.37

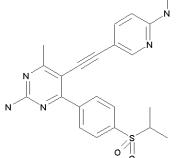
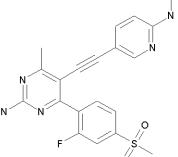
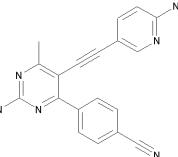
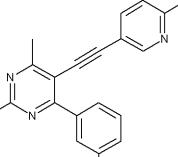
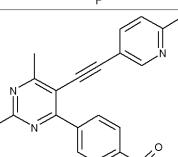
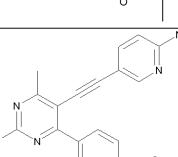
[0504]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
223		C-69	404.4	405	1.34
224		C-69	430.5	431	1.60
225		A-39	407.5	408	1.43
226		A-39	407.5	408	1.47
227		A-39	404.5	M-H=403	
228		C-67	504	504/506	1.48

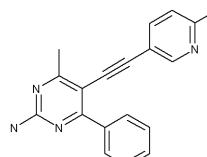
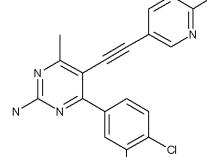
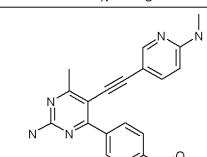
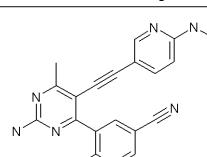
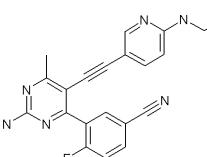
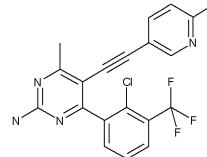
[0505]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
229		C-67	446.9	447/449	1.56
230		C-67	420.9	421	1.49
231		C-67	530.1	530/532	1.75
232		C-65	333.4	334	1.61
233		C-65	340.4	341	1.55
234		C-65	406.9	407	1.40

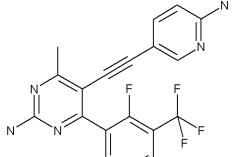
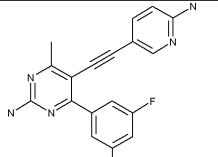
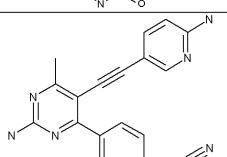
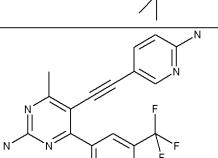
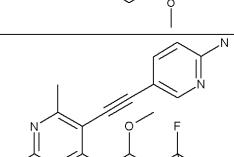
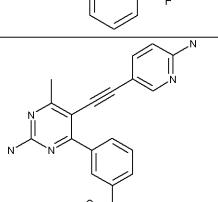
[0506]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
235		C-65	421.5	422	1.55
236		C-65	411.5	412	
237		A-33	326.4	327	1.40
238		A-33	319.3	320	1.26
239		A-33	407.5	408	1.42
240		A-33	393.5	394	1.34

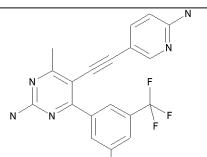
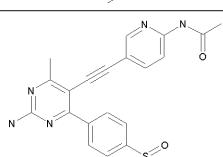
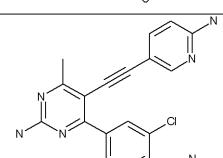
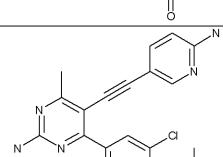
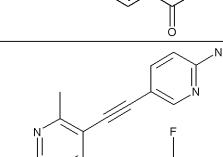
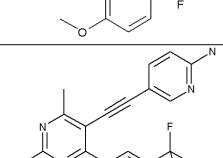
[0507]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
241		A-33	301.4	302	1.39
242		A-33	392.8	393	1.27
243		A-30	393.5	394	1.50
244		A-30	358.4	359	1.52
245			372.4	373	1.64
246		A-33	403.8	404	1.59

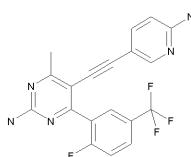
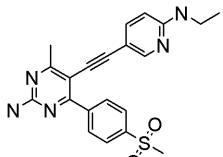
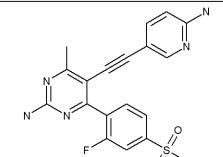
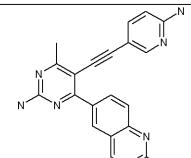
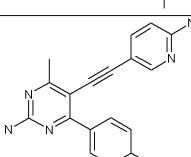
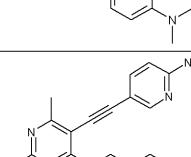
[0508]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
247		A-33	387.3	388	1.56
248		A-33	376.4	377	1.28
249		A-33	368.4	369	1.51
250		A-33	399.4	400	1.64
251		A-33	399.4	400	1.63
252		A-33	379.4	380	1.26

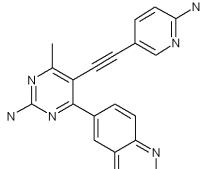
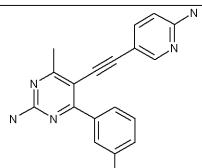
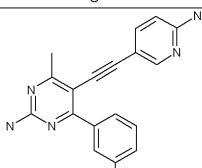
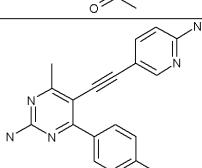
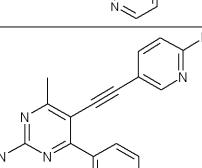
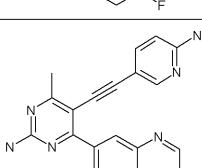
[0509]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
253		A-33	399.4	400	1.68
254		A-39	421.5	422	
255		A-33	378.8	379	
256		A-33	392.8	393	
257		A-33	399.4	400	1.54
258		A-33	437.3	438	1.65

[0510]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
259		A-33	387.3	388	1.60
260		A-39	407.5	408	1.53
261		A-33	397.4	398	1.29
262		A-33	381.4	382	1.42
263		A-33	395.5	396	1.62
264		A-33	382.4	383	1.65

[0511]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
265		A-33	366.4	367	1.48
266		A-33	343.4	344	1.29
267		A-33	343.4	344	
268		A-33	353.4	354	1.21
269		A-33	319.3	320	
270		A-33	352.4	353	1.28

[0512]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
271		A-33	380.4		
272		A-33	390.4	391	1.23
273		A-33	359.4	360	1.01
274		A-33	394.5	395	
275		A-33	385.4	386	
276		A-33	345.4	346	

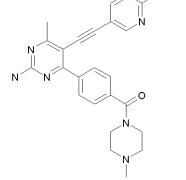
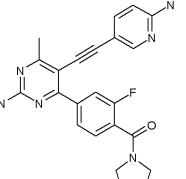
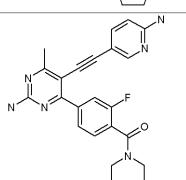
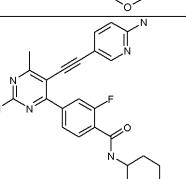
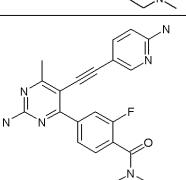
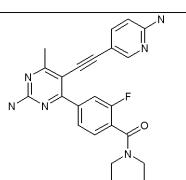
[0513]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
278		A-33	358.4	359	
279		A-33	352.4	353	1.25
280		A-33	362.4	363	1.08
281		C-71	414.5	415	1.39
282		A-33	358.4	359	
283		C-73	462	462/464	1.44

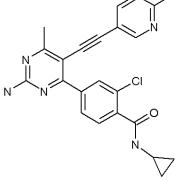
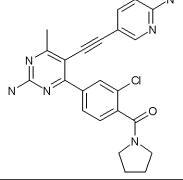
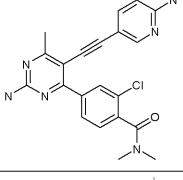
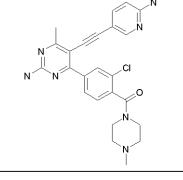
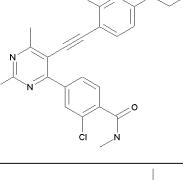
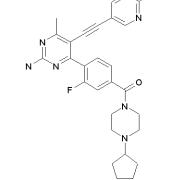
[0514]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
284		C-73	448.9	449	1.42
285		C-73	462.9	463/465	1.47
286		C-73	516	516/518	1.76
287		C-73	448.9	449	1.40
288		C-71	441.5	442	1.36
289		C-71	455.6	456	1.40

[0515]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
290		C-71	427.5	428	1.35
291		C-75	416.5	417	1.49
292		C-75	432.5	433	1.38
293		C-75	459.5	460	1.45
294		C-75	390.4	391	1.40
295		C-75	445.5	446	1.40

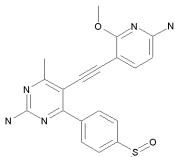
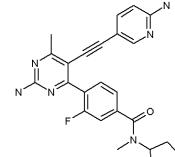
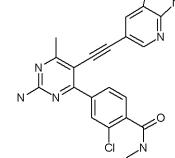
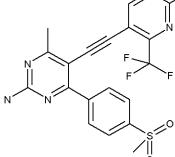
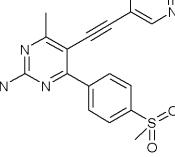
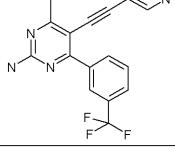
[0516]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
296		C-73	418.9	419	
297		C-73	432.9	433/435	1.55
298		C-73	406.9	407/409	1.45
299		C-67	476	476	1.58
300			434.9	435/437	1.71
301		C-69	513.6	514	1.79

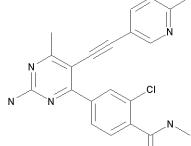
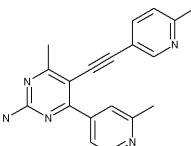
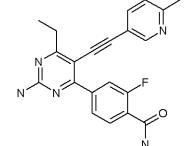
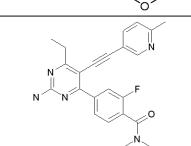
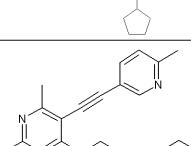
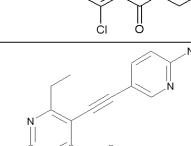
[0517]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
302		C-71	481.6	482	1.65
303		A-39	427.9	428/430	1.86
304		C-75	418.5	419	1.58
305		C-71	453.5	454	1.54
306		C-71	400.5	401	1.52
307		C-75	473.6	474	1.46

[0518]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
308		A-39	423.5	424	1.92
309		C-69	460.1	461	
310			418.9	419	1.53
311		A-39	447.4	M-H=446 (571)	1.61
312		A-30	378.5	379	1.72
313		A-27	368.4	369	2.13

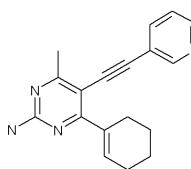
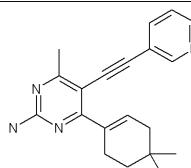
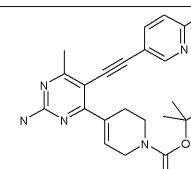
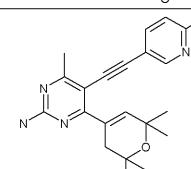
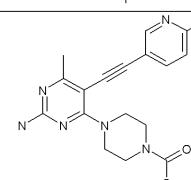
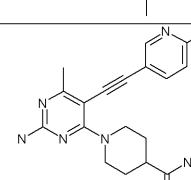
[0519]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
314		C-46	391.9	392/394	1.51
315		C-46	315.4	316	1.46
316		C-52	445.5	446	1.65
317		C-52	512.6	513	1.95
318		C-48	447.9	448/450	1.57
319		C-53	365.4	366	

[0520]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
320		C-53	401.5	402	1.33
321		C-53	415.5	416	
322		C-53	347.4	348	1.39
323		C-53	324.4	325	1.32
324		A-33	390.4	391	1.23
325		A-33	362.4	363	1.08

[0521]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
326		A-33	305.4	306	1.58
327		A-33	333.4	334	1.78
328			406.5	407	1.69
329		A-33	363.5	364	1.61
330			409.5	410	1.70
331		A-33	351.4	352	

[0522]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
332		A-33	392.4	393	
333		A-33	380.4	381	
334			352.4	353	0.62
335		C-87	419.5	420	
336		C-87	421.5	422	
337		C-87	434.6	435	

[0523]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
338		C-85	380.5	381	
339		C-85	392.5	393	0.15
340		C-85	420.5	421	1.28
341		C-85	434.6	435	1.43
342		C-87	365.4	366	1.18
343		C-87	379.5	380	

[0524]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
344		C-87	379.5	380	1.26
345		C-87	393.5	394	1.35
346		C-87	405.5	406	
347		C-87	409.5	410	
348		C-87	419.5	420	
349		C-87	405.5	406	1.41

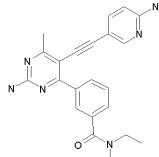
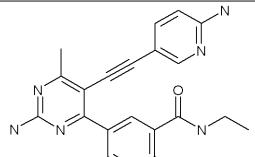
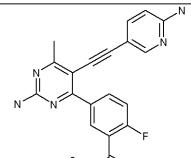
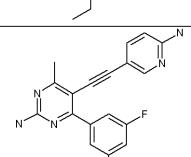
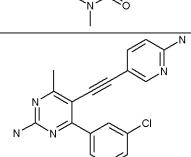
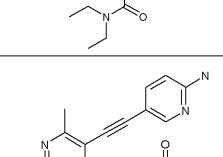
[0525]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
350		C-87	433.6	434	1.58
351		C-87	435.5	436	1.26
352		C-85	410.5	411	1.23
353		C-85	423.5	424	1.28
354		C-85	437.5	438	1.35
355		C-89	348.4	349	

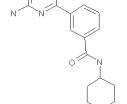
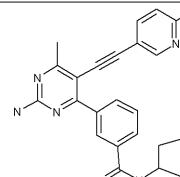
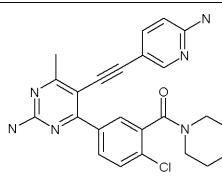
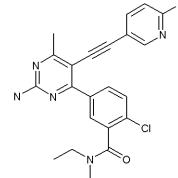
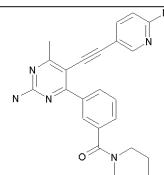
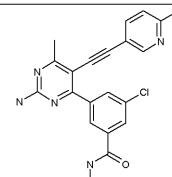
[0526]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
356		C-89	410.5	411	1.44
357		C-89	377.4	378	
358		C-89	431.5	432	
359		A-33	430.5	431	
360		A-33	406.9	407	
361		A-33	440.5	441	

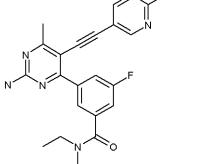
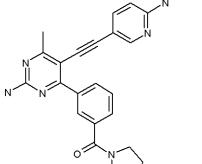
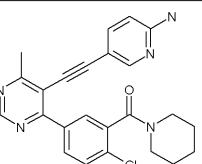
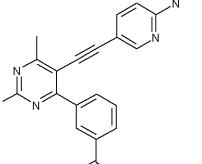
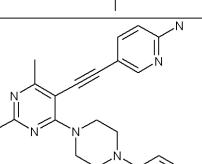
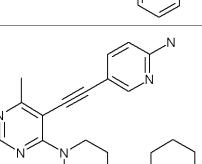
[0527]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
362		A-33	400.5	401	
363		A-33	406.9	407	
364		A-33	418.5	419	
365		A-33	390.4	391	
366		A-33	434.9	435	
367		A-33	406.9	407	

[0528]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
368		A-33	426.5	427	
369		A-33	412.5	414	
370		A-33	448.9	449	
371		A-33	434.9	435	
372		A-33	412.5	413	1.48
373		A-33	392.8	393	

[0529]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
374		A-33	418.5	419	1.53
375		A-33	398.5	399	1.37
376		A-33	446.9	447	
377		A-33	358.4	359	
378		A-33	385.5	386	1.66
379		A-33	405.5	406	1.91

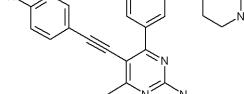
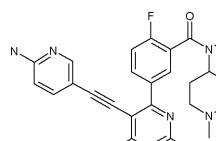
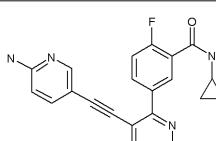
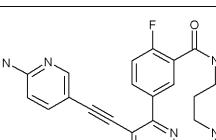
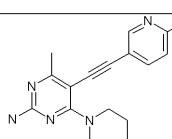
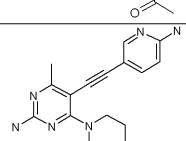
[0530]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC t _{Ret}
380		A-33	323.4	324	1.22
381		A-33	399.5	400	1.64
382		A-33	393.5	394	1.28
383		A-33	367.5	368	1.27
384		A-33	406.5	407	1.36
385		A-33	391.5	392	1.68

[0531]

번호	화학식	출발물 질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
386		A-33	380.5	381	1.30
387		A-33	365.4	366	1.25
388		A-33	419.5	420	1.57
389		A-33	413.5	414	1.42
390			437.5	438	1.71
391		C-77	434.5	435	1.38

[0532]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
392		C-77	445.5	446	1.33
393		C-77	473.6	474	1.40
394		C-77	416.5	417	1.46
395		C-77	461.5	462	1.43
396		C-93	365.4	366	1.14
397		C-93	427.5	428	1.45

[0533]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
398		C-93	379.5	380	1.22
399		C-93	441.5	442	1.45
400		C-93	433.6	434	1.54
401		C-93	393.5	394	1.31
402		C-93	405.5	406	1.36
403		C-93	435.5	436	1.23

[0534]

번호	화학식	출발물/질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{Ret}</i>
404		C-93	448.6	449	1.29
405		C-91	365.4	366	1.17
406		C-91	427.5	428	1.44
407		C-91	379.5	380	1.24
408		C-91	441.5	442	1.44
409		C-91	433.6	434	1.54

[0535]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
410		C-91	393.5	394	1.33
411		C-91	405.5	406	1.37
412		C-91	435.5	436	1.25
413		A-33	384.5	385	1.78
414		A-33	344.4	345	1.49
415		A-33	348.5	349	1.72

[0536]

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t</i> _{Ret}
416		A-33	376.4	377	1.60
417		A-33	351.5	352	1.35
418		A-33	384.5	385	

[0537]

[0538]

수소 대신에 하나 이상의 중수소를 가지는 화합물은 위에서 요약한 바와 같이 제조할 수 있다. 다음 실시예는 판매업체(예를 들면, ACD-Finder 또는 SciFinder)에서 구입한 빌딩 블록을 사용하여 GP4(스즈키 커플링) 또는 GP9 (아미드 제조)에 따라 제조되었다:

번호	화학식	출발물질	분자량	MS [M+H] ⁺	HPLC <i>t_{ret}</i>
419		C-71	430.5	431	1.24
420		C-71	422.5	423	1.22
421		A-33	306.4	307	

[0539]

분석 방법 1

[0540]

HPLC: Agilent 1100 시리즈

[0541]

MS: Agilent LC/MSD SL

[0542]

컬럼: Phenomenex, Mercury Gemini C 18, 3 μm, 2.0x20 mm,

[0543]

Part.No. 00M-4439-B0-CE

[0544]

용매 A: 5 mM NH₄HCO₃/ 20 mM NH₃

[0545]

B: 아세토니트릴 HPLC 등급

[0546]

검출방법: MS: 포지티브 및 네가티브

[0547]

질량 범위: 120 - 700 m/z

[0548]

프래그멘터: 70

[0549]

증가 EMV: 1

[0550]

역치: 150

[0551]

스텝 사이즈: 0.25

[0552]

UV: 315 nm

[0553]

대역폭: 170 nm

[0554]

대조: off

[0555]

범위: 210 - 400 nm

- [0557] 범위 단계: 2.00 nm
- [0558] 피크 폭: < 0.01 분
- [0559] 슬릿: 2 nm
- [0560] 주입: 5 μ L
- [0561] 유속: 1.00 mL/분
- [0562] 컬럼 온도: 40 °C
- [0563] 그래디언트: 0.00 분 5 % B
- [0564] 0.00 - 2.50 분 5 % \rightarrow 95 % B
- [0565] 2.50 - 2.80 분 95 % B
- [0566] 2.81 - 3.10 분 95 % \rightarrow 5 % B

[0567] 분석 방법 2

- [0568] 장비: Agilent 1100-SL: incl. ELSD / DAD / MSD
- [0569] 크로마토그래피:
- [0570] 컬럼: Phenomenex Gemini® C18, 50x2.0mm, 3 μ
- [0571] "산" 방법
- [0572] 용리제 A: 아세토니트릴 중의 0.1 % 포름산
- [0573] 용리제 B: 물 중의 0.1 % 포름산
- [0574] 선형 그래디언트 프로그램: $t_0 = 2\% A$, $t_{3.5\text{min}} = 98\% A$, $t_{6\text{min}} = 98\% A$
- [0575] 유속: 1 mL/분
- [0576] 컬럼 오븐 온도: 35 °C
- [0577] "염기" 방법
- [0578] 용리제 A: 아세토니트릴 중의 10 mM 암모니아
- [0579] 용리제 B: 10 mM 암모니아/물
- [0580] 선형 그래디언트 프로그램: $t_0 = 2\% A$, $t_{3.5\text{min}} = 98\% A$, $t_{6\text{min}} = 98\% A$
- [0581] 유속: 1 mL/분
- [0582] 컬럼 오븐 온도: 35 °C
- [0583] 증발 광산란 검출기 (ELSD):
- [0584] 장비: Polymer Laboratories PL-ELS 2100
- [0585] 네뷸라이저 기체 유속: 1.1 L/분 N₂
- [0586] 네뷸라이저 온도: 50 °C
- [0587] 증발 온도: 80 °C
- [0588] 램프: Blue LED 480 nm
- [0589] 다이오드 어레이 검출기 (DAD):
- [0590] 장비: Agilent G1316A

[0591] 샘플 파장: 220-320 nm

[0592] 대조 파장: Off

[0593] 질량분석기 (MSD):

[0594] 장비: Agilent LC/MSD-SL

[0595] 이온화: ESI (Positive & Negative)

[0596] 질량 범위: 100-800

[0597] 사용된 약어 목록

[0598] ACN 아세토니트릴 mL 밀리리터

[0599] bu 부틸 MS 질량 분석기

[0600] CDI 카르보닐 디이미다졸 N 노르말

[0601] d 일 NIS N-요오도숙신이미드

[0602] DC 박층 크로마토그래피 NMP N-메틸파롤리돈

[0603] DCM 디클로로메탄 NMR 핵자기공명 분광기

[0604] DIPEA 디이소프로필에틸 아민 NP 노멀 층

[0605] DMF N,N-디메틸포름아미드 ppm 백만분의 1

[0606] DMSO 디메틸설폐시드 Rf 잔류 인자

[0607] et 에틸 RP 역상

[0608] h 시간(시) prep 제조용

[0609] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피 RT 실온

[0610] iPr 이소프로필 tert 삼차의

[0611] LC 액체 크로마토그래피 t_{Ret} 잔류 시간

[0612] M 물 THF 테트라하이드로퓨란

[0613] me 메틸 TMS 테트라메틸실라닐

[0614] min 분

[0615] 이하의 실시예는 본 발명에 따른 화합물의 생물학적 활성을 설명하는 것으로, 하기 실시예에 의해 본 발명이 제한되지는 않는다.

[0616] PC3 종식 시험

[0617] 본 시험은 형광염료 결합에 의해 세포 DNA 함량을 측정하는 것을 포함한다. 세포 DNA 함량은 고도로 조절되기 때문에 세포수와 밀접하게 비례한다. 종식의 범위는 약물로 처리된 샘플과 처리되지 않은 대조군에 대해 세포수를 비교하여 결정하였다.

[0618] PC3(사람 전립선 암종 세포주) 세포를 마이크로적정 플레이트에 접종하고, 5% CO₂ 하의 37 °C 배양 배지에서 밤새 인큐베이션하였다. 시험 물질을 단계적으로 희석하고 세포에 첨가하여 전체 부피가 200 μL/웰이 되게 하였다. 시험 물질이 아니라 희석제가 첨가된 세포를 대조용으로 하였다. 3일 동안 인큐베이션한 후, 배지를 100 μL/웰 염료 결합 용액으로 대체하고 세포를 37°C의 암소에서 추가로 60분 동안 인큐베이션하였다. 형광을 측정하

는데 있어서, 여기(excitation)는 485 nm에서 발생시키고 방출은 530 nm에서 측정하였다.

[0619] EC₅₀값은 GraphPad Prism 프로그램을 사용하여 계산하였다.

[0620] 열거된 실시예의 대부분의 화합물들은 1 μM 미만의 EC₅₀ (Proliferation PC3)을 가진다.

[0621] PC3 세포에서 P-AKT 측정

[0622] PC3 세포 중의 P-AKT 농도는 세포에 기초한 ELISA로 검출하였다. 세포를 96-웰 플레이트에서 배양하고 연속 희석한 시험 물질로 2시간 동안 처리하였다. 시험 물질이 아니라 희석제를 첨가한 세포를 대조용으로 하였다. 그런 다음, 세포를 신속하게 고정하여 단백질 변성을 보존하였다. 각 웰을 Ser473-인산화된 AKT에 특이적인 프라이머 항체와 인큐베이션하였다. 2차 HRP-컨쥬게이트된 항체와 후속 인큐베이션하고 용액을 전개하여 450 nm에서 비색 판독하였다.

[0623] EC₅₀값은 GraphPad Prism 프로그램을 사용하여 계산하였다.

[0624] 열거된 실시예의 대부분의 화합물들은 1 μM 미만의 EC₅₀ (P-AKT PC3)을 가진다.

[0625] 본 발명의 기질은 PI3 키나제 억제제이다. 이들의 생물학적 특성 때문에 신규한 화학식(1)의 화합물과 이들의 이성질체 및 이들의 생리학적 내성 염은 과도하거나 변칙적인 세포 증식을 특징으로 하는 질환을 치료하는데 적합하다.

[0626] 이러한 질환들로는, 예를 들면 바이러스 감염(HIV 및 Kaposi 육종 등); 염증 및 자가면역 질환(대장염, 관절염, 알츠하이머병, 사구체신염 및 상처치유 등); 박테리아, 진균 및/또는 기생충 감염; 백혈병, 림프종 및 고형 종양; 피부 질환(건선 등); 골 질환: 순환기 질환(재협착 및 비대) 등이 있다. 또한, 상기 화합물은 증식 세포(예를 들면, 모발 세포, 장내 세포, 혈액 세포 및 전구 세포)를 조사(irradiation), UV 처리 및/또는 세포증식억제 처리로 인한 DNA 손상(Davis et al, 2001)으로부터 보호하는데 유용하다.

[0627] 본 발명에 따른 화합물로 치료할 수 있는 질환의 예로는, 뇌종양, 예를 들면, 정신경 초종, 성상세포종 [예를 들면, 필로이드(piloid) 성상세포종, 원섬유(fibrillary) 성상세포종, 원형질성(protoplasmic) 성상세포종, 대원형세포성(gemistocytary) 성상세포종, 역형성 성상세포종 및 교모세포종(gioblastoma)], 뇌립프종, 뇌 전이, 뇌하수체 종양[예를 들면, 프롤락틴 분비종양(prolactinoma), HGH(인간 성장 호르몬) 생성 종양 및 ACTH(부신피질자극 호르몬) 생성 종양, 두개인두종, 수모세포종(medulloblastoma), 수막종 및 회소돌기교아세포종]; 신경 종양(신생물), 예를 들면, 식물 신경계의 종양[예를 들면, 교감신경 신경모세포종(neuroblastoma sympatheticum), 신경절신경종(ganglioneuroma), 부신경절종(갈색세포종, 크롬친화성 세포종) 및 경동맥 소체 종양], 말초 신경계의 종양(예를 들면, 절단 신경종, 신경섬유종, 신경초종(neurinoma)(신경집종(neurilemmoma), 슈반세포종(Schwannoma)) 및 악성 슈반세포종) 및 중추신경계의 종양[예를 들면, 뇌 및 골수 종양]; 창자암, 예를 들면, 직장, 결장, 항문, 소장 및 십이지장의 암종; 눈꺼풀 종양, 예를 들면, 기저세포암 또는 기저세포 암종; 췌장암 또는 췌장 암종; 방광암 또는 방광암종; 폐암(기관지 암종), 예를 들면, 소세포 기관지 암종(귀리 세포 암종) 및 비소세포 기관지 암종, 예를 들면, 평판 상피세포 암종, 샘암종 및 거대세포 기관지 암종; 유방암, 예를 들면, 침윤성 도관 암종, 콜로이드 암종, 소엽 침입성 암종, 관형 암종, 샘낭 암종 및 유두 암종과 같은 유방 암종; 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들면, 베켓 림프종, 저악성 비호지킨 림프종(NHL) 및 균상식육종; 자궁암 또는 자궁내막 암종 또는 황체 암종; CUP 증후군(Cancer of Unknown Primary)(원발부위 미상 암); 난소암 또는 난소 암종, 예를 들면, 점액성 암, 자궁내막암 또는 장액 암; 담낭암; 담관 암, 예를 들면, 클라츠킨 종양; 고환암, 예를 들면, 정상피종 및 비정상피종; 림프종(lymphosarcoma), 예를 들면, 악성 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 예를 들면, 만성 림프 백혈병, 유모세포 백혈병, 면역종, 형질세포종(다발성 골수종), 면역모세포종, 베켓 림프종, T-영역 균상식육종, 거대 세포 미분화 림프모구세포종 및 림프모구 세포종; 후두암, 예를 들면, 성대 종양, 성문상부(supraglottal), 성문 및 성문하부(subglottal) 후두 종양; 골 암, 예를 들면, 골연골증, 연골증, 연골모세포증, 연골점액성 섬유종, 골증, 유골 골증, 골모세포증, 호산구성 육아종, 거대 세포 종양, 연골육종, 골육종, 유잉 육종, 세망육종, 형질세포종, 섬유형성이상, 미성숙 골낭 및 동맥류성 골낭; 두경부 종양, 예를 들면, 입술, 혀 구강저, 구강, 잇몸, 구개, 침샘, 목구멍, 비강, 부비강, 후두 및 중이의 종양; 간암, 예를 들면, 간세포 암종 또는 간세포 암종(HCC); 백혈병, 예를 들면, 급성 림프/림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML)과 같은 급성 백혈병; 만성 백혈병, 예를 들면, 만성 림프 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML); 위암 또는 위 암종, 예를 들면, 유두형, 관형 및 점액성 샘암종, 인환(signet ring) 세포 암종, 선형편

평 암종, 소세포 암종 및 미분화 암종; 흑색종, 예를 들면, 표재 확장성 흑색종, 결절성 흑색종 및 말단 흑자성 흑색종; 신장암, 예를 들면, 신장 세포 암종 또는 부신종 또는 그라비츠 종양; 식도암 또는 식도 암종; 음경암; 전립선암; 인후암 또는 인후 암종, 예를 들면, 비강인두 암종, 구인두 암종 및 하인두 암종; 망막모세포종, 예를 들면, 질암 또는 질 암종; 플레이트 상피 암종, 샘암종, 동일반응계의 암종, 악성 흑색종 및 육종; 갑상선 암종, 예를 들면, 유두형, 여포성 및 수질 갑상선 암종, 및 역형성 암종; 스파날리오마(spinalioma), 극세포암, 및 피부의 플레이트 상피 암종; 흉선종, 요도암 및 외음부암이 비제한적으로 포함된다.

[0628] 상기 신규 화합물은 적절하게 최신(state-of-the art) 화합물, 예를 들면 다른 항종양 물질, 세포독성 물질, 세포증식 억제제, 항혈관생성 물질, 스테로이드 또는 항체 등과 함께 상기한 질환의 예방 또는 장기 또는 단기 치료에 사용될 수 있다.

[0629] 화학식(1)의 화합물은 단독으로 또는 본 발명에 따른 다른 활성 화합물과 함께, 또한 적절하게 다른 약리학적으로 활성인 화합물과 함께 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물과 함께 투여할 수 있는 화학요법제로는, 제한적인 것은 아니나, 호르몬, 호르몬 유사물 및 안티호르몬(타목시펜, 토레미펜, 랄록시펜, 풀베스트란트, 메게스트롤 아세테이트, 플루타미드, 널루타미드, 비칼루타미드, 아미노글루테티미드, 시프로테론 아세테이트, 피나스테리드, 부세렐린 아세테이트, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 메드록시프로게스테론, 및 옥트레오티드 등), 아로마타제 억제제(아나스트로졸, 레트로졸, 리아로졸, 보로졸, 엑세메스테인 및 아타메스테인 등), LHRH 아고니스트와 안타고니스트(고세렐린 아세테이트 및 루프롤리드 등), 성장 인자 억제제(헬소판 유도 성장 인자와 간세포 성장 인자 등의 성장 인자, 억제제의 예는 성장 인자 항체, 성장 인자 리셉터 항체 및 티로신 키나제 억제제, 예를 들면 계피티닙, 이마티닙, 라파티닙, Erbitux® 및 트라스투주맙 등이다); 항대사성물질(예를 들면, 메토트렉세이트와 랄티트렉세드 등의 엽산길항체, 5-플루오로유라실, 카페시타빈 및 쟈시타빈 등의 피리미딘 유사물, 머캡토퓨린, 티오구아닌, 클라드리빈 및 웬토스타틴 등의 퓨린 및 아데노신 유사물, 시타라빈 및 플루다라빈 등); 항종양 항생제(예를 들면, 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신 및 이다루비신 등의 안트라시클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 닥티노마이신, 폴리카마이신 및 스트렙토조신); 플래티넘 유도체(예를 들면, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴); 알킬화제(예를 들면, 에스트라무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 클로람부실, 부설판, 다카바진, 시클로포스파미드, 이포스파미드 및 테모졸로미드, 니트로소우레아, 예를 들면 카무스틴 및 로무스틴, 및 티오텐과); 항유사분열제(예를 들면, 빈블라스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 빙크리스틴 등의 빈카 알칼로이드; 콜리탁셀 및 도세탁셀 등의 탁산); 토포아이소머라제 억제제(예를 들면, 에토포시드 및 에토포포스 등의 에피포도필로토신, 테니포시드, 암사크린, 토포테칸, 이리노테칸 및 미톡산트론) 및 아미포스틴, 아나그렐리드, 클로드로네이트, 필그라스틴, 인터페론 알파, 로이코보린, 리툭시맙, 프로카바진, 레바미솔, 메스나, 미토탄, 파미드로네이트 및 포퍼미 등의 기타 화학요법제가 있다.

[0630] 사용하기 적합한 제제로는, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 좌약제, 용액제, 특히 (피하, 정맥내, 근육내) 주사 및 주입용 용액제, 시럽제, 에멀젼제 또는 분산성 산제 등이 있다. 이와 관련하여, 약제학적 활성 화합물(들)의 함량은 조성물 총량의 0.1 내지 90중량%, 바람직하게는 0.5 내지 50중량% 범위, 즉 아래에 기재된 투여량 범위를 달성하기에 충분한 양이어야 한다. 필요한 경우, 기재된 투여량은 하루에 여러 번 제공될 수도 있다.

[0631] 적합한 정제는, 예를 들면, 상기 활성 화합물(들)을 알려진 보조제, 예를 들면, 불활성 희석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 락토스; 붕해제, 예를 들면, 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들면, 전분 또는 젤라틴; 윤활제, 예를 들면, 스테아린산 마그네슘 또는 탈크; 및/또는 서방형 방출 제제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 또는 폴리비닐아세테이트를 혼합하여 수득할 수 있다. 상기 정제는 여러 개의 층을 포함할 수도 있다.

[0632] 따라서, 당의정은 정제와 유사하게 제조된 코어를 당 코팅에 일반적으로 사용되는 물질, 예를 들면, 콜리돈 또는 셀락, 아라비아 검, 탈크, 이산화티탄 또는 당으로 코팅하여 제조할 수 있다. 지역 방출을 달성하고 비혼화성을 방지하기 위해, 코어는 다수의 층으로 이루어질 수 있다. 마찬가지로, 당 코팅은 지역 방출 효과를 얻기 위해 다수의 층을 포함할 수 있으며, 위에서 언급한 정제용 보조제를 사용할 수 있다.

[0633] 본 발명에 따른 활성 화합물 또는 이들의 배합물을 함유하는 시럽제는 감미제, 예를 들면, 사카린, 시클라메이트, 글리세롤 또는 설탕; 및 기호 개선제, 예를 들면, 바닐린 또는 오렌지 추출물과 같은 향미제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 혼탁 보조제 또는 증점제, 예를 들면, 소듐 카복시메틸셀룰로스; 습윤제, 예를 들면, 지방족 알코올의 에틸렌 옥사이드에 의한 축합물; 또는 방부제, 예를 들면, p-히드록시벤조에이트를 함유할 수도 있다.

[0634] 주사 및 주입용 용액제는 일반적인 방법으로, 예를 들면, 등장제, p-히드록시벤조에이트와 같은 방부제, 또는

에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속염과 같은 안정화제를 첨가하고, 적절하게 에멀젼화제 및/또는 분산제를 사용하여 제조하며, 물을 희석제로서 사용하는 경우, 예를 들면, 적절하게 유기 용매를 용매화제 또는 보조 용매로서 사용할 수 있으며 주사 용기 또는 앰플 또는 주입 병 속으로 옮겨담을 수 있다.

[0635] 하나 이상의 활성 화합물 또는 이들의 배합물을 함유하는 캡슐제는, 예를 들면, 활성 화합물을 락토스 또는 소르비톨과 같은 불활성 담체와 혼합하고 이들을 젤라틴 캡슐제 속에 포장하여 제조할 수 있다. 적합한 좌약제는, 예를 들면, 이러한 목적으로 제공되는 첨가제, 예를 들면, 천연 지방 또는 폴리에틸렌글리콜 또는 이의 유도체와 혼합하여 제조할 수 있다.

[0636] 보조제로는, 예를 들면, 물, 약제학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들면, 파라핀(예를 들면, 석유 분획), 식물성 오일(예를 들면, 땅콩유 또는 참깨유), 일관능성 또는 다관능성 알코올(예를 들면, EtOH 또는 글리세롤); 담체, 예를 들면, 천연 미네랄 분말(예를 들면, 카올린, 점토, 탈크, 츄크), 합성 미네랄 분말(예를 들면, 고분산된 규산 및 규산염), 당(예를 들면, 사탕수수 당, 락토스 및 글루코오스), 유화제(예를 들면, 리그닌, 아황산 펠프페액(sulphite waste liquors), 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제(예를 들면, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 스테아린산 및 소듐 라우릴 설페이트)등이 있다.

[0637] 본 발명에 따른 제제는 일반적인 방법으로 투여하며, 바람직하게는 경구 또는 경피 투여, 가장 바람직하게는 경구 투여한다. 경구 투여의 경우, 정제는, 위에서 언급한 담체 이외에도, 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 제2인산 칼슘과 같은 첨가제를 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등과 같은 추가의 각종 첨가제와 함께 포함할 수 있다. 또한, 정제화 공정에서 스테아린산 마그네슘, 소듐 라우릴설페이트 및 탈크와 같은 윤활제를 사용할 수 있다. 수성 혼탁액의 경우, 활성 화합물을 위에서 언급된 보조제 이외에도 각종 기호 개선제 또는 착색제와 배합할 수 있다.

[0638] 비경구 사용을 위해, 적합한 액상 담체를 갖는 활성 물질 용액을 사용할 수 있다. 정맥내 투여량은 1 내지 1000mg/시, 바람직하게는 5 내지 500mg/시이다.

[0639] 그러나, 체중, 투여 경로, 개개인의 약물에 대한 반응, 제형의 성질, 및 약물 투여 시간 또는 간격에 따라, 지정된 투여량으로부터 적절하게 변경할 수도 있다. 따라서, 일부에서는 제시된 최소 투여량 미만으로 사용하는 것이 충분할 수도 있고, 다른 경우, 상한선을 초과할 수도 있다. 상대적으로 대량 투여하는 경우, 상기 투여량을 여러 개의 단일 투여량으로 나누어 하루에 걸쳐 여러 번 투여하는 것이 바람직하다.

[0640] 다음의 제형예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시한다:

약제학적 제형의 예

A) 정 제

1정 당

[0643] 화학식(1)에 따른 활성 화합물 100 mg

[0644] 락토스 140 mg

[0645] 옥수수 전분 240 mg

[0646] 폴리비닐피롤리돈 15 mg

[0647] 스테아린산 마그네슘 5 mg

[0648] 500 mg

[0649] 미분된 활성 화합물, 락토스 및 옥수수 전분의 일부를 함께 혼합한다. 상기 혼합물을 스크리닝하고, 물 중의 폴리비닐피롤리돈 용액으로 습윤시키고, 혼련시키고, 습식 분쇄하여 건조시킨다. 과립, 잔류하는 옥수수 전분 및 스테아린산 마그네슘을 스크리닝하고, 함께 혼합한다. 상기 혼합물을 압착하여 적합한 형태와 크기를 갖는 정제를 제조한다.

B) 정 제

1정 당

[0651] 화학식(1)에 따른 활성 화합물 80 mg

[0652] 락토스 55 mg

[0653]	옥수수 전분	190 mg
[0654]	미정질 셀룰로스	35 mg
[0655]	폴리비닐피롤리돈	15 mg
[0656]	소듐 카르복시메틸 전분	23 mg
[0657]	스테아린산 마그네슘	<u>2 mg</u>
[0658]		400 mg
[0659]	미분된 활성 화합물, 옥수수 전분의 일부, 락토스, 미정질 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 함께 혼합하고, 이 혼합물을 스크리닝하고, 남아있는 옥수수 전분과 물로 후처리하여, 과립을 형성시키고, 이를 건조시키고 스크리닝하였다. 상기 과립에 소듐 카르복시메틸 전분 및 스테아린산 마그네슘을 첨가하고, 혼합하고, 이 혼합물을 압착하여 적합한 크기를 갖는 정제를 제조한다.	
[0660]	<u>C) 앰플 용액</u>	
[0661]	화학식(1)에 따른 활성 화합물	50 mg
[0662]	염화나트륨	50 mg
[0663]	주사용수	5 ml
[0664]	고유의 pH에서 또는 적절하게 pH 5.5 내지 6.5에서 활성 화합물을 물에 용해시키고, 염화나트륨을 등장화제로 첨가하였다. 수득된 용액을 여과하여 피로겐(pyrogen)을 제거하고, 여액을 무균 조건하에 앰플로 옮겨 담고, 멸균시키고, 용해시켜 밀봉한다. 상기 앰플은 5 mg, 25 mg 및 50 mg의 활성 화합물을 함유한다.	