



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0047462
 (43) 공개일자 2009년05월12일

- (51) Int. Cl.
 C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7002650
 (22) 출원일자 2009년02월10일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2009년02월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2007/065396
 국제출원일자 2007년08월07일
- (87) 국제공개번호 WO 2008/018426
 국제공개일자 2008년02월14일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2006-216108 2006년08월08일 일본(JP)
 JP-P-2007-118631 2007년04월27일 일본(JP)

- (71) 출원인
 추가이 세이야쿠 가부시카이가이사
 일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5초메 5반 1코
- (72) 발명자
 심마, 노부오
 일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
 200 추가이 세이야쿠 가부시카이가이사 내
 에비이께, 히로사토
 일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
 200 추가이 세이야쿠 가부시카이가이사 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 박보현, 장수길

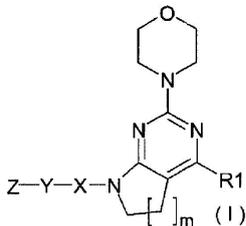
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) P I 3K 저해제로서의 피리미딘 유도체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 우수한 PI3K 저해 효과를 가짐과 동시에, 체내에서의 안정성 및 수용해성이 우수하기 때문에, 암의 예방 또는 치료제로서 유용한 약제를 제공한다.

본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



[식 중, X는 단결합 등; Y는 단결합 등(단, X와 Y가 동시에 단결합인 것은 아니고); Z는 수소 원자 등; m은 1 또는 2의 정수; R¹은 환식 치환기를 나타낸다]

(72) 발명자

오와다, 준

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

가와다, 히즈오

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

모리카미, 겐지

일본 412-8513 시즈오카켄 고펜바시 고마까도 1쵸
메 135반지 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

나카무라, 미즈아키

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

요시다, 미유키

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

이시이, 노부야

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

하세가와, 마사미

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

야마모토, 슌

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

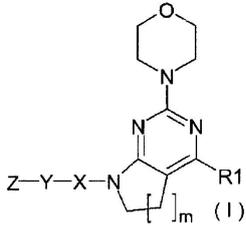
고야마, 고헤이

일본 247-8530 가나가와켄 가마꾸라시 가지와라
200 추가이 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.



[식 중,

X는 단결합, -CO-, -SO₂-, -CS-, 또는 -CH₂-로부터 선택되는 연결기이고;

Y는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 벤조이미다졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 나프탈렌, 벤조티오펜으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 나타내며(해당 연결기는 비치환이거나, -할로젠 원자, -C₁₋₆알킬 또는 -OC₁₋₆알킬에 의해서 1 내지 6개소 치환될 수도 있음);

단, X와 Y가 동시에 단결합인 것은 아니고;

Z는 수소 원자 또는 하기 A군으로부터 선택되는 치환기이며;

A군:

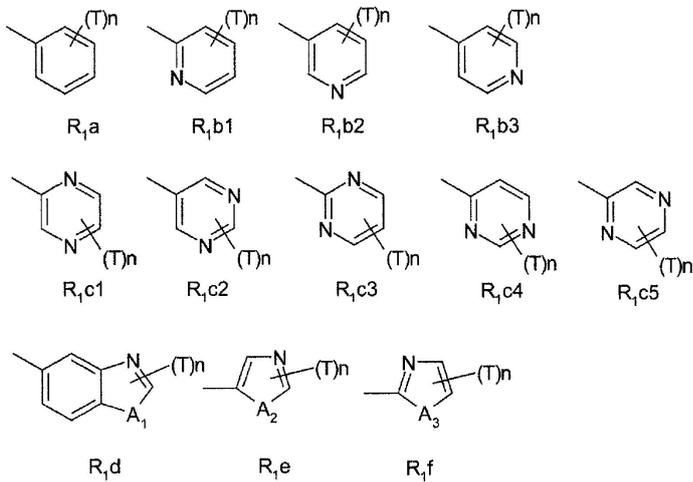
- C₁₋₆알킬,
- 에티닐,
- 할로게노 C₁₋₆알킬,
- Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-OR,
- C₁₋₆알킬렌-COR,
- C₁₋₆알킬렌-COOR,
- C₁₋₆알킬렌-CONRR',
- C₁₋₆알킬렌-NRR',
- C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-SO₂R,
- C₁₋₆알킬렌-SO₂-Cyc,
- 할로젠,
- CN,

$-SO_2R$,
 $-SO_2-NRR'$,
 $-SO_2-NR-Cyc$,
 $-SO_2-NR-C_{1-6}$ 알킬렌- Cyc ,
 $-SO_2-Cyc$,
 $-COR$,
 $-CO-Cyc$,
 $-CO-Cyc-C_{1-6}$ 알킬렌- Cyc ,
 $-CO-C_{1-6}$ 알킬렌- Cyc ,
 $-CO-Cyc-Cyc$,
 $-COOR$,
 $-CONRR'$,
 $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌- OR' ,
 $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌- $CONR'R''$,
 $-CONR-Cyc$,
 $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌- Cyc ,
 $-OR$,
 $-O$ -알릴,
 $-O$ -할로게노 C_{1-6} 알킬,
 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- NRR' ,
 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- $CONRR'$,
 $-O-C_{1-6}$ 알킬렌- $NRCOR'$,
 $-NRR'$,
 $-NH-NH_2$,
 $-NRCOR'$,
 $-NRCO-Cyc$,
 $-NRCO-C_{1-6}$ 알킬렌- Cyc ,
 $-NRCO-C_{1-6}$ 알킬렌- OR' ,
 $-NR-C_{1-6}$ 알킬렌- $COOR'$,
 $-NR-C_{1-6}$ 알킬렌- $CONR'R''$,
 $-NR-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR'R''$,
 $-NR-C_{1-6}$ 알킬렌- $NR'COR''$,

- NR-C₁₋₆알킬렌-OR'
- NR-Cyc,
- NR-Cyc-Cyc,
- NR-Cyc-CO-Cyc,
- NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc,
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc,
- NRSO₂R'
- S-C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc,
- S-C₁₋₆알킬렌-COOR'
- S-C₁₋₆알킬렌-NRCOR'
- 및 -S-C₁₋₆알킬렌-CONRR'

m은 1 또는 2의 정수를 나타내며;

R¹은 치환기 T를 n개 갖는 이하의 군으로부터 선택되는 환식 치환기이고;



A₁, A₂ 및 A₃은 각각 독립적으로 NH, S 또는 O로부터 선택되며;

T는 이하 B군으로부터 선택되는 치환기를 나타내고;

B군:

- Cyc,
- C₁₋₆알킬,
- C₁₋₆알킬렌-OR,

-C₁₋₆알킬렌-NRR',
 -C₁₋₆알킬렌-CONRR',
 -C₁₋₆알킬렌-NRCOR',
 -C₁₋₆알킬렌-Cyc,
 -OR,
 -O-할로게노-C₁₋₆알킬,
 -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
 -O-COOR,
 -O-COR,
 -O-CONRR',
 -NRR',
 -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R",
 -NR-C₁₋₆알킬렌-OR',
 -할로젠,
 -CO-Cyc,
 -CO-Cyc-Cyc,
 -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
 -COOR,
 -COO-C₁₋₆알킬렌-OR,
 -COO-C₁₋₆알킬렌-NRR',
 -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
 -CONRR',
 -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR',
 -CONR-C₁₋₆알킬렌-NR'R",
 -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R",
 -CONR-Cyc,
 -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
 -SO₂NRR',
 -NRSO₂R',
 -CN 및
 -NH-NH₂;

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수를 나타내며(n이 2 내지 5인 경우, 기 T는 동일하거나 상이할 수도 있음);

상기 A군 및 B군에 있어서,

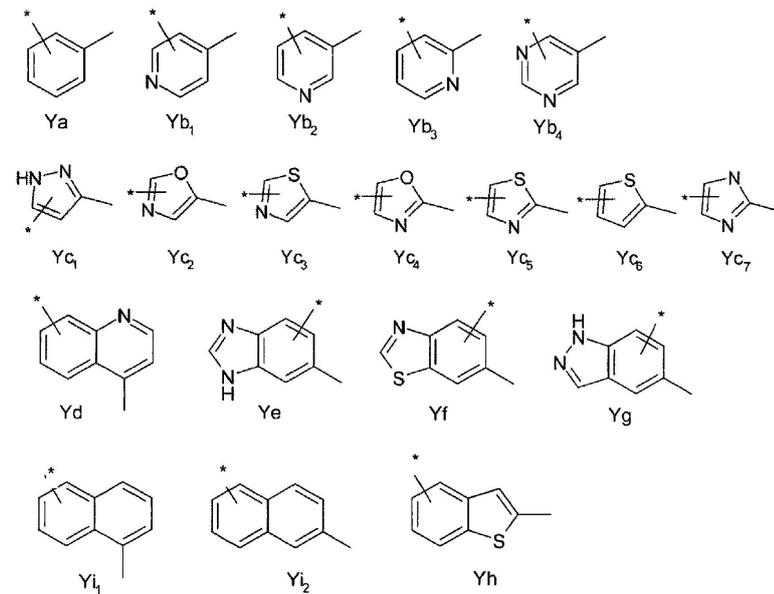
R, R' 및 R"은 각각 독립적으로 동일하거나 상이하고 수소 원자 또는 -C₁₋₆알킬을 나타내고(해당 -C₁₋₆알킬은 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -COOH, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NHCO(C₁₋₆알킬), -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 치환될 수도 있음);

Cyc는 탄화수소환 또는 질소 함유 복소환을 나타내고(해당 탄화수소환 및 질소 함유 복소환은 -R(이 때 R은 수소 원자는 아님), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -할로게노 C₁₋₆알킬, 할로젠 원자, -OR, -O-할로게노 C₁₋₆알킬, -NRR' 및 -SO₂R로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있음);

상기 A군 및 B군에 있어서의 해당 -C₁₋₆알킬렌-은 -C₁₋₆알킬, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있다. 또한, 상기 A군, B군 및 Cyc에서의 해당 -NRR', -NR'R" 또는 -CONRR'의 R, R' 및 R"은 인접하는 N과 하나가 되어 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환을 형성할 수도 있음]

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Y가 단결합이거나 또는 이하로부터 선택되는 2가의 연결기(해당 연결기는 비치환이거나, -할로겐 원자, -C₁₋₆알킬 또는 -OC₁₋₆알킬에 의해서, 1 내지 6개소 치환될 수도 있고, 또한 이하 연결기군에 있어서의 "*"는 Z와의 결합을 나타냄)인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 X가 단결합, -CO-, 또는 -CS-인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 Y에서의 연결기가 비치환이거나, 또는 -플루오로, -메틸 또는 -메톡시에 의해서 1 또는 2 개소 치환되어 있는 연결기인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 Y가 단결합이거나, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, 또는 Yb₄로부터 선택되는 제2항에 기재된 연결기인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 m이 1인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 n이 0, 1 또는 2인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 A군에 있어서의 Cyc가 벤젠, 나프탈렌, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄, 인단, 테트라히드로나프탈렌, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센; 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프테리딘, 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸린, 옥사졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판으로부터 선택되는 탄화수소환 또는 질소 함유 복소환으로부터 유도되는 1가 또는 2가의 기인(해당 Cyc는 각각 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬렌-OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-OH, -불화 C₁₋₆알킬, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -SO₂(C₁₋₆알킬), 또는 -CO(C₁₋₆알킬)에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있음) 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 R¹이 R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e} 또는 R_{1f}이고, 또한 A₃이 S 또는 O인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 T의 B군에 있어서의 R, R' 및 R"이 동일하거나 상이하고, 수소 원자 또는 -C₁₋₆알킬인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 B군에 있어서의 Cyc가 벤젠, 나프탈렌, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄, 인단, 테트라히드로나프탈렌, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프테리딘, 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸린, 옥사졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 2,5-디히드로피롤, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판으로부터 선택되는 탄화수소환 또는 질소 함유 복소환으로부터 유도되는 1가 또는 2가의 기인(해당 Cyc는 비치환이거나, 각각 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -C₁₋₆알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -CO(C₁₋₆알킬)에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있음) 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 X가 -CO-, 또는 -CS-로부터 선택되는 연결기이고;

또한 상기 Y가 단결합일 때, Z가 이하;

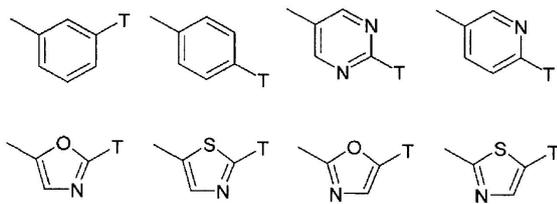
- Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- C₁₋₆알킬렌-SO₂-Cyc,

- NRCO-Cyc,
- NRCO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- NR-Cyc,
- NR-Cyc-Cyc,
- NR-Cyc-CO-Cyc,
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc,
- NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc,
- NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc 및
- NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc;

로부터 선택되는 기인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R¹이 이하의 치환기군으로부터 선택되는 치환기인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.



청구항 14

제1항에 있어서, R¹이 -3-히드록시페닐 또는 -2-아미노-피리미딘-5-일인 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염.

청구항 15

하기 화합물로부터 선택되는 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염:

- 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-01);
- 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-02);
- 5-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-03);
- 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-04);
- 7-(1H-인다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-05);
- 7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-06);
- 4-(3-메톡시-페닐)-7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-07);
- 4-(3-메톡시-페닐)-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-08);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-09);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-10);
- 5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-11);

- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-12);
- 3-[7-(1H-인다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-13);
- 3-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-14);
- 3-(7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-15);
- 3-[7-(2-메틸-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-16);
- 3-[7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-17);
- 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조니트릴(A-18);
- 3-[7-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-19);
- 3-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-20);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-21);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-o-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-22);
- 3-[7-(2,4-디메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-23);
- 3-[7-(3-디메틸아미노-프로필)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-24);
- 3-[7-(4-이소프로필-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-25);
- 3-[7-(3-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-26);
- 3-[7-(4-클로로-3-메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-27);
- 3-[7-(2-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-28);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-29);
- 3-[7-(5-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-30);
- 3-[7-(4-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-31);
- 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-32);
- 2-플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-33);
- 2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-34);
- 2-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-35);
- 3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-올(A-36);
- 2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-37);
- 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-3-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-38);
- N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-39);
- N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-40);

- 3-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(A-41);
- 3-{7-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(A-42);
- 3-[7-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-43);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-44);
- 3-(7-{2-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-45);
- 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-46);
- 3-[7-(4-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-47);
- N-{3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드 트리플루오로아세트산염(A-48);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-티아졸-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-49);
- 3-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-50);
- 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-51);
- 3-(7-벤조티아졸-6-일-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-52);
- 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-53);
- 3-(2-모르폴린-4-일-8-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-54);
- 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-01);
- 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-02);
- 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-03);
- 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-04);
- 4-메톡시-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-05);
- 2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-06);
- 2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-07);
- 4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-08);
- 4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-09);
- 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-10);
- 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-11);
- 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(B-12);
- 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(B-

13);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-14);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴염산염(B-15);

4-(3-플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-16);

4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-17);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-피리미딘-5-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-18);

N-[4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄술폰아미드(B-19);

[2,6-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-20);

4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-21);

4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-22);

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-23);

4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-24);

4-(3-벤질옥시-2,6-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-25);

2,4-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-26);

4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-27);

2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-28);

2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-29);

[4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-30);

[4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-31);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-32);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-33);

2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-34);

[2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-35);

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-36);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-37);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-38);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-39);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-40);

2-모르폴린-4-일-4-페닐-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-41);

5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-42);

5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-43);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-44);

- 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-올(B-45);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-46);
- 3-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(B-47);
- 4-(3-메톡시-페닐)-7-(4-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-48);
- 7-(4-메톡시-벤질)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-49);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-50);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-51);
- 2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-52);
- 2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-53);
- 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-54);
- 6-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-3-일아민(B-55);
- 4-(3-히드록시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(에틸아미노카르보닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-01);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에탄논(C-02);
- [4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메탄논(C-03);
- [4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메탄논(C-04);
- 1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]프로판-1-온(C-05);
- 1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온(C-06);
- 4-(3-t-부톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-07);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-08);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르발데히드(C-09);
- 3-(7-메탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-10);
- 3-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-11);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-2-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-12);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-아세트산에틸에스테르(C-13);
- 3-(7-벤젠술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-14);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(티오펜-2-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-15);
- 3-[7-(3-메톡시-벤젠술폰닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-16);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페닐아미드(C-17);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,4-디플루오로-페닐)-아미드(C-18);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 p-톨릴아미드(C-19);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(C-20);
- 3-[7-(4-플루오로-벤젠술폰닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-21);

- 3-[7-(2,4-디플루오로-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-22);
- 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-술포닐]-벤조니트릴(C-23);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-3-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-24);
- 3-[7-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-25);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-26);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(3-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-27);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-28);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-p-톨릴-메타논(C-29);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-m-톨릴-메타논(C-30);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-31);
- 2-(4-플루오로-페닐)-1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(C-32);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐-프로판-1-온(C-33);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(3-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-34);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-페닐-에타논(C-35);
- N-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-페닐}-아세트아미드(C-36);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일-메타논(C-37);
- (2,4-디플루오로-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논(C-38);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-4-일-메타논(C-39);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-o-톨릴-메타논(C-40);
- (4-tert-부틸-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논(C-41);
- 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-벤조니트릴 트리플루오로아세트산염(C-42);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-43);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-1-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-44);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,3-디메틸-부탄-1-온(C-45);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-펜탄-1-온(C-46);

- 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산메틸에스테르(C-47);
- 5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-5-옥소-펜탄산메틸에스테르(C-48);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-헵탄-1-온(C-49);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드 트리플루오로아세트산염(C-50);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페네틸-아미드트리플루오로아세트산염(C-51);
- 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-나프탈렌-1-일-에타논(C-52);
- [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티오펜-2-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-53);
- 벤조[b]티오펜-2-일-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논 트리플루오로아세트산염(C-54);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산메틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-55);
- 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산부틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-56);
- 3-[7-(부탄-1-술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-57);
- 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(D-01);
- 5-(7-메탄술포닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-02);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸아미드(D-03);
- 5-(7-에틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-04);
- 5-(7-벤질-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-05);
- 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-온(D-06);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸아미드(D-07);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산메틸에스테르(D-08);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산나트륨염(D-09);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤즈아미드(D-10);
- 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐프로판-1-온(D-11);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산메틸에스테르(D-12);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드(D-13);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-티오카르복실산에틸아미드 (D-14);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸에스테르(D-15);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-16);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-17);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-18);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-19);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-20);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-21);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-22);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-23);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-24);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-25);

5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-26);

[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐-메타논(D-27);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 페닐아미드(D-28);

{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산에틸에스테르(D-29);

3-{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-프로피온산에틸에스테르(D-30);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 카르바모일메틸-아미드(D-31);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드(D-32);

{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산(D-33);

3-{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-프로피온산(D-34);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(D-35);

-35);

5-[7-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-36);

5-[7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-37);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드(D-38);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 2-메톡시-에틸 에스테르(D-39);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 알릴 에스테르(D-40);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드(D-41);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-42);

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-43);

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(D-44);

N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-45);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-46);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(D-47);

N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-48);

5-{7-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-49);

5-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-50);

5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-51);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산메틸에스테르(D-52);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-53);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-54);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드(D-55);

4-{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-벤조산에틸에스테르(D-56);

- 5-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-57);
- 5-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-58);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-59);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드(D-60);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드(D-61);
- 5-{7-[3-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-62);
- 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-63);
- [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피페리딘-4-일-메타논(D-64);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-65);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드(D-66);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 피페리딘-4-일아미드(D-67);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드(D-68);
- 5-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-69);
- 1-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-70);
- 5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-71);
- 5-{7-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-72);
- {5'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(D-73);
- N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-74);
- 4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올(D-75);
- [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-76);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드(D-77);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피페리딘-4-

일메틸)-아미드(D-78);

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-
(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-79);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-80);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-81);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-82);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-83);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드(D-84);

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-모르폴린-4-일-메타논(D-85);

5-{7-[3-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-86);

5-{7-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-87);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드(D-88);

1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온(D-89);

1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온(D-90);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드(D-91);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드(D-92);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-93);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-94);

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-
(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-95);

5-{7-[3-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-
피리미딘-2-일아민(D-96);

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-
피리미딘-2-일아민(D-97);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-98);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에

- 틸)-벤젠술폰아미드(D-99);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(D-100);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-101);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-102);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-103);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-104);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-105);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-106);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-107);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-108);
- 1-(4-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-109);
- 5-[2-모르폴린-4-일-7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-110);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-111);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-피페라진-1-일-메타논(D-112);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-이소프로필-피페라진-1-일]-메타논(D-113);
- 5-[7-(1-벤질옥시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-114);
- 5-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-115);
- N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(D-116);
- {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-117);
- 2-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-118);
- 2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-119);
- {2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일}-

(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-120);

{2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-121);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐}-아미드(D-122);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-123);

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-124);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-125);

5-[2-모르폴린-4-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-126);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐술포닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-127);

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메타논(D-128);

5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-129);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논(D-130);

5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-131);

5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-132);

5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-133);

1-[4-(2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-134);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐}-메틸-아미드(D-135);

5-(7-{3-[2-(4-메탄술포닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-136);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-137);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-[4-에틸-피페라진-1-일]-메타논(D-138);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-139);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논(D-140);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}

-피페라진-1-일-메타논(D-141);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-
(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-142);

1-[4-(2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-
에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-143);

5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리
미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-144);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-
-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-145);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-
(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-146);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-
[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-147);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-
(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-148);

5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미
딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-149);

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미
딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-150);

5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미
딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-151);

2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로
-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-152);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[4-(2-히드
록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-153);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(3-피페
라진-1-일-페닐)-아미드(D-154);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피
페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-155);

1-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로
-벤질}-피페라진-1-일)-에타논(D-156);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-모
르폴린-4-일-메타논(D-157);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-
(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-158);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-
[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-159);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메
틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-160);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(4-피페
라진-1-일-페닐)-아미드(D-161);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[4-(2-히드

록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-162);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-페닐-아미드(D-163);

5-{7-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-164);

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-2-메틸-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-165);

2-(4-[4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤젠술폰일]-피페라진-1-일)-에탄올(D-166);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일아미노}-에탄올(D-167);

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-168);

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-169);

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-170);

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-에타논(D-171);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-에타논(D-172);

5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-173);

5-(2-모르폴린-4-일-7-*o*-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-174);

5-{7-[2-플루오로-4-(피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-175);

5-{7-[2-메틸-4-(피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-176);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-177);

5-[7-(3-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-178);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-[2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-벤즈아미드(D-179);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 *o*-톨릴아미드(D-180);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-이소프로필-페닐)-아미드(D-181);

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(D-182);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(D-183);

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-184);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-185);

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-186);

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-187);

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-188);

3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-189);

3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-190);

3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-191);

3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-192);

5-[7-(4-메틸-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-193);

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미노}-페닐)-아미드(D-194);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-195);

5-{7-[2-메틸-4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-196);

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-197);

5-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-198);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메타논(D-199);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-4-메틸-피페라진-1-일-메타논(D-200);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-4-에틸-피페라진-1-일-메타논(D-201);

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-202);

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-4-에틸-피페라진-1-일-메타논(D-203);

5-[7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-204);

- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-205);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐]-아미드(D-206);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-아미노]-페닐]-아미드(D-207);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-페닐]-아미드(D-208);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-209);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 o-톨릴아미드(D-210);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-211);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-212);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-에틸-페닐)-아미드(D-213);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-프로필-페닐)-아미드(D-214);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드(D-215);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 페닐아미드(D-216);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-클로로-페닐)-아미드(D-217);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-218);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-219);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-220);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-221);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-플루오로-페닐)-아미드(D-222);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-223);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-224);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드(D-225);

- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-226);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-{3-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드(D-227);
- {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-모르폴린-4-일-메타논(D-228);
- {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-4-메틸-피페라진-1-일-메타논(D-229);
- {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-4-에틸-피페라진-1-일-메타논(D-230);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-231);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-232);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-233);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤조니트릴(D-234);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-235);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-236);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-237);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-238);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-239);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-240);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-241);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-242);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-243);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-244);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-245);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논(D-246);

- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-247);
- 5-{7-[5-(모르폴린-4-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-248);
- 5-{7-[5-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-249);
- 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-250);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-251);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-252);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-253);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-254);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-255);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-256);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-257);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드(D-258);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-259);
- 4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-260);
- 4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-261);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 벤질-메틸-아미드(D-262);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-페네틸-아미드(D-263);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-264);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-265);
- 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-266);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논(D-267);

- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피페리딘-1-일-메타논(D-268);
- 4-메틸-피페라진-1-카르복실산{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아미드(D-269);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-티아졸-2-일-벤즈아미드(D-270);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-271);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-아제판-1-일-메타논(D-272);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-273);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-274);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피리딘-3-일메틸)-아미드(D-275);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-276);
- N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-이소니코틴아미드(D-277);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-278);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-279);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-280);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-281);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-2-일메틸-벤즈아미드(D-282);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드(D-283);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-284);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-285);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-286);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-287);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-288);

- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-289);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-290);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-291);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-292);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-293);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-294);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-295);
- 5-(7-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-296);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-297);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-298);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-디에틸아미노-2-메틸-페닐)-아미드(D-299);
- {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-300);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-301);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-302);
- 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-303);
- 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-304);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-305);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-306);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논(D-307);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논(D-308);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-309);

- {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-클로로-페닐}-
모르폴린-4-일-메타논(D-310);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-
(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-311);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-비페닐-
-3-일)-아미드(D-312);
- 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-피-
리딘-3-일-페닐)-아미드(D-313);
- 5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리-
미딘-2-일아민(D-314);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-
(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-315);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-
(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-316);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-피리딘-
3-일메틸-벤즈아미드(D-317);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-
-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-318);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-피-
리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-319);
- 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-
-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-320);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-
3-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-321);
- {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-
4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-322);
- 5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일아민(D-323);
- {6-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일}-
(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-324);
- 5-{7-[3-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미-
딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-325);
- 5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미-
딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-326);
- 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(4-프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-
피리미딘-2-일아민(D-327);
- 5-{7-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-
4-일}-피리미딘-2-일아민(D-328);
- 5-(7-{4-[4-(2-플루오로에틸)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리-
미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-329);
- 5-(7-{4-[4-(4-플루오로부틸)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리-
미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-330);
- 5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페라진-1-일메틸]-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-

-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-332);

5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)나프탈렌-2-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-333);

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-334);

5-[7-(2-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-335);

4-(3-에틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-01);

4-(3-메틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-02);

4-(3-아세톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-03);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(2-피리딘-2-일에톡시)페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-04);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(3-피리딘-3-일-프로폭시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-05);

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(피리딘-4-일메톡시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-06);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조니트릴(E-07);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질아민(E-08);

N-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질]아세트아미드(E-09);

5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피롤리딘-1-일메틸페놀(E-10);

2-디에틸아미노메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페놀(E-11);

5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피페리딘-1-일메틸-페놀(E-12);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(F-01);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-01);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-02);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-03);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-04);

N-(2-디메틸아미노에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-05);

N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-06);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-07);

N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-08);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드

드(G-09);

N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-10);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-11);

N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-12);

N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-13);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-14);

N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-15);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(G-16);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-17);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-18);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-19);

N-벤질-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-20);

N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-21);

N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-22);

N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-23);

N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-24);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-25);

N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-26);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산 2-디메틸아미노-에틸 에스테르(G-27);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-28);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(G-29);

N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-30);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-31);

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-32);

- 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-33);
- N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-34);
- N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-35);
- 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-36);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산 2-디메틸아미노-에틸 에스테르(G-37);
- N,N-디메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-38);
- N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-39);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-40);
- N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-41);
- N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-42);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-43);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-44);
- N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-45);
- 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-46);
- N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-47);
- N-(1-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-48);
- N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-49);
- (4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-50);
- (4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-51);
- N-(3,3-디메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-52);
- N-시클로프로필메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-53);
- N-((S)-2-히드록시-1-페닐-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-54);

N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-55);

N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-56);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-57);

N-시클로헥실메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-58);

N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-59);

N-이소프로필-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-60);

N-이소부틸-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-61);

N-에틸-N-(2-히드록시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-62);

(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-63);

N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-64);

아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-65);

(4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-66);

N,N-디에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-67);

((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-68);

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메타논(G-69);

(3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-70);

N-시클로헥실-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-71);

(2,5-디히드로-피롤-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-72);

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-페닐-피페라진-1-일)-메타논(G-73);

N-시클로헥실-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-74);

(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-75);

N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-76);

N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-77);

아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-78);

N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-79);

N-시클로헥틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-80);

(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-81);

N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-82);

(4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-83);

(4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-84);

N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-85);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-86);

(4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-87);

N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-88);

N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-89);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-90);

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-91);

N-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-92);

N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-93);

(3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-94);

7-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세트산염(H-01);

3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-02);

- 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-03);
- 3-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-04);
- 4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올(H-05);
- 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(H-06);
- 1-(4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)-피페라진-1-일)-에타논(H-07);
- 3-{7-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-08);
- 3-{7-[2-(2-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-09);
- 3-{7-[2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-10);
- 4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-3-올(H-11);
- 3-{7-[2-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-12);
- 3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-13);
- 3-(7-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-14);
- 3-(7-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-15);
- 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-16);
- 3-{7-[2-((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-17);
- 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-피롤리딘-1-일-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-18);
- 3-{7-[2-(시클로헥실메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-19);
- 3-{7-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-20);
- 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-21);
- 3-(7-{2-[메틸-(3-메틸-부틸)-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(H-22);
- 1-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피롤리딘-3-올(H-23);
- 3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(4-페닐-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}

-페놀 트리플루오로아세트산염(H-24);

3-{7-[2-(시클로프로필메틸-프로필-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-25);

3-{7-[2-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-26);

3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-27);

3-{7-[2-(인단-2-일아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-28);

3-{7-[2-(2,5-디히드로-피롤-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-29);

3-[7-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-30);

5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-31);

5-[7-(2-디메틸아미노에톡시-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-32);

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(H-33);

5-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-34);

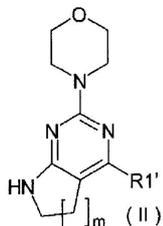
{4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(H-35);

5-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-36);

N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(I-01).

청구항 16

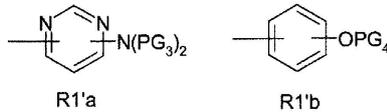
하기 화학식 (II)로 표시되는 화합물.



[식 중, m은 제1항에 기재된 화학식 (I)과 동의이고, R^{1'}은 청구항 1의 화학식 (I)의 R¹과 동의의 기, 또는 보호기로 보호되어 있는 상기 R¹을 나타낸다]

청구항 17

제16항에 있어서, R^{1'}이 이하의 기인 화합물.



[식 중, PG₃은 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc), 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일, 메틸, 알릴, 벤질, 2-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질로부터 선택되는 아민의 보호기를 나타내고;

PG₄는 메틸, t-부틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 테트라히드로피라닐(THP), 테트라히드로푸라닐, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 포르밀, 아세틸, 피발로일, 벤조일, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 비닐옥시카르보닐로부터 선택되는 수산기의 보호기를 나타낸다]

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 PI3K 저해제.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 증식성 질환의 예방제 또는 치료제.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 증식성 질환이 암인 예방제 또는 치료제.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 암이 대장, 전립선 또는 비소세포 폐암인 예방제 또는 치료제.

명세서

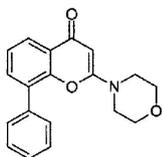
기술분야

<1> 본 발명은 신규 축합 피리미딘 유도체 및 그의 약학적으로 허용되는 염, 그것을 포함하는 의약 조성물 및 이들의 합성 중간체 등에 관한 것이다.

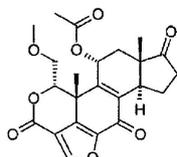
배경기술

<2> 포스파티딜이노시톨 3-키나제(Phosphatidylinositol 3-kinase)(PI3K)는 이노시톨 인지질의 인산화 효소 중 하나이고, 이노시톨환의 3위치를 인산화하는 효소로서 알려져 있으며, 생체 내에 광범위하게 발현되고 있다. 이 PI3K는 증식 인자, 호르몬 등의 자극에 의해 활성화되고, Akt나 PDK1의 활성화를 촉진시키고, 세포사를 억제하는 서바이벌 시그널, 세포 골격, 글루코오스 대사, 소포(小胞) 수송 등에 관여하고 있는 것이 알려져 있고, 또한 PI3K에 의해서 생성되는 3위치가 인산화된 이노시톨 인지질이, 이들 정보 전달계의 메신저로서 기능하고 있다(Phosphatidylinositol 3-kinases in tumor progression. Eur. J. Biochem. 268, 487-498(2001); Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signaling. Biochem. J. 333, 471-490 (1998); Distinct roles of class I and class III Phosphatidylinositol 3-kinase in phagosome formation and maturation. J. C. B., 155(1), 19-25 (2001) 등).

- <3> PI3K는 기질이 되는 이노시톨 인지질의 종류에 의해서 Class I, Class II, Class III의 3개의 클래스로 분류된다.
- <4> Class I의 효소는 생체 내에서 포스파티딜이노시톨(4,5)-비스포스페이트[PI(4,5)P₂]를 기질로서 포스파티딜이노시톨(3,4,5)-트리포스페이트[PI(3,4,5)P₃]를 생성하지만, 시험관 내에서는 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜이노시톨(4)-포스페이트[PI(4)P]도 기질로 할 수 있다. 또한, Class I의 효소는 활성화 기구에 의해 추가로 Class Ia, Ib로 분류된다. Class Ia에는 p110 α , p110 β , p110 δ 서브 타입이 포함되고, 각각이 p85 조절 서브유닛(regulatory subunit)과 헤테로 이량체 복합체를 형성하고, 티로신키나제형 수용체 등에 의해서 활성화된다. Class Ib에는 삼량체형 G 단백질의 $\beta\gamma$ 서브 유닛(G $\beta\gamma$)에 의해서 활성화되는 p110 γ 가 포함되고, p101 조절 서브유닛과 헤테로 이량체를 형성한다.
- <5> Class II의 효소는 PI, PI(4)P를 기질로 하고, PI3K α , C2 β , C2 γ 서브 타입을 포함한다. C 말단에 C2 도메인을 갖고, Class I의 효소로 인정되는 조절 서브유닛은 지금까지 발견되지 않았다.
- <6> Class III의 효소는 PI만을 기질로서 하고, 효모로부터 단리된 Vps34의 인간 호모로그인 인간 Vps34와 p150이 상호 작용하여, 막 수송의 제어에 관여하고 있다는 보고가 있다.
- <7> 이들 PI3K의 녹아웃 마우스를 이용한 해석에 의해, Class Ia의 p110 δ 는 T-cell, B-cell의 분화나 기능 등에, Class Ib의 p110 γ 는 호중구 유주(遊走), 비만 세포(mast cell), 혈소판, 심근세포의 이상에 관여하고 있는 것이 보고되어 있다(Phosphoinositide 3-kinase signaling-which way to target? Trends in Pharmacological Science, 24(7), 366-376 (2003)).
- <8> 이들 결과에 기초하여 class I의 p110 δ , p110 γ 를 표적으로 함으로써, 자기 면역 질환, 염증, 천식, 심장 질환 등에 대한 유용성이 기대되고 있다.
- <9> 최근 많은 암종(특히, 난소암, 대장암, 유암 등)에 있어서, p110 α 를 코딩하는 유전자 PIK3CA의 증폭, 변이에 의한 항상적 활성화, 그에 따라 단백질 수준에 있어서의 p110 α 의 고발현이 보고되고 있고, 이들에 의해 서바이벌 시그널의 항상적 활성화에 의한 아포토시스(apoptosis)의 억제가 암화의 메카니즘의 일부분을 담당한다고 생각되고 있다(PIK3CA is implicated as an oncogene in ovarian cancer. Nature Genet. 21, 99-102, (1999); High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science, 304, 554, (2004); Increased levels of phosphoinositol 3-Kinase activity in colorectal tumors. Cancer, 83, 41-47 (1998)).
- <10> 또한, PI3K의 프로덕트 중 하나인 PI(3,4,5)P₃을 기질로 하는 인지질 포스파타아제인 PTEN의 결실(欠失), 변이도 암에 있어서 많이 보고되고 있다. PTEN은 PI(3,4,5)P₃을 기질로서 이용함으로써, PI3K의 억제 인자(suppressor)로서 기능하기 때문에, PTEN의 결실, 변이는 PI3K 시그널에 있어서의 PI3K의 활성화로 연결된다고 생각된다.
- <11> 이들 이유로부터, PI3K 활성이 향상된 암에 있어서, 특히 p110 α 의 활성을 억제함으로써, 유용한 항암 작용이 얻어지는 것이 기대되고 있다.
- <12> 이와 같이 면역 질환 영역, 항염증제 영역, 항암제 영역 등에서 높은 유용성이 기대되는 PI3K 저해제로는 하기와 같은 워트만닌(Wortmannin)(비특허 문헌 1)이나 LY294002(비특허 문헌 2)가 특이적 저해제로서 알려져 있다.



LY294002



워트만닌

- <13>
- <14> 최근, 그 밖에도 다수의 PI3K 저해 작용을 갖는 화합물이 보고되고 있지만, 지금까지는 의약품으로서 항암제 등의 임상 시험에 제공되는 것은 존재하지 않고, PI3K 저해 작용에 기초하는 항암 작용 등에 대해서는 실험적인 것에 그치고 있어, 임상적으로 사용할 수 있는 PI3K 저해 작용을 갖는 항암제 등의 조기 개발이 요망되고 있다.
- <15> 한편, 다치환 2환성 피리미딘류 중, 특히 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체로는, 4위치에 디메틸아미노기를 갖는 단순 구조의 화합물이 알려져 있다(비특허 문헌 3 참조). 이 유도체에는 호흡기 질환에 따른 저산소혈증에 대한 효과가 시사되고 있지만, 그 항암 작용에 대해서는 물론 PI3K 저해 작용에 대해서는 아무런 개시도 시사도 없다.

<16> 그것과는 별도로, 4위치에 질소 원자를 개재시킨 치환기, 또는 쇠상 탄화수소기를 갖는 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체가 호흡기 질환에 따른 저산소혈증에 대하여 유효하다는 보고가 있다 (특허 문헌 1 참조). 그러나, 그 항암 작용에 대해서는 물론 PI3K 저해 작용에 대해서는 아무런 개시도 시사도 없다.

<17> 이에 대하여, 후술하는 본 발명의 화합물인 화학식 (I)에서와 같은 4위치에 탄소 원자와 직접 결합하는 불포화 환식기를 갖는 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 또는 2-모르폴린-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘 유도체는 종래 알려져 있지 않고, 추가로 이 유도체의 PI3K 저해 작용을 갖는 항암제 등으로서의 유용성도 알려져 있지 않다.

<18> [특허 문헌 1] WO 9105784

<19> [비특허 문헌 1] H Yano et al., J. Biol. Chem., 268, 25846, 1993

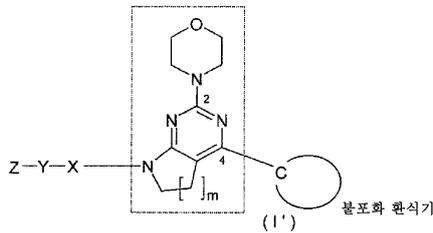
<20> [비특허 문헌 2] CJ Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269, 5241, 1994

<21> [비특허 문헌 3] Tetrahedron Letter 46, (2005) 1177-1179

<22> <발명의 개시>

<23> <발명이 해결하고자 하는 과제>

<24> 본 발명자들은 PI3K에 대하여 저해 활성을 가짐과 동시에 안전성이 우수하기 때문에 항암제 등으로서 유용한 화합물을 개발하기 위해 예의 연구를 행한 결과, 하기 화학식으로 표시되는 화학식(I')에 있어서, □으로 둘러싸인 부분을 모격(母格)으로 하여, 4위치에 특정한 불포화 환식기를 해당 환식기의 탄소 원자를 통해 직접 결합시킨 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 유도체 또는 2-모르폴린-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘 유도체가 우수한 PI3K 저해 효과를 가짐과 동시에, 체내에 있어서의 안정성 및 수용해성이 우수하기 때문에, 암의 예방 또는 치료제로서 유용한 약제가 될 수 있는 것을 발견하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 또한, 그 합성 중간체로서 유용한 화합물도 발견하고 본 발명을 완성하였다.



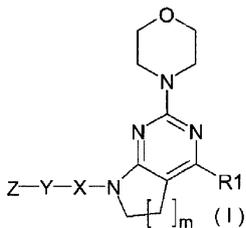
<25>

발명의 상세한 설명

<26> <과제를 해결하기 위한 수단>

<27> 즉, 본 발명은 이하에 나타내는 화합물, 그의 화합물을 함유하는 의약 조성물 및 이들의 합성 중간체를 제공한다.

<28> 화학식 (I)로 표시되는 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



<29>

<30> [식 중,

<31> X는 단결합, -CO-, -SO₂-, -CS-, 또는 -CH₂-로부터 선택되는 연결기이고;

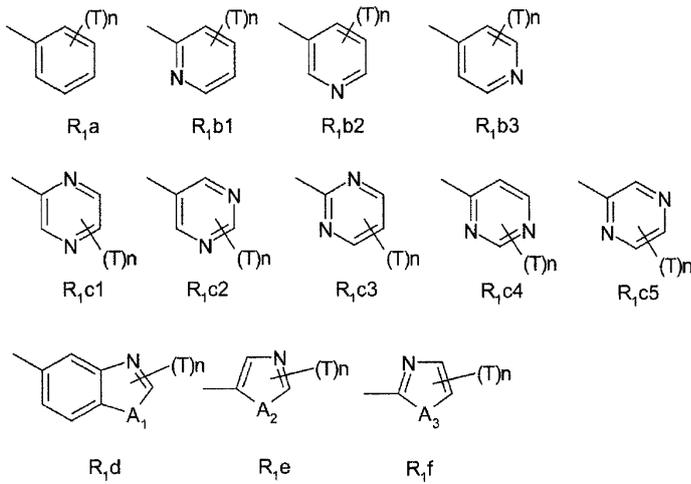
<32> Y는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 벤조이

미다졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 나프탈렌, 벤조티오펜으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 나타내며(해당 연결기는 비치환이거나, -할로겐 원자, -C₁₋₆알킬 또는 -OC₁₋₆알킬에 의해서 1 내지 6개소 치환될 수도 있음)

- <33> 단, X와 Y가 동시에 단결합인 것은 아니고;
- <34> Z는 수소 원자 또는 하기 A군으로부터 선택되는 치환기이며;
- <35> A군:
- <36> -C₁₋₆알킬,
- <37> -에틸닐,
- <38> -할로게노 C₁₋₆알킬,
- <39> -Cyc,
- <40> -C₁₋₆알킬렌-OR,
- <41> -C₁₋₆알킬렌-COR,
- <42> -C₁₋₆알킬렌-COOR,
- <43> -C₁₋₆알킬렌-CONRR',
- <44> -C₁₋₆알킬렌-NRR',
- <45> -C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <46> -C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc,
- <47> -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <48> -C₁₋₆알킬렌-SO₂R,
- <49> -C₁₋₆알킬렌-SO₂-Cyc,
- <50> -할로겐,
- <51> -CN,
- <52> -SO₂R,
- <53> -SO₂-NRR',
- <54> -SO₂-NR-Cyc,
- <55> -SO₂-NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <56> -SO₂-Cyc,
- <57> -COR,
- <58> -CO-Cyc,
- <59> -CO-Cyc-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <60> -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <61> -CO-Cyc-Cyc,

- <62> -COOR,
- <63> -CONRR',
- <64> -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR',
- <65> -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R",
- <66> -CONR-Cyc,
- <67> -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <68> -OR,
- <69> -O-알릴,
- <70> -O-할로게노 C₁₋₆알킬,
- <71> -O-C₁₋₆알킬렌-NRR',
- <72> -O-C₁₋₆알킬렌-CONRR',
- <73> -O-C₁₋₆알킬렌-NRCOR',
- <74> -NRR',
- <75> -NH-NH₂,
- <76> -NRCOR',
- <77> -NRCO-Cyc,
- <78> -NRCO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <79> -NRCO-C₁₋₆알킬렌-OR',
- <80> -NR-C₁₋₆알킬렌-COOR',
- <81> -NR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R",
- <82> -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R",
- <83> -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'COR",
- <84> -NR-C₁₋₆알킬렌-OR',
- <85> -NR-Cyc,
- <86> -NR-Cyc-Cyc,
- <87> -NR-Cyc-CO-Cyc,
- <88> -NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <89> -NR-Cyc-NR'-Cyc,
- <90> -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <91> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <92> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc,
- <93> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc,

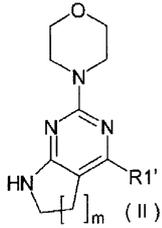
- <94> -NRSO₂R' ,
- <95> -S-C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc ,
- <96> -S-C₁₋₆알킬렌-COOR' ,
- <97> -S-C₁₋₆알킬렌-NRCOR' ,
- <98> 및 -S-C₁₋₆알킬렌-CONRR' ;
- <99> m은 1 또는 2의 정수를 나타내고;
- <100> R¹은 치환기 T를 n개 갖는 이하의 군으로부터 선택되는 환식 치환기이며;



- <101>
- <102> A₁, A₂ 및 A₃은 각각 독립적으로 NH, S 또는 O로부터 선택되고;
- <103> T는 이하 B군으로부터 선택되는 치환기를 나타내며;
- <104> B군:
- <105> -Cyc ,
- <106> -C₁₋₆알킬 ,
- <107> -C₁₋₆알킬렌-OR ,
- <108> -C₁₋₆알킬렌-NRR' ,
- <109> -C₁₋₆알킬렌-CONRR' ,
- <110> -C₁₋₆알킬렌-NRCOR' ,
- <111> -C₁₋₆알킬렌-Cyc ,
- <112> -OR ,
- <113> -O-할로게노-C₁₋₆알킬 ,
- <114> -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc ,
- <115> -O-COOR ,
- <116> -O-COR ,
- <117> -O-CONRR' ,

- <118> -NRR',
- <119> -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R",
- <120> -NR-C₁₋₆알킬렌-OR',
- <121> -할로겐,
- <122> -CO-Cyc,
- <123> -CO-CyC-Cyc,
- <124> -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <125> -COOR,
- <126> -COO-C₁₋₆알킬렌-OR,
- <127> -COO-C₁₋₆알킬렌-NRR',
- <128> -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <129> -CONRR',
- <130> -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR',
- <131> -CONR-C₁₋₆알킬렌-NR'R",
- <132> -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R",
- <133> -CONR-Cyc,
- <134> -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <135> -SO₂NRR',
- <136> -NRSO₂R',
- <137> -CN 및
- <138> -NH-NH₂;
- <139> n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수를 나타내고(n이 2 내지 5의 경우, 기 T는 동일하거나 상이할 수도 있음);
- <140> 상기 A군 및 B군에 있어서,
- <141> R, R' 및 R"은 각각 독립적으로 동일하거나 상이하고 수소 원자 또는 -C₁₋₆알킬을 나타내고(해당 -C₁₋₆알킬은 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -COOH, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NHCO(C₁₋₆알킬), -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 치환될 수도 있음);
- <142> Cyc는 탄화수소환 또는 질소 함유 복소환을 나타내며(해당 탄화수소환 및 질소 함유 복소환은 -R(이 때 R은 수소 원자는 아님), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -할로게노 C₁₋₆알킬, 할로겐 원자, -OR, -O-할로게노 C₁₋₆알킬, -NRR' 및 -SO₂R로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있음);
- <143> 상기 A군 및 B군에 있어서의 해당 -C₁₋₆알킬렌-은 -C₁₋₆알킬, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있다. 또한, 상기 A군, B군 및 Cyc에서의 해당 -NRR', -NR'R" 또는 -CONRR'의 R, R' 및 R"은 인접하는 N과 하나가 되어 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환을 형성할 수도 있다]
- <144> 본 발명은 또한 상기 화학식 (I)의 화합물의 합성 중간체로서 유용한 화학식 (II)로 표시되는 화합물에도 관한

것이다.



<145>

<146> [식 중, m은 화학식 (I)과 동의이고, R^{1'}은 상기 화학식 (I)의 R¹과 동의의 기, 또는 보호기로 보호되어 있는 상기 R¹을 나타낸다]

<147> 본 발명은 추가로 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물; 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 PI3K 저해제; 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 의약적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 증식성 질환의 예방제 또는 치료제에도 관한 것이다.

<148> <발명의 효과>

<149> 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물은 우수한 PI3K 저해 효과를 갖고, 세포 증식 저해 작용을 가짐과 동시에, 체내에 있어서의 안정성 및 수용해성이 우수하기 때문에, 증식성 질환, 예를 들면 암의 예방 또는 치료제로서 사용할 수 있다. 또한, 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중 일부의 화합물은 다른 화합물의 합성 중간체로서도 유용하다. 또한, 화학식 (II)로 표시되는 화합물은 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물의 합성 중간체로서 유용하다.

<150> <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>

<151> 이하, 본 발명의 화합물, 그의 제조 방법, 그의 화합물을 함유하는 의약에 대해서 설명한다.

<152> 본 명세서에서 사용하는 용어를 이하와 같이 정의한다.

<153> 본 명세서 중 -C₁₋₆알킬이란, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상의 1가의 포화 탄화수소기를 의미한다. 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 알킬기(-C₁₋₄알킬)를 들 수 있다. 구체적으로는 예를 들면, -메틸, -에틸, -n-프로필, -i-프로필, -n-부틸, -i-부틸, -t-부틸, -sec-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -1-메틸펜틸, -2-메틸펜틸, -3-메틸펜틸, -4-메틸펜틸, -1,1-디메틸부틸, -1,2-디메틸부틸, -1,3-디메틸부틸, -2,2-디메틸부틸, -2,3-디메틸부틸, -3,3-디메틸부틸, -1-에틸부틸, -2-에틸부틸, -1,1,2-트리메틸프로필, -1,2,2-트리메틸프로필 등을 들 수 있고, 특히 바람직하게는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -i-프로필을 들 수 있다.

<154> 본 명세서 중, -C₁₋₆알킬렌이란, 탄소수 1 내지 6의 직쇄상의 2가의 포화 탄화수소기이다. -C₁₋₆알킬렌-으로는, 구체적으로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌을 들 수 있고, 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌을 들 수 있다. 또한, 해당 -C₁₋₆알킬렌-은 -C₁₋₆알킬, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 치환될 수도 있다. -C₁₋₆알킬렌-은, 바람직하게는 -OH, -메틸, -디메틸아미노로부터 선택되는 기에 의해서 치환되어 있거나 비치환이다.

<155> 본 명세서 중 -알릴이란, -2-프로페닐(-CH₂-CH=CH₂)을 나타낸다.

<156> 본 명세서에 있어서 -할로젠이란, 할로젠 원자(예를 들면, F, Cl, Br 또는 I를 들 수 있음)로부터 유도되는 1가의 기를 나타낸다. 예를 들면 -F, -Cl, -Br 및 -I를 들 수 있고, 바람직하게는 -F, -Cl을 들 수 있다.

<157> -할로게노-C₁₋₆알킬이란, 1개 이상의 상기 할로젠 원자로 치환된 상기 -C₁₋₆알킬을 의미한다. 바람직하게는 1개 이상의 -F 또는 -Cl, 보다 바람직하게는 1개 이상의 불소로 치환된 -C₁₋₄알킬이고, 예를 들면 -트리플루오로메틸, -디플루오로메틸, -모노플루오로메틸, -펜타플루오로에틸, -테트라플루오로에틸, -트리플루오로에틸, -디플루오로에틸, -모노플루오로에틸, -헵타플루오로프로필, -헥사플루오로프로필, -펜타플루오로프로필, -테트라플루오로프로필, -트리플루오로프로필, -디플루오로프로필, -모노플루오로프로필, -노나플루오로

부틸, -옥타플루오로부틸, -헵타플루오로부틸, -헥사플루오로부틸, -펜타플루오로부틸, -테트라플루오로부틸, -트리플루오로부틸, -디플루오로부틸, -모노플루오로부틸 등의 -불화 C₁₋₄알킬, -트리클로로메틸, -디클로로메틸, -모노클로로메틸, -펜타클로로에틸, -테트라클로로에틸, -트리클로로에틸, -디클로로에틸, -모노클로로에틸 등의 -염화 C₁₋₄알킬 등을 들 수 있다. -할로게노-C₁₋₆알킬은, 보다 바람직하게는 -트리플루오로메틸, -2-플루오로에틸, -2,2,2-트리플루오로에틸, -3,3,3-트리플루오로프로필, -4-플루오로부틸이다.

<158> 본 명세서에 있어서 특별한 기재가 없는 한 탄화수소환이란, 방향족 또는 비방향족의 단환 또는 2환이고, 1가 또는 2가의 탄화수소환식기로서 존재할 수 있다. 환을 구성하는 원자수는 3 내지 10을 들 수 있지만, 바람직하게는 불포화 탄화수소환으로는 탄소수 6 내지 10, 포화 탄화수소환으로는 탄소수 3 내지 6, 부분적으로 불포화인 탄화수소환으로는 탄소수 6 내지 10을 들 수 있다. 탄화수소환으로서, 구체적으로는 벤젠, 나프탈렌 등의 방향족 탄화수소환; 또한, 비방향족 탄화수소환으로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄 등의 포화 탄화수소환, 또는 인단, 테트라히드로나프탈렌, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센 등의 부분 불포화 탄화수소환을 들 수 있다. 탄화수소환으로서, 바람직하게는 벤젠을 들 수 있다.

<159> 또한 질소 함유 복소환이란, 특별한 기재가 없는 한 환원으로서 탄소 원자 이외에, 1개 이상의 질소 원자를 포함하고, 추가로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 2의 헤테로 원자를 포함할 수도 있는, 환원 3 내지 12, 바람직하게는 5 내지 6의 방향족 또는 비방향족의 단환 또는 2환이고, 1가 또는 2가의 질소 함유 복소환식기로서 존재할 수 있다. 환은 단환 또는 2환식일 수도 있지만, 바람직하게는 단환이다. 이러한 질소 함유 복소환으로는, 구체적으로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프레리딘 등의 방향족 복소환, 또는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸린, 옥사졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판 등의 비방향족 복소환을 들 수 있다. 질소 함유 복소환으로는, 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판을 들 수 있지만, 특히 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판을 들 수 있다.

<160> 본 명세서 중, "보호기"로는 일반적으로 -OH의 보호기로서 사용되는 기, 1급 아미노, 2급 아미노의 보호기로서 사용되는 기, -COOH의 보호기로서 사용되는 기, -COH의 보호기로서 사용되는 기이면 특별히 한정없이 사용할 수 있다.

<161> -OH의 보호기로는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, t-부틸기 등의 C₁₋₆알킬계 보호기; 알릴기, 비닐기 등의 C₁₋₆알케닐계 보호기; 테트라히드로피란-2-일(THP)기, 테트라히드로티오피란-2-일기, 1,4-디옥산-2-일기, 테트라히드로푸란-2-일기 등의 아세탈계 보호기, 트리메틸실릴기, 트리에틸실릴기, 이소프로필디메틸실릴기, t-부틸디메틸실릴기, 메틸디이소프로필실릴기, 메틸디-t-부틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, 디페닐메틸실릴기, 디페닐부틸실릴기, 디페닐이소프로필실릴기 또는 페닐디이소프로필실릴기 등의 알킬실릴계 보호기; 아세틸기, 프로피오닐기 등의 C₁₋₆알킬카르보닐계 보호기; 페닐카르보닐기; 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기 등의 C₁₋₆알킬-옥시카르보닐계 보호기; 메톡시메틸기, 에톡시메틸기 등의 C₁₋₆알콕시메틸계 보호기; 2-메톡시에톡시메틸기 등의 C₁₋₆알콕시알콕시메틸계 보호기; 1-에톡시에틸기 등의 알콕시에틸계 보호기; 벤질옥시메틸기; 벤질기, 4-메틸벤질기, 2-메톡시벤질기, 4-메톡시벤질기, 2,4-디메톡시벤질기, o-니트로벤질기 등의 벤질계 보호기; 포르밀기 등을 들 수 있다. 이들 중에서는 C₁₋₆알킬기, 아세탈계 보호기가 바람직하고, 이 중에서는 t-부틸기, 테트라히드로피란-2-일(THP)기 등이 보다 바람직하다.

<162> 1급 아미노, 2급 아미노의 보호기로서 사용되는 기로는, 예를 들면 메톡시카르보닐기 등의 C₁₋₆알콕시카르보닐계 보호기; 시클로프로필메톡시카르보닐기, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐기, 2-요오드에톡시카르보닐기, 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐기, 2-메틸티오에톡시카르보닐기, 2-메틸술폰에톡시카르보닐기, 이소부틸옥시카르보닐기, t-부톡시카르보닐기(BOC기) 등의 치환 C₁₋₆알킬옥시카르보닐계 보호기; 비닐옥시카르보닐기, 알릴옥시카르보닐기 등의 C₁₋₆알케닐-옥시카르보닐계 보호기; 벤질옥시카르보닐기(CBZ기); p-메톡시벤질옥시카르보닐기, 2,4-디클로로벤질옥시카르보닐기, p-시아노벤질옥시카르보닐기 등의 벤질옥시카르보닐계 보호기; 포르밀기; 아세틸기; 디클로로아세틸기, 트리클로로아세틸기, 트리플루오로아세틸기 등의 치환 C₁₋₆알킬카르보닐계 보호기; 프탈이미

드기(보호 후의 관능기명으로서); 벤질기; 2-메톡시벤질기, 4-메톡시벤질기, 3,4-디메톡시벤질기, 2,4-디메톡시벤질기 등의 벤질계 보호기 등을 들 수 있다. 이들 중에서는 벤질계 보호기, 치환 C₁₋₆알킬옥시카르보닐계 보호기, 치환 C₁₋₆알킬카르보닐계 보호기가 바람직하고, 이 중에서는 4-메톡시벤질기, 2,4-디메톡시벤질기, BOC기, 아세틸기 등이 보다 바람직하다.

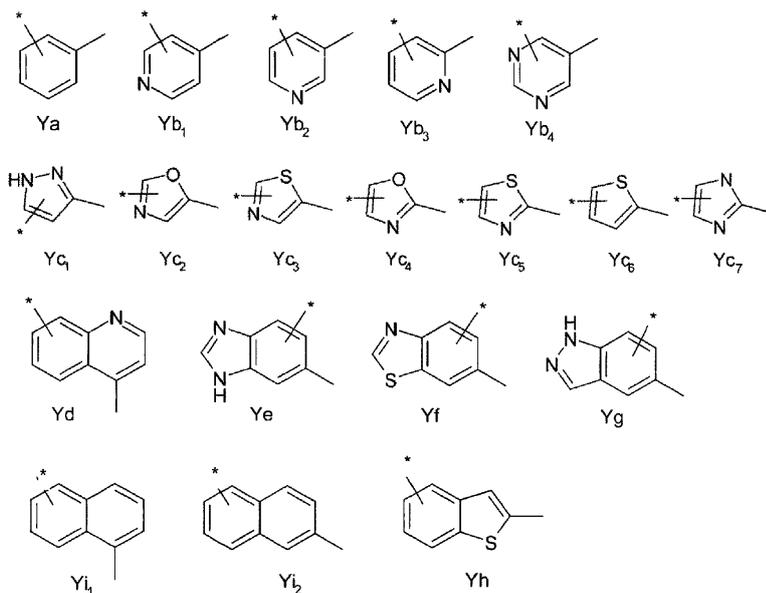
<163> -COOH의 보호기로서 사용되는 기로는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, t-부틸기, 알릴기 등의 C₁₋₆알킬계 보호기; p-니트로벤질기, p-브로모벤질기, 벤질기 등의 벤질계 보호기; 페닐기, p-니트로페닐기 등을 들 수 있다. 이들 중에서는 C₁₋₆알킬계 보호기가 바람직하고, 이 중에서는 메틸기가 보다 바람직하다.

<164> -COH의 보호기로서 사용되는 기로는, 예를 들면 디메톡시메틸기, 디에톡시메틸기, 1,3-디옥산-2-일기, 1,3-디옥솔란-2-일기 등의 시클로아세탈계 보호기가 바람직하고, 이 중에서는 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일기가 보다 바람직하다.

<165> 화학식 (I)의 화합물

<166> 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 상술한 화학식으로 표시된다. 식 중, X는 단결합, -CO-, -SO₂-, -CS-, 또는 -CH₂-로부터 선택되는 연결기이고, 바람직하게는 단결합, -CO-, -CS- 또는 -SO₂-이며, 더욱 바람직하게는 단결합, -CO-, 또는 -CS-이다.

<167> 또한 Y는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 벤조이미다졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 나프탈렌, 벤조티오펜으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 나타낸다(이 때, 해당 연결기에서의 X 및 Z와 결합하는 2개의 결합손의 치환 양식은 임의임). Y로서, 바람직하게는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 티아졸, 티오펜, 이미다졸, 퀴놀린, 나프탈렌으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 티아졸, 이미다졸로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기를 들 수 있다. 또한, 해당 연결기에서의 바람직한 치환 위치는 이하에 나타내는 화학식으로부터 선택되는 2가의 연결기(Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₁, Yc₂, Yc₃, Yc₄, Yc₅, Yc₆, Yc₇, Yd, Ye, Yf, Yg, Yi₁, Yi₂ 및 Yh)를 들 수 있다. 또한, 해당 연결기는 비치환이거나, -할로젠 원자, -C₁₋₆알킬 또는 -OC₁₋₆알킬에 의해, 바람직하게는 염소 원자, 불소 원자, -메틸 또는 -메톡시에 의해서 임의의 위치에서 1 내지 6개소 치환될 수도 있다. 또한, 해당 연결기는 비치환이거나 또는 -플루오로, -메틸 또는 -메톡시에 의해서 1 또는 2개소 치환되어 있는 것이 더욱 바람직하다. 또한, 이하 연결기군에 있어서의 "*"는 Z와의 결합을 나타낸다.



<168> Y로서 보다 바람직하게는 단결합, Ya, Yb₁, Yb₂, Yb₃, Yb₄, Yc₅, Yc₆, Yf, Yd, Yi₁ 및 Yc₇을 들 수 있고, 더욱 바

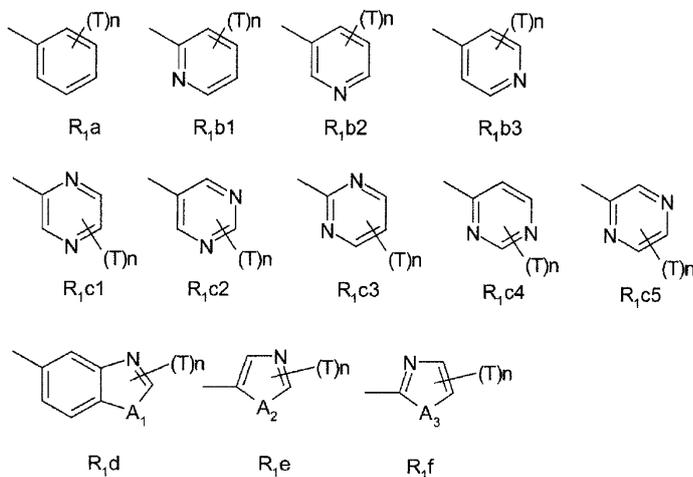
람직하게는 단결합, Y_a , Y_{b_1} , Y_{b_2} , Y_{b_3} , Y_{b_4} , Y_{c_5} 및 Y_{c_7} 을 들 수 있고, 특히 바람직하게는 단결합, Y_a , Y_{b_1} , Y_{b_2} , Y_{b_3} 및 Y_{b_4} 를 들 수 있다.

- <170> 또한, Y로서 보다 바람직하게는 단결합 또는 -플루오로, -메틸 또는 -메톡시에 의해서 1 또는 2개소 치환될 수도 있는 Y_a , Y_{b_1} , Y_{b_2} , Y_{b_3} , Y_{b_4} 로부터 선택되는 연결기를 들 수 있다.
- <171> 또한 Y의 별도의 양태로서, Y가 연결기인 경우, X 및 Z와 결합하기 위한 2개의 결합손의 관계로서, 예를 들면 바람직한 관계로는 이하를 들 수 있다.
- <172> Y_a , Y_{b_1} , Y_{b_2} , Y_{b_3} 또는 Y_{b_4} (메타 치환 또는 파라 치환); Y_{c_1} (3,5-치환); Y_{c_2} (2,5-치환); Y_{c_3} (2,5-치환); Y_{c_4} (2,4- 또는 2,5-치환); Y_{c_5} (2,4- 또는 2,5-치환); Y_{c_6} (2,4- 또는 2,5-치환); Y_{c_7} (2,4- 또는 2,5-치환); Y_d (4,6-, 4,7-, 또는 4,8-치환); Y_e (2,6- 또는 4,6-치환); Y_f (2,6- 또는 4,6-치환); Y_g (5,3- 또는 5,7-치환); Y_{i_1} (1,5-, 1,6- 또는 1,7-치환); Y_{i_2} (2,5-, 2,6-, 2,7- 또는 2,8-치환); Y_h (2,4-, 2,5-, 2,6- 또는 2,7-치환)
- <173> 단, X와 Y가 동시에 단결합인 것은 아니다.
- <174> Z는 수소 원자 또는 하기 A군으로부터 선택되는 치환기이다.
- <175> A군: $-C_{1-6}$ 알킬, -에티닐, -할로게노 C_{1-6} 알킬, -Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CONRR', $-C_{1-6}$ 알킬렌-NRR', $-C_{1-6}$ 알킬렌-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CO-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-O- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-SO₂R, $-C_{1-6}$ 알킬렌-SO₂-Cyc, -할로젠, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -SO₂-NR-Cyc, -SO₂-NR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -SO₂-Cyc, -COR, -CO-Cyc, -CO-Cyc- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -CO- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR- C_{1-6} 알킬렌-OR', -CONR- C_{1-6} 알킬렌-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -OR, -O-알릴, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, -O- C_{1-6} 알킬렌-NRR', -O- C_{1-6} 알킬렌-CONRR', -O- C_{1-6} 알킬렌-NRCOR', -NRR', -NH-NH₂, -NRCOR', -NRCO-Cyc, -NRCO- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -NRCO- C_{1-6} 알킬렌-OR', -NR- C_{1-6} 알킬렌-COOR', -NR- C_{1-6} 알킬렌-CONR'R", -NR- C_{1-6} 알킬렌-NR'R", -NR- C_{1-6} 알킬렌-NR'COR", -NR- C_{1-6} 알킬렌-OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -NR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -NR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc-CO-Cyc, -NR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc-NR'-Cyc, -NRSO₂R', -S- C_{1-6} 알킬렌-CO-Cyc, -S- C_{1-6} 알킬렌-COOR', -S- C_{1-6} 알킬렌-NRCOR' 및 -S- C_{1-6} 알킬렌-CONRR'.
- <176> Z로서, 바람직하게는 -수소 원자, 또는 이하의 치환기; $-C_{1-6}$ 알킬, -할로게노 C_{1-6} 알킬, -Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CONRR', $-C_{1-6}$ 알킬렌-NRR', $-C_{1-6}$ 알킬렌-Cyc, -할로젠, -CN, -SO₂R, -SO₂-NRR', -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -COOR, -CONRR', -CONR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -OR, -O-할로게노 C_{1-6} 알킬, -O- C_{1-6} 알킬렌-NRR', -NRR', -NR- C_{1-6} 알킬렌-NR'R", -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR- C_{1-6} 알킬렌-Cyc, -NR- C_{1-6} 알킬렌-OR', -NHSO₂R', -S- C_{1-6} 알킬렌-NRCOR', -S- C_{1-6} 알킬렌-CONRR'을 들 수 있다. 보다 바람직하게는 -수소 원자,
- <177> 또는 이하 A'군: $-C_{1-6}$ 알킬, -피페라지닐, -피페리디노, -모르폴리노, -피롤리디닐, -디히드로피롤릴, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOCH₃, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CONH₂, $-C_{1-6}$ 알킬렌-N(CH₃)₂, $-C_{1-6}$ 알킬렌-(페닐), $-C_{1-6}$ 알킬렌-(나프틸), $-C_{1-6}$ 알킬렌-(피페라지닐), -불소 원자, -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(피페라지닐), -CO-(모르폴릴), -CO-((피리딜)피페라지닐), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH- C_{1-6} 알킬렌-(피리딜), -OH, -트리플루오로메톡시, -O- C_{1-6} 알킬렌-N(CH₃)₂, -N(C_{1-6} 알킬)₂, -NR- C_{1-6} 알킬렌-N(CH₃)₂, -NR- C_{1-6} 알킬렌-(모르폴리노), -NR- C_{1-6} 알킬렌-(시클로프로필), -NR- C_{1-6} 알킬렌-(페닐), -NR-((피페라질)페닐), -NR-(페닐)-CO-(피페라지닐), -NR- C_{1-6} 알킬렌-OH, -NR- C_{1-6} 알킬렌-OCH₃, -NHSO₂(C_{1-6} 알킬), -S- C_{1-6} 알킬렌-NR₂COCH₃ 및 -S- C_{1-6} 알킬렌-CONH₂로부터 선택되는 치환기를 들 수 있다.
- <178> 상기한 -피페라지닐, -피페리디노, -모르폴리노, -피롤리디닐, -디히드로피롤릴, -페닐 및 -나프틸은 각각 -OH, -메틸, -에틸, -n-프로필, -i-프로필, -트리플루오로메틸, -2-플루오로에틸, -2,2,2-트리플루오로에틸, -3,3,3-트리플루오로프로필, -4-플루오로부틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸 또는 -페닐에 의해서 더욱 치환될 수도 있다.

<179> Z로서 더욱 바람직하게는 -수소 원자, -염소 원자, -불소 원자, -히드록시, -CN, -트리플루오로메톡시, -메톡시, -2-(N,N-디메틸아미노)-에톡시, -메틸, -에틸, -1-메틸-에틸, -n-부틸, -t-부틸, -2,2-디메틸-프로필, -n-헥실, -2-히드록시에틸, -2-히드록시-프로필, -2-히드록시-1-메틸-에틸, -페닐-에틸, -4-플루오로-페닐-메틸, -트리플루오로메틸, -나프틸메틸, -피페라진-1-일메틸, -4-메틸피페라진-1-일메틸, -4-n-프로필피페라진-1-일메틸, -4-i-프로필피페라진-1-일메틸, -4-(2'-플루오로에틸)피페라진-1-일메틸, -4-(2',2',2'-트리플루오로에틸)피페라진-1-일메틸, -4-(3',3',3'-트리플루오로프로필)피페라진-1-일메틸, -4-(4'-플루오로부틸)피페라진-1-일메틸, -3-메톡시카르보닐-n-프로필, -3-카르복실-n-프로필, -3-카르바모일-n-프로필, -2-메톡시카르보닐-에틸, -모르폴린-4-일카르보닐, -4-피리딘-3-일-피페라진-1-일카르보닐, -카르복실, -메톡시카르보닐, -에톡시카르보닐, -카르바모일, -N-피리딘-3-일메틸-카르바모일, -2-카르바모일-에틸티오, -2-아세틸아미노-에틸티오, -메틸아미노, -디메틸아미노, -에틸아미노, -n-부틸아미노, -3-히드록시-n-프로필아미노, -페닐아미노, -i-프로필아미노, -2-페닐-에틸아미노, -2,4-디플루오로-페닐아미노, -3,3-디메틸-부틸아미노, -메틸(3-메틸부틸)아미노, -3-(N,N-디메틸아미노)-n-프로필아미노, -메틸(3-(N,N-디메틸아미노)-n-부틸)아미노, -메틸(2-(N,N-디메틸아미노)-n-프로필)아미노, -메틸(3-(N,N-디메틸아미노)-n-프로필)아미노, -메틸(2-(N,N-디메틸아미노)-에틸)아미노, -메틸(2-메틸-프로필)아미노, -2-히드록시에틸아미노, -2-히드록시-1-메틸-에틸아미노, -N,N-(2-히드록시)-n-프로필아미노, -N,N-(2-히드록시에틸)-메틸아미노, -N,N-(2-메톡시에틸)메틸아미노, -N,N-에틸(2-디메틸아미노-에틸)아미노, -시클로헥실메틸아미노, -4-(4-메틸피페라진-1-일)-2,6-디플루오로페닐아미노, -4-(4-에틸피페라진-1-일)-2,6-디플루오로페닐아미노, -4-(4-에틸피페라진-1-일)-2,6-디플루오로페닐아미노, -5-(4-에틸피페라진-1-일)-2-메틸페닐아미노, -3-모르폴리닐-n-프로필아미노, -4-메틸-피페라지닐, -4-에틸-피페라지닐, -4-아세틸-피페라지닐, -4-페닐-피페라지닐, -4-디메틸아미노-피페리디노, -N-에틸-피페리디노, -3-히드록시-피페리디노, -4-히드록시-피페리디노, -N-모르폴리노, -2-히드록시메틸-피롤리딘, -3-히드록시-N-피롤리딘, -메틸술폰닐아미노, -메틸술폰닐, -아미노술폰닐, -시클로프로필메틸(n-프로필)아미노, -3,5-디메틸-모르폴리노, -3-모르폴리노-n-프로필아미노, -2-벤조시클로펜틸아미노, -N-디히드로피롤리딘디히드로피롤리딘 및 -시클로헥실아미노를 들 수 있다.

<180> 또한, m은 1 또는 2의 정수를 나타내고; 바람직하게는 1이다.

<181> 또한, R¹은 치환기 T를 n개 갖는 이하의 군으로부터 선택되는 환식 치환기이다.



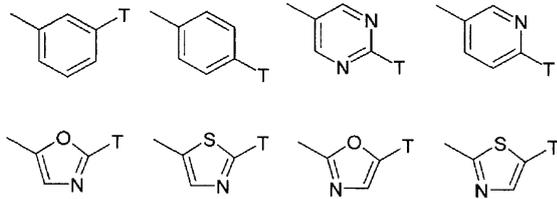
<182>

<183> 여기서 A₁, A₂ 및 A₃은 각각 독립적으로 NH, S 또는 O로부터 선택된다. A₁로서 바람직하게는 S 또는 NH를 들 수 있다. A₂로서 바람직하게는 S 또는 O를 들 수 있다. 또한, A₃으로서 바람직하게는 S 또는 O를 들 수 있다.

<184> R¹로는, 바람직하게는 R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}, R_{1d}, R_{1e}, R_{1f}를 들 수 있고, 보다 바람직하게는 R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}를 들 수 있으며, 더욱 바람직하게는 R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}, R_{1c4}, R_{1c5}이고, 특히 바람직하게는 R_{1c2}이다. 이 때의 n은 0 또는 1인 것이 바람직하다.

<185> 또한, R¹에 있어서의 -(T)_n의 치환 위치에 관한 바람직한 양태로는, 예를 들면 R₁이 R_{1a}, R_{1b1}, R_{1b2}, R_{1b3}, R_{1c1}, R_{1c2}, R_{1c3}의 경우, R₁의 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 또는 2-모르폴린-4-일-

5,6,7,8-테트라히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(모격)에 대한 치환 위치에 대하여, 메타 위치(3위치 또는 5위치) 또는 파라 위치(4위치)인 것이 바람직하고, R₁이 R_{1e}, R_{1f}인 경우, 3위치 또는 4위치인 것이 바람직하다. 이러한 R₁에 있어서의 T의 치환 위치에 대해서, 예를 들면 이하와 같이 들 수 있다.



<186>

<187>

R₁에 있어서, R₁이 특히 피리딘, 피리미딘, 티아졸로부터 유도되는 기인 경우, 이들 기는 각각 -피리딘-3-일, -피리미딘-5-일 또는 -티아졸-2-일로서 모격과 결합하고 있는 것이 바람직하다.

<188>

또한, T는 이하 B'군으로부터 선택되는 치환기를 나타낸다.

<189>

B'군: -Cyc, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-OR, -C₁₋₆알킬렌-NRR', -C₁₋₆알킬렌-CONRR', -C₁₋₆알킬렌-NRCOR', -C₁₋₆알킬렌-Cyc, -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR', -할로젠, -CO-Cyc, -CO-Cyc-Cyc, -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -COOR, -COO-C₁₋₆알킬렌-OR, -COO-C₁₋₆알킬렌-NRR', -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R', -CN 및 -NH-NH₂;

<190>

T는, 바람직하게는 -Cyc, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-(질소 함유 복소단환), -C₁₋₆알킬렌-OH, -C₁₋₆알킬렌-CONH(C₁₋₆알킬), -C₁₋₆알킬렌-NH₂, -C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -OH, -O-C₁₋₆알킬, -O-트리플루오로메틸, -O-C₁₋₆알킬렌-(피리딜), -O-C₁₋₆알킬렌-(페닐), -O-COOR, -O-COCH₃, -O-CONH(C₁₋₆알킬), -NH₂, -NR-C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -NR-C₁₋₆알킬렌-OH, -NR-C₁₋₆알킬렌-O(C₁₋₆알킬), -불소 원자, -CO-Cyc, -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -COO(C₁₋₆알킬), -COO-C₁₋₆알킬렌-OH, -COO-C₁₋₆알킬렌-OCH₃, -COO-C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -CON(C₁₋₆알킬)(페닐), -CON(C₁₋₆알킬)(C₃₋₆시클로알킬), -CON(C₁₋₆알킬)(시클로프로필메틸), -CONR-C₁₋₆알킬렌-OH, -CONR-C₁₋₆알킬렌-OCH₃, -CONR-C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -SO₂NH₂, -NHSO₂CH₃, -CN, 또는 -NH-NH₂이고, 상기한 -Cyc는 각각 -OH, -메틸, -에틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸, -페닐, 또는 -피롤리디닐에 의해서 더욱 치환될 수도 있다.

<191>

T로는, 보다 바람직하게는 이하 B'군: -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-OH, -C₁₋₆알킬렌-NH₂, -C₁₋₆알킬렌-CONH(C₁₋₆알킬), -OH, -O-C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬렌-(질소 함유 복소단환), -O-C₁₋₆알킬렌-(페닐), -O-COCH₃, -O-CONH(C₁₋₆알킬), -NH₂, -불소 원자, -COO(C₁₋₆알킬), -COO-C₁₋₆알킬렌-OH, -COO-C₁₋₆알킬렌-OCH₃, -COO-C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -CON(C₁₋₆알킬)(페닐), -CON(C₁₋₆알킬)(C₃₋₆시클로알킬), -CON(C₁₋₆알킬)(시클로프로필메틸), -CONR-C₁₋₆알킬렌-OH, -CONR-C₁₋₆알킬렌-OCH₃, -CONR-C₁₋₆알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONH₂, -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆알킬렌-(질소 함유 복소단환), -CN, -NH-NH₂ 및 -NHSO₂CH₃으로부터 선택되는 기를 들 수 있다.

<192>

여기서 상기한 T에서의 질소 함유 복소단환은 질소 원자를 1개 이상 포함하는 단환복소환이며, 질소 원자에 추가로 산소 원자, 또는 황 원자로부터 선택되는 1 내지 2의 헤테로 원자를 더욱 포함할 수도 있고, 포화, 부분적으로 불포화, 또는 방향족성의 단환을 나타낸다. 이러한 질소 함유 복소단환으로는, 예를 들면 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진 등의 방향족 복소환, 또는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸린, 옥사졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판 등의 비방향족 복소환을 들 수 있다. 질소 함유 복소환으로는, 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판을 들 수 있지만, 특히 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판을 들 수 있다. 해당 질소 함유 복소단환은 각각 -OH, -메틸,

-에틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸에 의해서 더욱 치환될 수도 있다.

<193> T로는, 더욱 바람직하게는 -히드록시, -메톡시, -t-부톡시, -에틸아미노카르보닐옥시, -메틸카르보닐옥시, -2-(2-피리딜)에톡시, -2-(3-피리딜)에톡시, -3-(3-피리딜)-n-프로폭시, -4-피리딜-메톡시, -벤질옥시, -불소 원자, -아미노, -히드라지노, -메틸, -히드록시메틸, -아미노메틸, -디에틸아미노-메틸, -카르복실, -메톡시카르보닐, -2-(N,N-디메틸아미노)-에톡시-카르보닐, -카르바모일, -메틸카르바모일, -페닐카르바모일, -디메틸카르바모일, -디에틸카르바모일, -n-프로필아미노카르보닐, -i-부틸아미노카르보닐, -1-메틸-n-부틸아미노카르보닐, -3,3-디메틸-n-부틸아미노카르보닐, -N-i-프로필-N-메틸아미노카르보닐, -N-i-부틸-N-메틸아미노카르보닐, -N-(3-메틸-n-부틸)-N-메틸아미노카르보닐, -시클로펜틸아미노카르보닐, -시클로헥실아미노카르보닐, -N-시클로프로필메틸-N-n-프로필아미노카르보닐, -2-벤조시클로펜틸아미노카르보닐, -3-히드록시-n-프로필아미노, -2-히드록시-1-페닐-아미노카르보닐, -N-에틸-N-(2-히드록시에틸)아미노카르보닐, -N-메틸-N-(2-메톡시-에틸)아미노카르보닐, -2-메톡시-에틸아미노카르보닐, -2-(N,N-디메틸아미노)-에틸아미노-카르보닐, -2-(N,N-디메틸아미노)-메틸아미노-카르보닐, -2-(N,N-디에틸아미노)-에틸아미노-카르보닐, -2-(N,N-디메틸아미노)-n-프로필아미노-카르보닐, -2-N-모르폴리닐에틸아미노카르보닐, -3-N-모르폴리닐프로필아미노카르보닐, -N-(3,5-디메틸모르폴리닐)아미노카르보닐, -(2-피리딜)메틸아미노-카르보닐, -2-(2-피리딜)에틸아미노-카르보닐, -4-피리딜-메틸아미노-카르보닐, -2-(4-피리딜)에틸아미노-카르보닐, -2-카르바모일-메틸아미노-카르보닐, -2-카르바모일-에틸아미노-카르보닐, -벤질아미노카르보닐, -2-페닐-에틸아미노-카르보닐, -N-메틸-피페라질-카르보닐, -N-에틸-피페라지노-카르보닐, -4-페닐-피페라지노카르보닐, -4-히드록시피페리디노-카르보닐, -3-히드록시-피롤리디닐-카르보닐, -2-(N-피롤리디닐)에틸-카르보닐, -2-히드록시메틸-피롤리디닐-카르보닐, -4-(N-피롤리디닐)-피페리디노-카르보닐, -N-(2,5-디히드로-1H-피롤릴)-카르보닐, -N-아제티디노-카르보닐, -4,5-디메틸-티아졸릴카르보닐, -CN, -시클로헥실메틸아미노카르보닐, -메틸술폰닐아미노를 들 수 있고, 특히 바람직하게는 -히드록시, -메톡시, -t-부톡시, 또는 -아미노를 들 수 있다.

<194> n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5의 정수를 나타내고, n이 2 내지 5의 경우, 복수의 기 T는 동일하거나 상이할 수도 있다. n은, 바람직하게는 0, 1 또는 2이고, 보다 바람직하게는 0 또는 1이며, 더욱 바람직하게는 1이다.

<195> R¹의 바람직한 한 양태로는 -3-메톡시-페닐, -3-히드록시-페닐, -4-플루오로-3-히드록시-페닐, -2-플루오로-3-히드록시-페닐, -3-히드록시메틸-페닐, -3-벤질옥시-2,6-디플루오로-페닐, -4-아미노메틸-페닐, -4-플루오로-3-히드록시메틸-페닐, -N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-카르바모일-페닐, -N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-카르바모일-페닐, -N-(2-피리딘-3-일-에틸)-3-카르바모일-페닐, N-메틸-3-카르바모일페닐, -3-(2-디메틸아미노-에톡시카르보닐)-페닐, -N-(1-메틸-부틸)-3-카르바모일-페닐, -3-(4-히드록시-피페리딘-1-일)카르보닐-페닐, -N-(2-디에틸아미노-에틸)-4-카르바모일-페닐, -3-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)카르보닐-페닐, -N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-3-카르바모일-페닐, -피리딘-3-일, -피리딘-4-일, -2-아미노-피리딘-5-일, -5-아미노-피리딘-2-일, -2-아미노-피페리딘-5-일, -2-아미노-3-메톡시-피페리딘-5-일, -2-메톡시-피페리딘-5-일, -2,4-디메톡시-피페리딘-5-일 또는 -1H-벤조이미다졸-5-일로부터 선택되는 기, 보다 바람직하게는 -3-히드록시-페닐, -4-아미노메틸-페닐, -2-아미노-피페리딘-5-일, -4-플루오로-3-히드록시-페닐, -4-플루오로-3-히드록시메틸-페닐, -2-아미노-피리딘-5-일, -5-아미노-피리딘-2-일, -2,4-디메톡시-피페리딘-5-일, -1H-벤조이미다졸-5-일, -3-(2-디메틸아미노-에톡시카르보닐)-페닐, -N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-카르바모일-페닐, 더욱 바람직하게는 -3-히드록시-페닐 또는 -2-아미노-피리미딘-5-일로부터 선택되는 기를 들 수 있고, 특히 바람직하게는 -2-아미노-피리미딘-5-일을 들 수 있다.

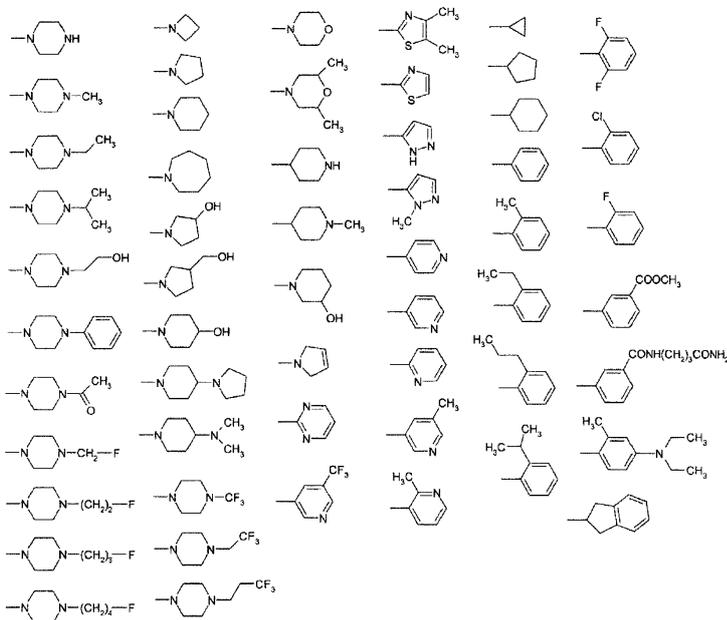
<196> 또한, 상기 A군 및 B군에 있어서, R, R' 및 R''은 동일하거나 상이하고 수소 원자 또는 -C₁₋₆알킬을 나타내고, 해당 -C₁₋₆알킬은 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -COOH, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NHCO(C₁₋₆알킬), -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 치환될 수도 있다. 또한, B군에 있어서의 R, R' 및 R''은, 바람직하게는 동일하거나 상이하여 수소 원자 또는 비치환의 -C₁₋₆알킬이다.

<197> 상기 A군 및 B군에 있어서, Cyc는 상기 탄화수소환 또는 상기 질소 함유 복소환을 나타내고, -Cyc는 방향족 또는 비방향족의 단환 또는 2환의 상기 탄화수소환 또는 상기 질소 함유 복소환으로부터 유도되는 1가의 기이며, -Cyc-는 방향족 또는 비방향족의 단환 또는 2환의 상기 탄화수소환 또는 상기 질소 함유 복소환으로부터 유도되는 2가의 기이다. 해당 탄화수소환 및 해당 질소 함유 복소환은, -R(이 때 R은 수소 원자는 아님), -CO-R, -COOR, -CONRR', -NRCOR', -할로게노 C₁₋₆알킬, 할로젠 원자, -OR, -O-할로게노 C₁₋₆알킬, -NRR' 및 -SO₂R로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있다. 또한, 상기 A군, B군 및 Cyc에서의 해당 -NRR', -NR'R''

또는 -CONRR'의 R, R' 및 R"은 인접하는 N과 하나가 되어 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환을 형성할 수도 있다. 이 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환으로는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판을 들 수 있다. 또한, 이 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환은, 추가로 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자 등의 다른 헤테로 원자를 1 내지 3개 포함할 수도 있고, 이 때 3 내지 7원의 질소 함유 포화 탄화수소환으로는 5 내지 6원인 것이 바람직하며, 예를 들면 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 피페라진, 모르폴린 등을 들 수 있다.

<198> Cyc는, 바람직하게는 비치환이거나, -OH, -O(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬렌-OH, -O(트리플루오로메틸), -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-OH, -트리플루오로메틸, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -N(C₁₋₆알킬)CO(C₁₋₆알킬), 할로젠 원자, -SO₂(C₁₋₆알킬), 또는 -CO(C₁₋₆알킬)에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있고, 보다 바람직하게는 -메틸, -에틸, -OH, -F, -Cl, -트리플루오로메틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -메톡시, -아세틸, -메톡시카르보닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기로 1 내지 3개소 치환되어 있거나, 비치환이다.

<199> -Cyc로는 바람직하게는 이하의 기를 들 수 있다.



<200>

<201> 또한, 화학식 (I)에 있어서의 -Z의 일부로서의, A군에 있어서의 Cyc의 바람직한 양태로는 탄화수소환으로서, 구체적으로는 벤젠, 나프탈렌 등의 방향족 탄화수소환; 또한, 비방향족 탄화수소환으로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄 등의 포화 탄화수소환, 또는 인단, 테트라히드로나프탈렌, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센 등의 부분 불포화 탄화수소환을 들 수 있다. 탄화수소환으로서, 바람직하게는 벤젠, 나프탈렌, 시클로프로판을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 벤젠을 들 수 있다. 또한 질소 함유 복소환으로는 구체적으로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프테리딘 등의 방향족 복소환, 또는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판 등의 비방향족 복소환을 들 수 있다. 질소 함유 복소환으로는, 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판을 들 수 있지만, 특히 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판 등의 질소 함유 복소환이 바람직하다. 이러한 Cyc에서의 탄화수소환 및 해당 질소 함유 복소환의 보다 바람직한 양태로는, 벤젠, 나프탈렌, 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 인단, 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피롤, 디히드رو피롤, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 또는 아제판으로부터 유도되는 1가 또는 2가의 기이고, 더욱 바람직한 양태로는 벤젠, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판으로부터 유도되는 1가 또는 2가의 기이다.

<202> 또한, 화학식 (I)에 있어서의 -T의 일부로서의 B군에 있어서의 Cyc의 바람직한 양태로는 탄화수소환으로서, 구

체적으로는 벤젠, 나프탈렌 등의 방향족 탄화수소환; 또한, 비방향족 탄화수소환으로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 스피로[2.3]헥산, 스피로[3.3]헵탄 등의 포화 탄화수소환, 또는 인단, 테트라히드로나프탈렌, 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센 등의 부분 불포화 탄화수소환을 들 수 있다. 탄화수소환으로서, 바람직하게는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 벤젠, 나프탈렌, 인단을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 벤젠을 들 수 있다. 또한 질소 함유 복소환으로는 구체적으로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프테리딘 등의 방향족 복소환, 또는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸린, 옥사졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 티아진, 2,5-디히드로피롤, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 아제판 등의 비방향족 복소환을 들 수 있다. 질소 함유 복소환으로는 질소 함유 복소단환인 것이 바람직하고, 해당 질소 함유 복소단환에 대해서는 상기 정의와 같다. 질소 함유 복소환으로는, 바람직하게는 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피롤, 2,5-디히드로피롤 등의 디히드로피롤, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 아제판을 들 수 있고, 이들로부터 유도되는 질소 함유 복소환기가 바람직하다. 이러한 Cyc의 보다 바람직한 양태로는 벤젠, 아질리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 피라졸, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘으로부터 유도되는 1가 또는 2가의 기이다.

- <203> 상기 A군에 있어서의 바람직한 Cyc는 비치환이거나, 각각 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -O-C₁₋₆알킬렌-OH, -C₁₋₆알킬, -C₁₋₆알킬렌-OH, -불화 C₁₋₆알킬, -COO(C₁₋₆알킬), -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), -CON(C₁₋₆알킬)₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, -SO₂(C₁₋₆알킬), 또는 -CO(C₁₋₆알킬)에 의해서 1 내지 3개소 더욱 치환될 수도 있다.
- <204> 상기 B군에 있어서의 바람직한 Cyc는 비치환이거나, 각각 -OH, -O(C₁₋₆알킬), -C₁₋₆알킬, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬), -N(C₁₋₆알킬)₂, 또는 -CO(C₁₋₆알킬)에 의해서 1 내지 3개소 더욱 치환될 수도 있고, 보다 바람직하게는 비치환이거나, -OH, -메틸, -에틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸에 의해서 1 내지 3개소 더욱 치환될 수도 있다.
- <205> 또한, 상기 A군 및 B군에 있어서, -C₁₋₆알킬렌-은 -C₁₋₆알킬, -OH, -CONH₂, -NH₂, -NH(C₁₋₆알킬) 및 -N(C₁₋₆알킬)₂로부터 선택되는 기에 의해서 1 내지 3개소 치환될 수도 있다.
- <206> 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 바람직한 화합물의 한 양태로는 이하의 조합의 치환기를 갖는 화합물을 들 수 있다.
- <207> X가 단결합, -CO-, 또는 -CS-이고;
- <208> Y가 단결합, 또는 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 티아졸, 또는 이미다졸로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기이며;
- <209> Z가 수소 원자, 또는 이하 A'군으로부터 선택되는 치환기이고;
- <210> A'군: -C₁₋₆알킬, -피페라지닐, -피페리디노, -모르폴리노, -피롤리디닐, -디히드로피롤릴, -C₁₋₆알킬렌-OH, -C₁₋₆알킬렌-COOH, -C₁₋₆알킬렌-COOCH₃, -C₁₋₆알킬렌-CONH₂, -C₁₋₆알킬렌-N(CH₃)₂, -C₁₋₆알킬렌-(페닐), -C₁₋₆알킬렌-(나프틸), -불소 원자, -C₁₋₆알킬렌-(피페라지닐), -CN, -SO₂CH₃, -SO₂-NH₂, -CO-(피페라지닐), -CO-(모르폴릴), -CO-((피리딜)피페라지닐), -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃, -CONH₂, -CONH-C₁₋₆알킬렌-(피리딜), -OH, -트리플루오로메톡시, -O-C₁₋₆알킬렌-N(CH₃)₂, -N(C₁₋₆알킬)₂, -NR-C₁₋₆알킬렌-N(CH₃)₂, -NR-C₁₋₆알킬렌-(모르폴리노), -NR-C₁₋₆알킬렌-(시클로프로필), -NR-C₁₋₆알킬렌-(페닐), -NR-((피페라지닐)페닐), -NR-(페닐)-CO-(피페라지닐), -NR-C₁₋₆알킬렌-OH, -NR-C₁₋₆알킬렌-OCH₃, -NHSO₂(C₁₋₆알킬), -S-C₁₋₆알킬렌-NRCOCH₃ 및 -S-C₁₋₆알킬렌-CONH₂(상기한 -피페라지닐, -피페리디노, -모르폴리노, -피롤리디닐, -디히드로피롤릴, -페닐, -나프틸은 각각 -OH, -메틸, -에틸, -n-프로필, -i-프로필, -트리플루오로메틸, -2-플루오로에틸, -2,2,2-트리플루오로에틸, -3,3,3-트리플루오로프로필, -4-플루오로부틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸, -페닐에 의해서 더욱 치환될 수도 있음);
- <211> R¹이 R_{1a}, R_{1b}₂, R_{1b}₃, R_{1c}₂, R_{1e}, 또는 R_{1f}이며, 이 때 A₃이 S 또는 O이고;
- <212> n이 0, 1 또는 2이며;

- <213> m이 1이고;
- <214> T가 수소 원자, 또는 이하 B' 군으로부터 선택되는 치환기를 나타내며;
- <215> B' 군: $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌-OH, $-C_{1-6}$ 알킬렌-NH₂, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CONH(C₁₋₆알킬), -OH, $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-(질소 함유 복소단환), $-O-C_{1-6}$ 알킬렌-(페닐), $-O-COCH_3$, $-O-CONH(C_{1-6}$ 알킬), -NH₂, -불소 원자, $-COO(C_{1-6}$ 알킬), $-COO-C_{1-6}$ 알킬렌-OH, $-COO-C_{1-6}$ 알킬렌-OCH₃, $-COO-C_{1-6}$ 알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₆알킬), $-CON(C_{1-6}$ 알킬)₂, $-CON(C_{1-6}$ 알킬)(페닐), $-CON(C_{1-6}$ 알킬)(C₃₋₆시클로알킬), $-CON(C_{1-6}$ 알킬)(시클로프로필메틸), $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌-OH, $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌-OCH₃, $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌-CONH₂, $-CONR-Cyc$, $-CONR-C_{1-6}$ 알킬렌-(질소 함유 복소단환), -CN, -NH-NH₂ 및 -NHSO₂CH₃(상기한 질소 함유 복소단환은 질소 원자를 1개 이상 포함하는 단환복소환이며, 질소 원자에 추가로 산소 원자, 또는 황 원자를 더욱 포함할 수도 있고, 포화, 부분적으로 불포화, 또는 방향족성의 단환을 나타낸다. 질소 함유 복소단환은 각각 -OH, -메틸, -에틸, -디메틸아미노, -히드록시메틸, -아세틸, -페닐, 또는 -피롤리디닐에 의해서 더욱 치환될 수도 있음).
- <216> 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 별도의 바람직한 화합물의 한 양태로는, 이하의 조합의 치환기를 갖는 화합물을 들 수 있다.
- <217> X가 -CO-, -CS-, -SO₂-, 또는 -CH₂-로부터 선택되는 연결기이고; 또한 Y가 단결합이며; 또한 Z가 수소 원자, 또는 $-C_{1-6}$ 알킬, -Cyc, -OR, -NRR', -NR-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -COOR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOR, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CONRR' 및 $-C_{1-6}$ 알킬렌-NRR'으로부터 선택되는 기인(Z는, 보다 바람직하게는 수소 원자, 또는 -메틸, -에틸, -t-부틸, -페닐, -피리딜, -NH-C₁₋₆알킬, -N(C₁₋₆알킬)₂, -NH-(F, -CF₃, -메틸)로부터 선택되는 기로 치환될 수도 있는 페닐), $-O-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬렌-N(C₁₋₆알킬)₂, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COOH, $-C_{1-6}$ 알킬렌-COO-C₁₋₆알킬, 또는 $-COO-C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되는 기임) 화합물.
- <218> X가 -CO-, 또는 -CS-로부터 선택되는 연결기이고; 또한 상기 Y가 단결합이며; Z가 -Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-CO-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌-Cyc, $-C_{1-6}$ 알킬렌-SO₂-Cyc, -NRCO-Cyc, -NRCO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc 및 -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc로부터 선택되는 기인 화합물.
- <219> 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 또 다른 바람직한 화합물의 한 양태로는, -X-Y-Z에서의 측쇄 중에 1개 이상의 방향족 탄화수소환, 또는 방향족 복소환을 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들면, 방향족 탄화수소환으로는 벤젠, 나프탈렌 등을 들 수 있고, 방향족 복소환으로는 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 인다졸, 티아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 옥사진, 트리아진, 인돌, 벤조이미다졸, 벤조옥사졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 벤조티오펜, 벤조푸란, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 푸린, 프테리딘 등을 들 수 있다. 바람직하게는 벤젠, 피라졸, 티아졸, 이미다졸, 피리딘, 피리미딘, 벤조이미다졸이고, 보다 바람직하게는 벤젠, 피리딘, 피리미딘이다. 방향족환이 -X-Y-Z로 표시되는 측쇄의 말단에 위치하는 경우는 1가이고, 측쇄의 중간에 위치하는 경우는 2가이다.
- <220> 이러한 조건을 만족시키는 -X-Y-Z의 바람직한 양태로서, 이하의 조합의 치환기를 갖는 화합물을 들 수 있다.
- <221> [패턴 1]
- <222> X가 단결합, -CO-, 또는 -CS-로부터 선택되는 연결기이고;
- <223> Y가 벤젠, 피리딘, 피리미딘, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 푸란, 티오펜, 퀴놀린, 벤조이미다졸, 벤조티아졸, 벤조피라졸, 나프탈렌, 벤조티오펜, 바람직하게는 벤젠, 피리딘, 피리미딘으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2가의 연결기이며;
- <224> Z가 수소 원자, 또는 A군으로부터 선택되는 치환기이다(A군은 상기와 동의임);
- <225> [패턴1] 의 보다 바람직한 패턴으로는
- <226> X가 단결합이고;

- <227> Y가 벤젠, 피리딘, 피리미딘으로부터 선택되는 환으로부터 유도되는 2개의 연결기이며;
- <228> Z가 수소 원자, 또는 A군으로부터 선택되는 치환기이다(A군은 상기와 동의임);
- <229> [패턴 2]
- <230> X가 -CO-, 또는 -CS-로부터 선택되는 연결기이고;
- <231> Y가 단결합이며;
- <232> Z가 A₀군으로부터 선택되는 치환기이다;
- <233> (A₀군; -Cyc,
- <234> -C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <235> -C₁₋₆알킬렌-CO-Cyc,
- <236> -C₁₋₆알킬렌-O-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <237> -C₁₋₆알킬렌-SO₂-Cyc,
- <238> -NRCO-Cyc,
- <239> -NRCO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <240> -NR-Cyc,
- <241> -NR-Cyc-Cyc,
- <242> -NR-Cyc-CO-Cyc,
- <243> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc,
- <244> -NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc,
- <245> -NR-Cyc-NR'-Cyc,
- <246> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc,
- <247> -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc 및
- <248> -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc;
- <249> 이고, 이 때, 해당 Cyc는 방향족 탄화수소환 또는 방향족 복소환인 것이 바람직하며, 해당 A군 또는 A₀군에서의 치환기 중에 2개의 Cyc가 존재할 때는, 적어도 한쪽이 방향족 탄화수소환 또는 방향족 복소환인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는 -Cyc는 방향족 탄화수소환이고, -Cyc는 질소 함유 복소환임)
- <250> 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물 및 그의 염으로는, 구체적으로는 이하에 기재하는 화합물 및 이하의 표에 기재하는 화합물을 들 수 있다(유리체 및 그의 염을 포함함). 단, 본 발명은 이들 예시로 한정되는 것은 아니다.
- <251> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-01);
- <252> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-02);
- <253> 5-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-03);
- <254> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-04);
- <255> 7-(1H-인다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-05);
- <256> 7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-06);

- <257> 4-(3-메톡시-페닐)-7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-07);
- <258> 4-(3-메톡시-페닐)-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-08);
- <259> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-09);
- <260> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-10);
- <261> 5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-11);
- <262> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-12);
- <263> 3-[7-(1H-인다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-13);
- <264> 3-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-14);
- <265> 3-(7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-15);
- <266> 3-[7-(2-메틸-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-16);
- <267> 3-[7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-17);
- <268> 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조니트릴(A-18);
- <269> 3-[7-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-19);
- <270> 3-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-20);
- <271> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-21);
- <272> 3-(2-모르폴린-4-일-7-o-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-22);
- <273> 3-[7-(2,4-디메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-23);
- <274> 3-[7-(3-디메틸아미노-프로필)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-24);
- <275> 3-[7-(4-이소프로필-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-25);
- <276> 3-[7-(3-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-26);
- <277> 3-[7-(4-클로로-3-메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-27);
- <278> 3-[7-(2-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-28);
- <279> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-29);
- <280> 3-[7-(5-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-30);
- <281> 3-[7-(4-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-31);
- <282> 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-32);
- <283> 2-플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-33);
- <284> 2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-34);
- <285> 2-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-35);
- <286> 3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-올(A-36);
- <287> 2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-37);

- <288> 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-3-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-38);
- <289> N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-39);
- <290> N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-40);
- <291> 3-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(A-41);
- <292> 3-{7-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(A-42);
- <293> 3-[7-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4'-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-43);
- <294> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-44);
- <295> 3-(7-{2-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-45);
- <296> 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-46);
- <297> 3-[7-(4-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-47);
- <298> N-{3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드 트리플루오로아세트산염(A-48);
- <299> 3-(2-모르폴린-4-일-7-티아졸-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-49);
- <300> 3-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-50);
- <301> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-51);
- <302> 3-(7-벤조티아졸-6-일-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-52);
- <303> 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-53);
- <304> 3-(2-모르폴린-4-일-8-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-54);
- <305> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-01);
- <306> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-02);
- <307> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-03);
- <308> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-04);
- <309> 4-메톡시-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-05);
- <310> 2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-06);
- <311> 2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-07);
- <312> 4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-08);
- <313> 4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-09);

- <314> 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-10);
- <315> 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-11);
- <316> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(B-12);
- <317> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(B-13);
- <318> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-14);
- <319> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴염산염(B-15);
- <320> 4-(3-플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-16);
- <321> 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-17);
- <322> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-피리미딘-5-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-18);
- <323> N-[4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄술폰아미드(B-19);
- <324> [2,6-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-20);
- <325> 4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-21);
- <326> 4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-22);
- <327> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-23);
- <328> 4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-24);
- <329> 4-(3-벤질옥시-2,6-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-25);
- <330> 2,4-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-26);
- <331> 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-27);
- <332> 2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-28);
- <333> 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-29);
- <334> [4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-30);
- <335> [4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-31);
- <336> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-32);
- <337> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-33);
- <338> 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-34);
- <339> [2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-35);
- <340> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-36);
- <341> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-37);
- <342> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-38);
- <343> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-39);
- <344> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-40);

- <345> 2-모르폴린-4-일-4-페닐-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-41);
- <346> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-42);
- <347> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-43);
- <348> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-44);
- <349> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-올(B-45);
- <350> 3-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-46);
- <351> 3-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(B-47);
- <352> 4-(3-메톡시-페닐)-7-(4-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-48);
- <353> 7-(4-메톡시-벤질)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-49);
- <354> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-50);
- <355> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-51);
- <356> 2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-52);
- <357> 2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-53);
- <358> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-54);
- <359> 6-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-3-일아민(B-55);
- <360> 4-(3-히드록시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(에틸아미노카르보닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-01);
- <361> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(C-02);
- <362> [4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메타논(C-03);
- <363> [4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메타논(C-04);
- <364> 1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]프로판-1-온(C-05);
- <365> 1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온(C-06);
- <366> 4-(3-t-부톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-07);
- <367> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-08);
- <368> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르발데히드(C-09);
- <369> 3-(7-메탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-10);
- <370> 3-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-11);
- <371> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-2-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-12);
- <372> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-아세트산에틸에스테르(C-13);
- <373> 3-(7-벤젠술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-14);
- <374> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(티오펜-2-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-15);
- <375> 3-[7-(3-메톡시-벤젠술폰닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-16);
- <376> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페닐아미드(C-17);
- <377> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,4-디플루오로-페닐)-아미드(C-18);

- <378> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 p-톨릴아미드(C-19);
- <379> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(C-20);
- <380> 3-[7-(4-플루오로-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-21);
- <381> 3-[7-(2,4-디플루오로-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-22);
- <382> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-술포닐]-벤조니트릴(C-23);
- <383> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-3-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-24);
- <384> 3-[7-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-25);
- <385> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-26);
- <386> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(3-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-27);
- <387> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-28);
- <388> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-p-톨릴-메타논(C-29);
- <389> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-m-톨릴-메타논(C-30);
- <390> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-31);
- <391> 2-(4-플루오로-페닐)-1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(C-32);
- <392> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐-프로판-1-온(C-33);
- <393> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(3-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-34);
- <394> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-페닐-에타논(C-35);
- <395> N-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-페닐}-아세트아미드(C-36);
- <396> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일-메타논(C-37);
- <397> (2,4-디플루오로-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논(C-38);
- <398> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-4-일-메타논(C-39);
- <399> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-o-톨릴-메타논(C-40);
- <400> (4-tert-부틸-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논(C-41);
- <401> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-벤조니트릴 트리플루오로아세트산염(C-42);
- <402> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-43);
- <403> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-1-일-메타논 트리

플루오로아세트산염(C-44);

- <404> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,3-디메틸-부탄-1-온(C-45);
- <405> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-펜탄-1-온(C-46);
- <406> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산메틸에스테르(C-47);
- <407> 5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-5-옥소-펜탄산메틸에스테르(C-48);
- <408> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-헥탄-1-온(C-49);
- <409> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드 트리플루오로아세트산염(C-50);
- <410> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페네틸-아미드 트리플루오로아세트산염(C-51);
- <411> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-나프탈렌-1-일-에타논(C-52);
- <412> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티오펜-2-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-53);
- <413> 벤조[b]티오펜-2-일-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논 트리플루오로아세트산염(C-54);
- <414> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산메틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-55);
- <415> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산부틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-56);
- <416> 3-[7-(부탄-1-술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-57);
- <417> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(D-01);
- <418> 5-(7-메탄술포닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-02);
- <419> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸아미드(D-03);
- <420> 5-(7-에틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-04);
- <421> 5-(7-벤질-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-05);
- <422> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-온(D-06);
- <423> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸아미드(D-07);
- <424> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산메틸에스테르(D-08);
- <425> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산나트륨염(D-09);
- <426> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤즈아미드(D-10);
- <427> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐프로판-1-온

(D-11);

- <428> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산 메틸에스테르(D-12);
- <429> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드(D-13);
- <430> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-티오키아르복실산에틸아미드(D-14);
- <431> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸에스테르(D-15);
- <432> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-16);
- <433> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-17);
- <434> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-18);
- <435> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-19);
- <436> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-20);
- <437> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-21);
- <438> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-22);
- <439> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-23);
- <440> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-24);
- <441> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-25);
- <442> 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-26);
- <443> [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐-메타논(D-27);
- <444> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 페닐아미드(D-28);
- <445> {[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산 에틸 에스테르(D-29);
- <446> 3-{{4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르(D-30);
- <447> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 카르바모일메틸-아미드(D-31);
- <448> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드(D-32);

- <449> { [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산(D-33);
- <450> 3-{ [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-프로피온산(D-34);
- <451> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(D-35);
- <452> 5-[7-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-36);
- <453> 5-[7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-37);
- <454> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드(D-38);
- <455> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 2-메톡시-에틸 에스테르(D-39);
- <456> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 알릴 에스테르(D-40);
- <457> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드(D-41);
- <458> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-42);
- <459> N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-43);
- <460> N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(D-44);
- <461> N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-45);
- <462> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-46);
- <463> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(D-47);
- <464> N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-48);
- <465> 5-{7-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-49);
- <466> 5-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-50);
- <467> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-51);
- <468> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산 메틸 에스테르(D-52);
- <469> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-53);
- <470> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-

피페라진-1-일)-메타논(D-54);

- <471> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드(D-55);
- <472> 4-{{4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐}-아미노}-벤조산 에틸 에스테르(D-56);
- <473> 5-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-57);
- <474> 5-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-58);
- <475> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-59);
- <476> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드(D-60);
- <477> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드(D-61);
- <478> 5-{7-[3-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-62);
- <479> 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-63);
- <480> [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피페리딘-4-일-메타논(D-64);
- <481> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-65);
- <482> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드(D-66);
- <483> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 피페리딘-4-일아미드(D-67);
- <484> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드(D-68);
- <485> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-69);
- <486> 1-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-70);
- <487> 5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-71);
- <488> 5-{7-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-72);
- <489> {5'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(D-73);
- <490> N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-74);
- <491> 4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올(D-75);

- <492> [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-76);
- <493> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드(D-77);
- <494> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피페리딘-4-일메틸)-아미드(D-78);
- <495> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-79);
- <496> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-80);
- <497> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-81);
- <498> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-82);
- <499> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-83);
- <500> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드(D-84);
- <501> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-모르폴린-4-일-메타논(D-85);
- <502> 5-{7-[3-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-86);
- <503> 5-{7-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-87);
- <504> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드(D-88);
- <505> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온(D-89);
- <506> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온(D-90);
- <507> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드(D-91);
- <508> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드(D-92);
- <509> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-93);
- <510> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-94);
- <511> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-95);
- <512> 5-{7-[3-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-96);

- <513> 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-97);
- <514> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-98);
- <515> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(D-99);
- <516> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(D-100);
- <517> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-101);
- <518> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-102);
- <519> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-103);
- <520> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-104);
- <521> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-105);
- <522> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-106);
- <523> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-107);
- <524> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-108);
- <525> 1-(4-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-109);
- <526> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-110);
- <527> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-111);
- <528> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-피페라진-1-일-메타논(D-112);
- <529> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-이소프로필-피페라진-1-일]-메타논(D-113);
- <530> 5-[7-(1-벤질옥시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-114);
- <531> 5-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-115);
- <532> N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(D-116);
- <533> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-117);

- <534> 2-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-118);
- <535> 2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-119);
- <536> {2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-120);
- <537> {2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-121);
- <538> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐}-아미드(D-122);
- <539> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-123);
- <540> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-124);
- <541> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-125);
- <542> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-126);
- <543> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐술폰닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-127);
- <544> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메타논(D-128);
- <545> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-129);
- <546> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-130);
- <547> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-131);
- <548> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(피페라진-1-술폰닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-132);
- <549> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(피페라진-1-술폰닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-133);
- <550> 1-[4-(2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-134);
- <551> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐}-메틸-아미드(D-135);
- <552> 5-(7-{3-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-136);
- <553> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-137);
- <554> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-138);

- <555> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-139);
- <556> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-140);
- <557> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-피페라진-1-일-메타논(D-141);
- <558> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-142);
- <559> 1-[4-(2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-143);
- <560> 5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-144);
- <561> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일)-메타논(D-145);
- <562> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-146);
- <563> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일)-메타논(D-147);
- <564> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-148);
- <565> 5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-149);
- <566> 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-150);
- <567> 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-151);
- <568> 2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-벤젠술폰닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-152);
- <569> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-153);
- <570> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(3-피페라진-1-일-페닐)-아미드(D-154);
- <571> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-155);
- <572> 1-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-벤질}-피페라진-1-일)-에타논(D-156);
- <573> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-157);
- <574> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-158);
- <575> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일)-메타논(D-159);

- <576> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-160);
- <577> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-(4-피페라진-1-일-페닐)-아미드(D-161);
- <578> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-162);
- <579> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-페닐-아미드(D-163);
- <580> 5-{7-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-164);
- <581> 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-2-메틸-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-165);
- <582> 2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤젠술폰일}-피페라진-1-일)-에탄올(D-166);
- <583> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일아미노}-에탄올(D-167);
- <584> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-168);
- <585> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-169);
- <586> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-170);
- <587> 2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-에탄올(D-171);
- <588> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-에탄올(D-172);
- <589> 5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-173);
- <590> 5-(2-모르폴린-4-일-7-오-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-174);
- <591> 5-{7-[2-플루오로-4-(피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-175);
- <592> 5-{7-[2-메틸-4-(피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-176);
- <593> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-177);
- <594> 5-[7-(3-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-178);
- <595> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-[2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-벤즈아미드(D-179);
- <596> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 o-톨릴아미드(D-180);
- <597> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-이소프로필

-페닐)-아미드(D-181);

- <598> 2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(D-182);
- <599> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(D-183);
- <600> 2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-184);
- <601> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-185);
- <602> 2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-186);
- <603> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-187);
- <604> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-188);
- <605> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-189);
- <606> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-190);
- <607> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-191);
- <608> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-192);
- <609> 5-[7-(4-메틸-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-193);
- <610> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미노}-페닐)-아미드(D-194);
- <611> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐}-2-모르폴린-4-일-메타논(D-195);
- <612> 5-{7-[2-메틸-4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-196);
- <613> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-197);
- <614> 5-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-198);
- <615> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메타논(D-199);
- <616> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-200);
- <617> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-201);
- <618> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-

[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-202);

- <619> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-
-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-203);
- <620> 5-[7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-
2-일아민(D-204);
- <621> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-
(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-205);
- <622> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[메틸-(2-
모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드(D-206);
- <623> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[메틸-(3-
모르폴린-4-일-프로필)-아미노]-페닐}-아미드(D-207);
- <624> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-(3-모르폴린
-4-일-프로필아미노)-페닐}-아미드(D-208);
- <625> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모
르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-209);
- <626> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 o-톨릴아미
드(D-210);
- <627> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸
-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-211);
- <628> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-
(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-212);
- <629> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-에틸-페닐)
-아미드(D-213);
- <630> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-프로필-페
닐)-아미드(D-214);
- <631> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오
로-페닐)-아미드(D-215);
- <632> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 페닐아미드
(D-216);
- <633> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-클로로-페
닐)-아미드(D-217);
- <634> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모
르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-218);
- <635> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(모
르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-219);
- <636> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-
(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-220);
- <637> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피
페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-221);
- <638> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-플루오로
-페닐)-아미드(D-222);
- <639> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-

(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-223);

- <640> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-224);
- <641> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드(D-225);
- <642> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-226);
- <643> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-{3-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드(D-227);
- <644> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-모르폴린-4-일-메타논(D-228);
- <645> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-229);
- <646> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-230);
- <647> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-231);
- <648> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-232);
- <649> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-233);
- <650> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤조니트릴(D-234);
- <651> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-235);
- <652> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-236);
- <653> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-237);
- <654> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-238);
- <655> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-239);
- <656> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-240);
- <657> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-241);
- <658> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-242);
- <659> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-243);
- <660> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-

(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-244);

- <661> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-245);
- <662> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논(D-246);
- <663> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-247);
- <664> 5-{7-[5-(모르폴린-4-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-248);
- <665> 5-{7-[5-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-249);
- <666> 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-250);
- <667> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-251);
- <668> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-252);
- <669> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-253);
- <670> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-254);
- <671> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-255);
- <672> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-256);
- <673> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-257);
- <674> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드(D-258);
- <675> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-259);
- <676> 4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-260);
- <677> 4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-261);
- <678> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 벤질-메틸-아미드(D-262);
- <679> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-페네틸-아미드(D-263);
- <680> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-264);
- <681> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-

4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-265);

- <682> 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-266);
- <683> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논(D-267);
- <684> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피페리딘-1-일-메타논(D-268);
- <685> 4-메틸-피페라진-1-카르복실산{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아미드(D-269);
- <686> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-티아졸-2-일-벤즈아미드(D-270);
- <687> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-271);
- <688> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-아제판-1-일-메타논(D-272);
- <689> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-273);
- <690> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-274);
- <691> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피리딘-3-일메틸)-아미드(D-275);
- <692> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-276);
- <693> N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-이소니코틴아미드(D-277);
- <694> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-278);
- <695> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-279);
- <696> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-280);
- <697> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-281);
- <698> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-2-일메틸-벤즈아미드(D-282);
- <699> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드(D-283);
- <700> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-284);
- <701> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-285);
- <702> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}

-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-286);

- <703> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-287);
- <704> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-288);
- <705> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-289);
- <706> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-290);
- <707> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-291);
- <708> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-292);
- <709> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-293);
- <710> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-294);
- <711> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-295);
- <712> 5-(7-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-296);
- <713> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-297);
- <714> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-298);
- <715> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-디에틸아미노-2-메틸-페닐)-아미드(D-299);
- <716> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메톡시-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-300);
- <717> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-301);
- <718> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-302);
- <719> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-303);
- <720> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-304);
- <721> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-305);
- <722> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-306);
- <723> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-모르폴

린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논(D-307);

- <724> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논(D-308);
- <725> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-309);
- <726> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-310);
- <727> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-311);
- <728> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-비페닐-3-일)-아미드(D-312);
- <729> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-313);
- <730> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-314);
- <731> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-315);
- <732> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-316);
- <733> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-317);
- <734> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-318);
- <735> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-319);
- <736> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-320);
- <737> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-321);
- <738> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-322);
- <739> 5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일아민(D-323);
- <740> {6-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-324);
- <741> 5-{7-[3-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-325);
- <742> 5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-326);
- <743> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(4-프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-327);
- <744> 5-{7-[4-(4-이소프로필-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-328);

- <745> 5-(7-{4-[4-(2-플루오로에틸)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-329);
- <746> 5-(7-{4-[4-(4-플루오로부틸)-피페라진-1-일메틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-330);
- <747> 5-(2-모르폴린-4-일-7-{4-[4-(3,3,3-트리플루오로프로필)피페라진-1-일메틸]-페닐}-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-332);
- <748> 5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)나프탈렌-2-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-333);
- <749> 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-334);
- <750> 5-[7-(2-플루오로-4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-335);
- <751> 4-(3-에틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-01);
- <752> 4-(3-메틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-02);
- <753> 4-(3-아세톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-03);
- <754> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(2-피리딘-2-일에톡시)페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-04);
- <755> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(3-피리딘-3-일-프로폭시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-05);
- <756> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(피리딘-4-일메톡시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-06);
- <757> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조니트릴(E-07);
- <758> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질아민(E-08);
- <759> N-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질]아세트아미드(E-9);
- <760> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피롤리딘-1-일메틸페놀(E-10);
- <761> 2-디에틸아미노메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페놀(E-11);
- <762> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피페리딘-1-일메틸-페놀(E-12);
- <763> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(F-01);
- <764> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-01);
- <765> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-02);
- <766> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-03);
- <767> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-04);
- <768> N-(2-디메틸아미노에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-05);
- <769> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-

벤즈아미드(G-06);

- <770> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-07);
- <771> N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-08);
- <772> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(G-09);
- <773> N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-10);
- <774> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-11);
- <775> N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-12);
- <776> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-13);
- <777> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-14);
- <778> N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-15);
- <779> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(G-16);
- <780> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-17);
- <781> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-18);
- <782> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-19);
- <783> N-벤질-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-20);
- <784> N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-21);
- <785> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-22);
- <786> N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-23);
- <787> N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-24);
- <788> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-25);
- <789> N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-26);
- <790> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산 2-디메틸아미노-에틸 에스테르(G-27);
- <791> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-28);
- <792> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(G-29);

- <793> N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-30);
- <794> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-31);
- <795> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-32);
- <796> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-33);
- <797> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-34);
- <798> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-35);
- <799> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-36);
- <800> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산 2-디메틸아미노-에틸에스테르(G-37);
- <801> N,N-디메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-38);
- <802> N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-39);
- <803> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-40);
- <804> N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-41);
- <805> N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-42);
- <806> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-43);
- <807> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-44);
- <808> N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-45);
- <809> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-46);
- <810> N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-47);
- <811> N-(1-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-48);
- <812> N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-49);
- <813> (4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-50);
- <814> (4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-51);
- <815> N-(3,3-디메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-52);

- <816> N-시클로프로필메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-53);
- <817> N-((S)-2-히드록시-1-페닐-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-54);
- <818> N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-55);
- <819> N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-56);
- <820> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-57);
- <821> N-시클로헥실메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-58);
- <822> N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-59);
- <823> N-이소프로필-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-60);
- <824> N-이소부틸-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-61);
- <825> N-에틸-N-(2-히드록시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-62);
- <826> (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-63);
- <827> N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-64);
- <828> 아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-65);
- <829> (4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-66);
- <830> N,N-디에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-67);
- <831> ((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-68);
- <832> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메타논(G-69);
- <833> (3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-70);
- <834> N-시클로헥센틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-71);
- <835> (2,5-디히드로-피롤-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-72);
- <836> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-페닐-피페라진-1-일)-메타논(G-73);

- <837> N-시클로헥실-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-74);
- <838> (2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-75);
- <839> N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-76);
- <840> N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-77);
- <841> 아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-78);
- <842> N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-79);
- <843> N-시클로헥틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-80);
- <844> (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-81);
- <845> N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-82);
- <846> (4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-83);
- <847> (4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-84);
- <848> N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-85);
- <849> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-86);
- <850> (4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-87);
- <851> N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-88);
- <852> N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-89);
- <853> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-90);
- <854> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-91);
- <855> N-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-92);
- <856> N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-93);
- <857> (3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-94);

- <858> 7-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세트산염(H-01);
- <859> 3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-02);
- <860> 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-03);
- <861> 3-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-04);
- <862> 4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올(H-05);
- <863> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(H-06);
- <864> 1-(4-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(H-07);
- <865> 3-{7-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-08);
- <866> 3-{7-[2-(2-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-09);
- <867> 3-{7-[2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-10);
- <868> 4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-3-올(H-11);
- <869> 3-{7-[2-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-12);
- <870> 3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-13);
- <871> 3-(7-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-14);
- <872> 3-(7-{2-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-15);
- <873> 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-16);
- <874> 3-{7-[2-((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-17);
- <875> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-피롤리딘-1-일-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-18);
- <876> 3-{7-[2-(시클로헥실메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-19);
- <877> 3-{7-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-20);
- <878> 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-21);
- <879> 3-(7-{2-[메틸-(3-메틸-부틸)-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-

4-일)-페놀(H-22);

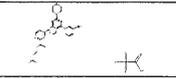
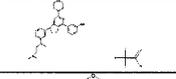
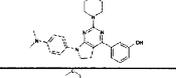
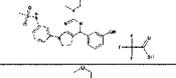
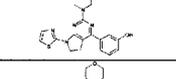
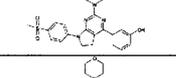
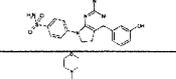
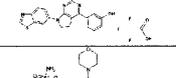
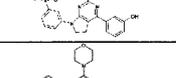
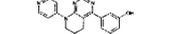
- <880> 1-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피롤리딘-3-올(H-23);
- <881> 3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(4-페닐-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-24);
- <882> 3-{7-[2-(시클로프로필메틸-프로필-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-25);
- <883> 3-{7-[2-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-26);
- <884> 3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-27);
- <885> 3-{7-[2-(인단-2-일아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-28);
- <886> 3-{7-[2-(2,5-디히드로-피롤-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-29);
- <887> 3-[7-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-30);
- <888> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-31);
- <889> 5-[7-(2-디메틸아미노에톡시-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-32);
- <890> N-[4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일]-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(H-33);
- <891> 5-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-34);
- <892> {4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(H-35);
- <893> 5-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-36);
- <894> N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(I-01).

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-A-01	(A-01)	
실시예 1-A-02	(A-02)	
실시예 1-A-03	(A-03)	
실시예 1-A-04	(A-04)	
실시예 1-A-05	(A-05)	
실시예 1-A-06	(A-06)	
실시예 1-A-07	(A-07)	
실시예 1-A-08	(A-08)	
실시예 1-A-09	(A-09)	
실시예 1-A-10	(A-10)	
실시예 1-A-11	(A-11)	
실시예 1-A-12	(A-12)	
실시예 1-A-13	(A-13)	
실시예 1-A-14	(A-14)	

실시예 1-A-15	(A-15)	
실시예 1-A-16	(A-16)	
실시예 1-A-17	(A-17)	
실시예 1-A-18	(A-18)	
실시예 1-A-19	(A-19)	
실시예 1-A-20	(A-20)	
실시예 1-A-21	(A-21)	
실시예 1-A-22	(A-22)	
실시예 1-A-23	(A-23)	
실시예 1-A-24	(A-24)	
실시예 1-A-25	(A-25)	
실시예 1-A-26	(A-26)	
실시예 1-A-27	(A-27)	
실시예 1-A-28	(A-28)	
실시예 1-A-29	(A-29)	

실시예 1-A-30	(A-30)	
실시예 1-A-31	(A-31)	
실시예 1-A-32	(A-32)	
실시예 1-A-33	(A-33)	
실시예 1-A-34	(A-34)	
실시예 1-A-35	(A-35)	
실시예 1-A-36	(A-36)	
실시예 1-A-37	(A-37)	
실시예 1-A-38	(A-38)	
실시예 1-A-39	(A-39)	
실시예 1-A-40	(A-40)	
실시예 1-A-41	(A-41)	
실시예 1-A-42	(A-42)	
실시예 1-A-43	(A-43)	
실시예 1-A-44	(A-44)	

<897>

실시예 1-A-45	(A-45)	
실시예 1-A-46	(A-46)	
실시예 1-A-47	(A-47)	
실시예 1-A-48	(A-48)	
실시예 1-A-49	(A-49)	
실시예 1-A-50	(A-50)	
실시예 1-A-51	(A-51)	
실시예 1-A-52	(A-52)	
실시예 1-A-53	(A-53)	
실시예 1-A-54	(A-54)	

<898>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-B-01	(B-01)	
실시예 1-B-02	(B-02)	
실시예 1-B-03	(B-03)	
실시예 1-B-04	(B-04)	
실시예 1-B-05	(B-05)	
실시예 1-B-06	(B-06)	
실시예 1-B-07	(B-07)	
실시예 1-B-08	(B-08)	
실시예 1-B-09	(B-09)	
실시예 1-B-10	(B-10)	
실시예 1-B-11	(B-11)	
실시예 1-B-12	(B-12)	
실시예 1-B-13	(B-13)	
실시예 1-B-14	(B-14)	

실시예 1-B-15	(B-15)	
실시예 1-B-16	(B-16)	
실시예 1-B-17	(B-17)	
실시예 1-B-18	(B-18)	
실시예 1-B-19	(B-19)	
실시예 1-B-20	(B-20)	
실시예 1-B-21	(B-21)	
실시예 1-B-22	(B-22)	
실시예 1-B-23	(B-23)	
실시예 1-B-24	(B-24)	
실시예 1-B-25	(B-25)	
실시예 1-B-26	(B-26)	
실시예 1-B-27	(B-27)	
실시예 1-B-28	(B-28)	
실시예 1-B-29	(B-29)	

<900>

실시예 1-B-30	(B-30)	
실시예 1-B-31	(B-31)	
실시예 1-B-32	(B-32)	
실시예 1-B-33	(B-33)	
실시예 1-B-34	(B-34)	
실시예 1-B-35	(B-35)	
실시예 1-B-36	(B-36)	
실시예 1-B-37	(B-37)	
실시예 1-B-38	(B-38)	
실시예 1-B-39	(B-39)	
실시예 1-B-40	(B-40)	
실시예 1-B-41	(B-41)	
실시예 1-B-42	(B-42)	
실시예 1-B-43	(B-43)	
실시예 1-B-44	(B-44)	

<901>

실시예 1-B-45	(B-45)	
실시예 1-B-46	(B-46)	
실시예 1-B-47	(B-47)	
실시예 1-B-48	(B-48)	
실시예 1-B-49	(B-49)	
실시예 1-B-50	(B-50)	
실시예 1-B-51	(B-51)	
실시예 1-B-52	(B-52)	
실시예 1-B-53	(B-53)	
실시예 1-B-54	(B-54)	
실시예 1-B-55	(B-55)	

<902>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-C-01	(C-01)	
실시예 1-C-02	(C-02)	
실시예 1-C-03	(C-03)	
실시예 1-C-04	(C-04)	
실시예 1-C-05	(C-05)	
실시예 1-C-06	(C-06)	
실시예 1-C-07	(C-07)	
실시예 1-C-08	(C-08)	
실시예 1-C-09	(C-09)	
실시예 1-C-10	(C-10)	
실시예 1-C-11	(C-11)	
실시예 1-C-12	(C-12)	
실시예 1-C-13	(C-13)	
실시예 1-C-14	(C-14)	

실시예 1-C-15	(C-15)	
실시예 1-C-16	(C-16)	
실시예 1-C-17	(C-17)	
실시예 1-C-18	(C-18)	
실시예 1-C-19	(C-19)	
실시예 1-C-20	(C-20)	
실시예 1-C-21	(C-21)	
실시예 1-C-22	(C-22)	
실시예 1-C-23	(C-23)	
실시예 1-C-24	(C-24)	
실시예 1-C-25	(C-25)	
실시예 1-C-26	(C-26)	
실시예 1-C-27	(C-27)	
실시예 1-C-28	(C-28)	
실시예 1-C-29	(C-29)	

<904>

실시예 1-C-30	(C-30)	
실시예 1-C-31	(C-31)	
실시예 1-C-32	(C-32)	
실시예 1-C-33	(C-33)	
실시예 1-C-34	(C-34)	
실시예 1-C-35	(C-35)	
실시예 1-C-36	(C-36)	
실시예 1-C-37	(C-37)	
실시예 1-C-38	(C-38)	
실시예 1-C-39	(C-39)	
실시예 1-C-40	(C-40)	
실시예 1-C-41	(C-41)	
실시예 1-C-42	(C-42)	
실시예 1-C-43	(C-43)	
실시예 1-C-44	(C-44)	

실시예 1-C-45	(C-45)	
실시예 1-C-46	(C-46)	
실시예 1-C-47	(C-47)	
실시예 1-C-48	(C-48)	
실시예 1-C-49	(C-49)	
실시예 1-C-50	(C-50)	
실시예 1-C-51	(C-51)	
실시예 1-C-52	(C-52)	
실시예 1-C-53	(C-53)	
실시예 1-C-54	(C-54)	
실시예 1-C-55	(C-55)	
실시예 1-C-56	(C-56)	
실시예 1-C-57	(C-57)	

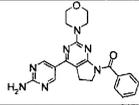
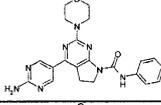
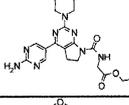
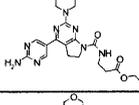
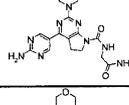
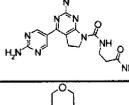
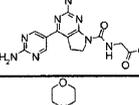
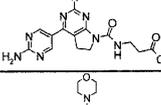
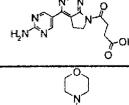
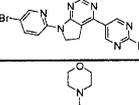
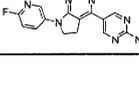
<906>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-D-01	(D-01)	
실시예 1-D-02	(D-02)	
실시예 1-D-03	(D-03)	
실시예 1-D-04	(D-04)	
실시예 1-D-05	(D-05)	
실시예 1-D-06	(D-06)	
실시예 1-D-07	(D-07)	
실시예 1-D-08	(D-08)	
실시예 1-D-09	(D-09)	
실시예 1-D-10	(D-10)	
실시예 1-D-11	(D-11)	
실시예 1-D-12	(D-12)	
실시예 1-D-13	(D-13)	
실시예 1-D-14	(D-14)	
실시예 1-D-15	(D-15)	

<907>

실시예 1-D-16	(D-16)	
실시예 1-D-17	(D-17)	
실시예 1-D-18	(D-18)	
실시예 1-D-19	(D-19)	
실시예 1-D-20	(D-20)	
실시예 1-D-21	(D-21)	
실시예 1-D-22	(D-22)	
실시예 1-D-23	(D-23)	
실시예 1-D-24	(D-24)	
실시예 1-D-25	(D-25)	
실시예 1-D-26	(D-26)	

<908>

실시예 1-D-27	(D-27)	
실시예 1-D-28	(D-28)	
실시예 1-D-29	(D-29)	
실시예 1-D-30	(D-30)	
실시예 1-D-31	(D-31)	
실시예 1-D-32	(D-32)	
실시예 1-D-33	(D-33)	
실시예 1-D-34	(D-34)	
실시예 1-D-35	(D-35)	
실시예 1-D-36	(D-36)	
실시예 1-D-37	(D-37)	

실시예 1-D-38	(D-38)	
실시예 1-D-39	(D-39)	
실시예 1-D-40	(D-40)	
실시예 1-D-41	(D-41)	
실시예 1-D-42	(D-42)	
실시예 1-D-43	(D-43)	
실시예 1-D-44	(D-44)	
실시예 1-D-45	(D-45)	
실시예 1-D-46	(D-46)	
실시예 1-D-47	(D-47)	
실시예 1-D-48	(D-48)	

<910>

실시예 1-D-49	(D-49)	
실시예 1-D-50	(D-50)	
실시예 1-D-51	(D-51)	
실시예 1-D-52	(D-52)	
실시예 1-D-53	(D-53)	
실시예 1-D-54	(D-54)	
실시예 1-D-55	(D-55)	
실시예 1-D-56	(D-56)	
실시예 1-D-57	(D-57)	
실시예 1-D-58	(D-58)	
실시예 1-D-59	(D-59)	

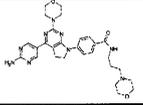
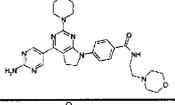
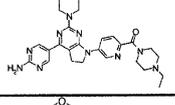
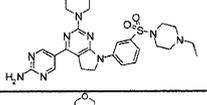
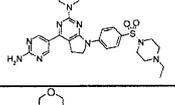
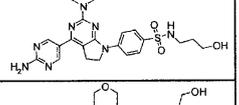
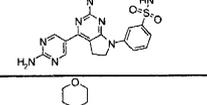
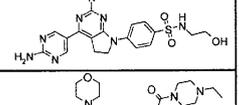
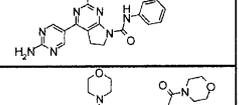
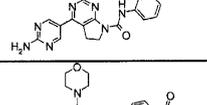
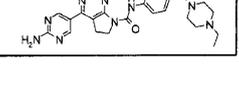
<911>

실시예 1-D-60	(D-60)	
실시예 1-D-61	(D-61)	
실시예 1-D-62	(D-62)	
실시예 1-D-63	(D-63)	
실시예 1-D-64	(D-64)	
실시예 1-D-65	(D-65)	
실시예 1-D-66	(D-66)	
실시예 1-D-67	(D-67)	
실시예 1-D-68	(D-68)	
실시예 1-D-69	(D-69)	
실시예 1-D-70	(D-70)	

실시예 1-D-71	(D-71)	
실시예 1-D-72	(D-72)	
실시예 1-D-73	(D-73)	
실시예 1-D-74	(D-74)	
실시예 1-D-75	(D-75)	
실시예 1-D-76	(D-76)	
실시예 1-D-77	(D-77)	
실시예 1-D-78	(D-78)	
실시예 1-D-79	(D-79)	
실시예 1-D-80	(D-80)	
실시예 1-D-81	(D-81)	

<913>

실시예 1-D-82	(D-82)	
실시예 1-D-83	(D-83)	
실시예 1-D-84	(D-84)	
실시예 1-D-85	(D-85)	
실시예 1-D-86	(D-86)	
실시예 1-D-87	(D-87)	
실시예 1-D-88	(D-88)	
실시예 1-D-89	(D-89)	
실시예 1-D-90	(D-90)	
실시예 1-D-91	(D-91)	
실시예 1-D-92	(D-92)	

실시예 1-D-93	(D-93)	
실시예 1-D-94	(D-94)	
실시예 1-D-95	(D-95)	
실시예 1-D-96	(D-96)	
실시예 1-D-97	(D-97)	
실시예 1-D-98	(D-98)	
실시예 1-D-99	(D-99)	
실시예 1-D-100	(D-100)	
실시예 1-D-101	(D-101)	
실시예 1-D-102	(D-102)	
실시예 1-D-103	(D-103)	

<915>

실시예 1-D-104	(D-104)	
실시예 1-D-105	(D-105)	
실시예 1-D-106	(D-106)	
실시예 1-D-107	(D-107)	
실시예 1-D-108	(D-108)	
실시예 1-D-109	(D-109)	
실시예 1-D-110	(D-110)	
실시예 1-D-111	(D-111)	
실시예 1-D-112	(D-112)	
실시예 1-D-113	(D-113)	
실시예 1-D-114	(D-114)	

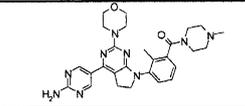
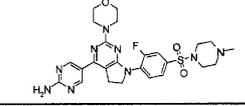
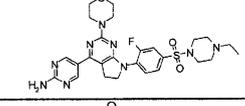
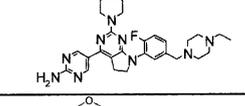
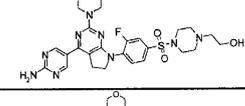
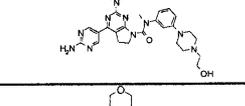
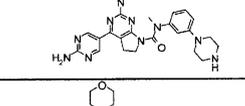
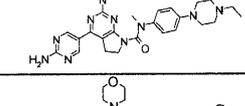
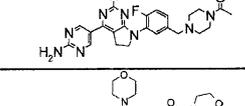
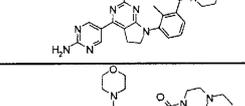
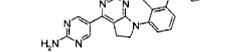
<916>

실시예 1-D-115	(D-115)	
실시예 1-D-116	(D-116)	
실시예 1-D-117	(D-117)	
실시예 1-D-118	(D-118)	
실시예 1-D-119	(D-119)	
실시예 1-D-120	(D-120)	
실시예 1-D-121	(D-121)	
실시예 1-D-122	(D-122)	
실시예 1-D-123	(D-123)	
실시예 1-D-124	(D-124)	
실시예 1-D-125	(D-125)	

<917>

실시예 1-D-126	(D-126)	
실시예 1-D-127	(D-127)	
실시예 1-D-128	(D-128)	
실시예 1-D-129	(D-129)	
실시예 1-D-130	(D-130)	
실시예 1-D-131	(D-131)	
실시예 1-D-132	(D-132)	
실시예 1-D-133	(D-133)	
실시예 1-D-134	(D-134)	
실시예 1-D-135	(D-135)	
실시예 1-D-136	(D-136)	

실시예 1-D-137	(D-137)	
실시예 1-D-138	(D-138)	
실시예 1-D-139	(D-139)	
실시예 1-D-140	(D-140)	
실시예 1-D-141	(D-141)	
실시예 1-D-142	(D-142)	
실시예 1-D-143	(D-143)	
실시예 1-D-144	(D-144)	
실시예 1-D-145	(D-145)	
실시예 1-D-146	(D-146)	
실시예 1-D-147	(D-147)	

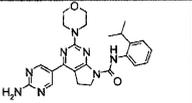
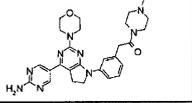
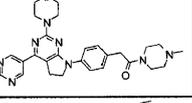
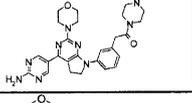
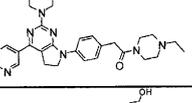
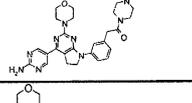
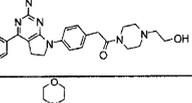
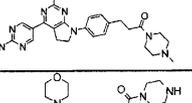
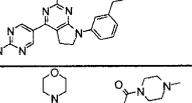
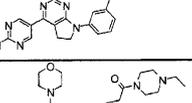
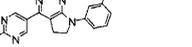
실시예 1-D-148	(D-148)	
실시예 1-D-149	(D-149)	
실시예 1-D-150	(D-150)	
실시예 1-D-151	(D-151)	
실시예 1-D-152	(D-152)	
실시예 1-D-153	(D-153)	
실시예 1-D-154	(D-154)	
실시예 1-D-155	(D-155)	
실시예 1-D-156	(D-156)	
실시예 1-D-157	(D-157)	
실시예 1-D-158	(D-158)	

실시예 1-D-159	(D-159)	
실시예 1-D-160	(D-160)	
실시예 1-D-161	(D-161)	
실시예 1-D-162	(D-162)	
실시예 1-D-163	(D-163)	
실시예 1-D-164	(D-164)	
실시예 1-D-165	(D-165)	
실시예 1-D-166	(D-166)	
실시예 1-D-167	(D-167)	
실시예 1-D-168	(D-168)	
실시예 1-D-169	(D-169)	

<921>

실시예 1-D-170	(D-170)	
실시예 1-D-171	(D-171)	
실시예 1-D-172	(D-172)	
실시예 1-D-173	(D-173)	
실시예 1-D-174	(D-174)	
실시예 1-D-175	(D-175)	
실시예 1-D-176	(D-176)	
실시예 1-D-177	(D-177)	
실시예 1-D-178	(D-178)	
실시예 1-D-179	(D-179)	
실시예 1-D-180	(D-180)	

<922>

실시예 1-D-181	(D-181)	
실시예 1-D-182	(D-182)	
실시예 1-D-183	(D-183)	
실시예 1-D-184	(D-184)	
실시예 1-D-185	(D-185)	
실시예 1-D-186	(D-186)	
실시예 1-D-187	(D-187)	
실시예 1-D-188	(D-188)	
실시예 1-D-189	(D-189)	
실시예 1-D-190	(D-190)	
실시예 1-D-191	(D-191)	

<923>

실시예 1-D-192	(D-192)	
실시예 1-D-193	(D-193)	
실시예 1-D-194	(D-194)	
실시예 1-D-195	(D-195)	
실시예 1-D-196	(D-196)	
실시예 1-D-197	(D-197)	
실시예 1-D-198	(D-198)	
실시예 1-D-199	(D-199)	
실시예 1-D-200	(D-200)	
실시예 1-D-201	(D-201)	
실시예 1-D-202	(D-202)	

<924>

실시예 1-D-203	(D-203)	
실시예 1-D-204	(D-204)	
실시예 1-D-205	(D-205)	
실시예 1-D-206	(D-206)	
실시예 1-D-207	(D-207)	
실시예 1-D-208	(D-208)	
실시예 1-D-209	(D-209)	
실시예 1-D-210	(D-210)	
실시예 1-D-211	(D-211)	
실시예 1-D-212	(D-212)	
실시예 1-D-213	(D-213)	

실시예 1-D-214	(D-214)	
실시예 1-D-215	(D-215)	
실시예 1-D-216	(D-216)	
실시예 1-D-217	(D-217)	
실시예 1-D-218	(D-218)	
실시예 1-D-219	(D-219)	
실시예 1-D-220	(D-220)	
실시예 1-D-221	(D-221)	
실시예 1-D-222	(D-222)	
실시예 1-D-223	(D-223)	
실시예 1-D-224	(D-224)	

실시예 1-D-225	(D-225)	
실시예 1-D-226	(D-226)	
실시예 1-D-227	(D-227)	
실시예 1-D-228	(D-228)	
실시예 1-D-229	(D-229)	
실시예 1-D-230	(D-230)	
실시예 1-D-231	(D-231)	
실시예 1-D-232	(D-232)	
실시예 1-D-233	(D-233)	
실시예 1-D-234	(D-234)	
실시예 1-D-235	(D-235)	

<927>

실시예 1-D-236	(D-236)	
실시예 1-D-237	(D-237)	
실시예 1-D-238	(D-238)	
실시예 1-D-239	(D-239)	
실시예 1-D-240	(D-240)	
실시예 1-D-241	(D-241)	
실시예 1-D-242	(D-242)	
실시예 1-D-243	(D-243)	
실시예 1-D-244	(D-244)	
실시예 1-D-245	(D-245)	
실시예 1-D-246	(D-246)	

실시예 1-D-247	(D-247)	
실시예 1-D-248	(D-248)	
실시예 1-D-249	(D-249)	
실시예 1-D-250	(D-250)	
실시예 1-D-251	(D-251)	
실시예 1-D-252	(D-252)	
실시예 1-D-253	(D-253)	
실시예 1-D-254	(D-254)	
실시예 1-D-255	(D-255)	
실시예 1-D-256	(D-256)	
실시예 1-D-257	(D-257)	

실시예 1-D-258	(D-258)	
실시예 1-D-259	(D-259)	
실시예 1-D-260	(D-260)	
실시예 1-D-261	(D-261)	
실시예 1-D-262	(D-262)	
실시예 1-D-263	(D-263)	
실시예 1-D-264	(D-264)	
실시예 1-D-265	(D-265)	
실시예 1-D-266	(D-266)	
실시예 1-D-267	(D-267)	
실시예 1-D-268	(D-268)	

실시예 1-D-269	(D-269)	
실시예 1-D-270	(D-270)	
실시예 1-D-271	(D-271)	
실시예 1-D-272	(D-272)	
실시예 1-D-273	(D-273)	
실시예 1-D-274	(D-274)	
실시예 1-D-275	(D-275)	
실시예 1-D-276	(D-276)	
실시예 1-D-277	(D-277)	
실시예 1-D-278	(D-278)	
실시예 1-D-279	(D-279)	

<931>

실시예 1-D-280	(D-280)	
실시예 1-D-281	(D-281)	
실시예 1-D-282	(D-282)	
실시예 1-D-283	(D-283)	
실시예 1-D-284	(D-284)	
실시예 1-D-285	(D-285)	
실시예 1-D-286	(D-286)	
실시예 1-D-287	(D-287)	
실시예 1-D-288	(D-288)	
실시예 1-D-289	(D-289)	
실시예 1-D-290	(D-290)	

실시예 1-D-291	(D-291)	
실시예 1-D-292	(D-292)	
실시예 1-D-293	(D-293)	
실시예 1-D-294	(D-294)	
실시예 1-D-295	(D-295)	
실시예 1-D-296	(D-296)	
실시예 1-D-297	(D-297)	
실시예 1-D-298	(D-298)	
실시예 1-D-299	(D-299)	
실시예 1-D-300	(D-300)	
실시예 1-D-301	(D-301)	

<933>

실시예 1-D-302	(D-302)	
실시예 1-D-303	(D-303)	
실시예 1-D-304	(D-304)	
실시예 1-D-305	(D-305)	
실시예 1-D-306	(D-306)	
실시예 1-D-307	(D-307)	
실시예 1-D-308	(D-308)	
실시예 1-D-309	(D-309)	
실시예 1-D-310	(D-310)	
실시예 1-D-311	(D-311)	
실시예 1-D-312	(D-312)	

<934>

실시예 1-D-313	(D-313)	
실시예 1-D-314	(D-314)	
실시예 1-D-315	(D-315)	
실시예 1-D-316	(D-316)	
실시예 1-D-317	(D-317)	
실시예 1-D-318	(D-318)	
실시예 1-D-319	(D-319)	
실시예 1-D-320	(D-320)	
실시예 1-D-321	(D-321)	
실시예 1-D-322	(D-322)	

<935>

실시예 1-D-323	(D-323)	
실시예 1-D-324	(D-324)	

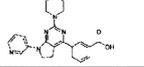
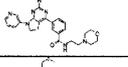
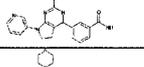
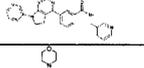
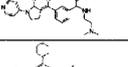
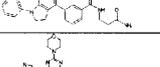
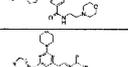
<936>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-E-01	(E-01)	
실시예 1-E-02	(E-02)	
실시예 1-E-03	(E-03)	
실시예 1-E-04	(E-04)	
실시예 1-E-05	(E-05)	
실시예 1-E-06	(E-06)	
실시예 1-E-07	(E-07)	
실시예 1-E-08	(E-08)	
실시예 1-E-09	(E-09)	
실시예 1-E-10	(E-10)	
실시예 1-E-11	(E-11)	
실시예 1-E-12	(E-12)	

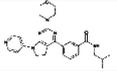
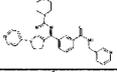
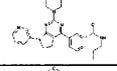
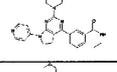
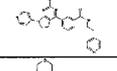
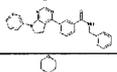
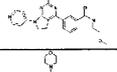
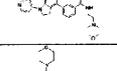
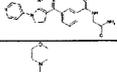
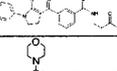
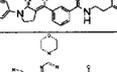
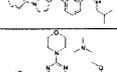
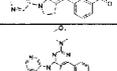
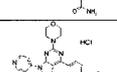
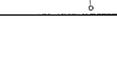
<939>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-F-01	(F-01)	

<940>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-G-01	(G-01)	
실시예 1-G-02	(G-02)	
실시예 1-G-03	(G-03)	
실시예 1-G-04	(G-04)	
실시예 1-G-05	(G-05)	
실시예 1-G-06	(G-06)	
실시예 1-G-07	(G-07)	
실시예 1-G-08	(G-08)	
실시예 1-G-09	(G-09)	
실시예 1-G-10	(G-10)	
실시예 1-G-11	(G-11)	
실시예 1-G-12	(G-12)	
실시예 1-G-13	(G-13)	
실시예 1-G-14	(G-14)	

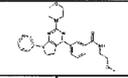
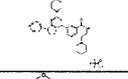
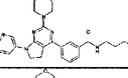
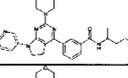
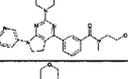
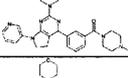
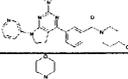
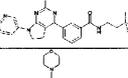
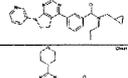
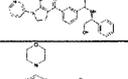
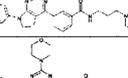
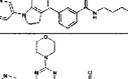
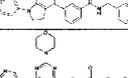
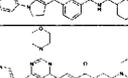
<941>

실시예 1-G-15	(G-15)	
실시예 1-G-16	(G-16)	
실시예 1-G-17	(G-17)	
실시예 1-G-18	(G-18)	
실시예 1-G-19	(G-19)	
실시예 1-G-20	(G-20)	
실시예 1-G-21	(G-21)	
실시예 1-G-22	(G-22)	
실시예 1-G-23	(G-23)	
실시예 1-G-24	(G-24)	
실시예 1-G-25	(G-25)	
실시예 1-G-26	(G-26)	
실시예 1-G-27	(G-27)	
실시예 1-G-28	(G-28)	
실시예 1-G-29	(G-29)	

<942>

실시예 1-G-30	(G-30)	
실시예 1-G-31	(G-31)	
실시예 1-G-32	(G-32)	
실시예 1-G-33	(G-33)	
실시예 1-G-34	(G-34)	
실시예 1-G-35	(G-35)	
실시예 1-G-36	(G-36)	
실시예 1-G-37	(G-37)	
실시예 1-G-38	(G-38)	
실시예 1-G-39	(G-39)	
실시예 1-G-40	(G-40)	
실시예 1-G-41	(G-41)	
실시예 1-G-42	(G-42)	
실시예 1-G-43	(G-43)	
실시예 1-G-44	(G-44)	

<943>

실시예 1-G-45	(G-45)	
실시예 1-G-46	(G-46)	
실시예 1-G-47	(G-47)	
실시예 1-G-48	(G-48)	
실시예 1-G-49	(G-49)	
실시예 1-G-50	(G-50)	
실시예 1-G-51	(G-51)	
실시예 1-G-52	(G-52)	
실시예 1-G-53	(G-53)	
실시예 1-G-54	(G-54)	
실시예 1-G-55	(G-55)	
실시예 1-G-56	(G-56)	
실시예 1-G-57	(G-57)	
실시예 1-G-58	(G-58)	
실시예 1-G-59	(G-59)	

<944>

실시예1-G-60	(G-60)	
실시예1-G-61	(G-61)	
실시예1-G-62	(G-62)	
실시예1-G-63	(G-63)	
실시예1-G-64	(G-64)	
실시예1-G-65	(G-65)	
실시예1-G-66	(G-66)	
실시예1-G-67	(G-67)	
실시예1-G-68	(G-68)	
실시예1-G-69	(G-69)	
실시예1-G-70	(G-70)	
실시예1-G-71	(G-71)	
실시예1-G-72	(G-72)	
실시예1-G-73	(G-73)	
실시예1-G-74	(G-74)	

<945>

실시예 1-G-75	(G-75)	
실시예 1-G-76	(G-76)	
실시예 1-G-77	(G-77)	
실시예 1-G-78	(G-78)	
실시예 1-G-79	(G-79)	
실시예 1-G-80	(G-80)	
실시예 1-G-81	(G-81)	
실시예 1-G-82	(G-82)	
실시예 1-G-83	(G-83)	
실시예 1-G-84	(G-84)	
실시예 1-G-85	(G-85)	
실시예 1-G-86	(G-86)	
실시예 1-G-87	(G-87)	
실시예 1-G-88	(G-88)	
실시예 1-G-89	(G-89)	

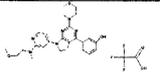
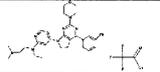
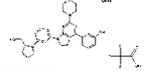
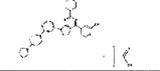
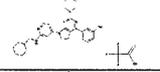
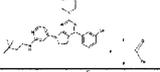
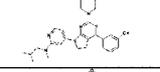
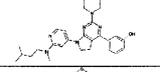
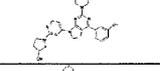
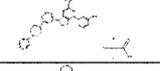
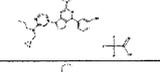
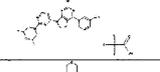
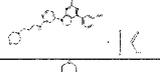
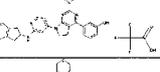
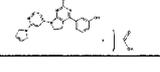
<946>

실시예 1-G-90	(G-90)	
실시예 1-G-91	(G-91)	
실시예 1-G-92	(G-92)	
실시예 1-G-93	(G-93)	
실시예 1-G-94	(G-94)	

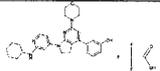
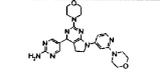
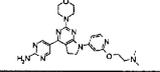
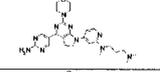
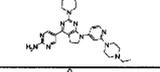
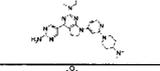
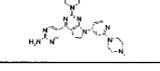
<947>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-H-01	(H-01)	
실시예 1-H-02	(H-02)	
실시예 1-H-03	(H-03)	
실시예 1-H-04	(H-04)	
실시예 1-H-05	(H-05)	
실시예 1-H-06	(H-06)	
실시예 1-H-07	(H-07)	
실시예 1-H-08	(H-08)	
실시예 1-H-09	(H-09)	
실시예 1-H-10	(H-10)	
실시예 1-H-11	(H-11)	
실시예 1-H-12	(H-12)	
실시예 1-H-13	(H-13)	
실시예 1-H-14	(H-14)	

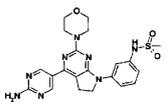
<948>

실시예 1-H-15	(H-15)	
실시예 1-H-16	(H-16)	
실시예 1-H-17	(H-17)	
실시예 1-H-18	(H-18)	
실시예 1-H-19	(H-19)	
실시예 1-H-20	(H-20)	
실시예 1-H-21	(H-21)	
실시예 1-H-22	(H-22)	
실시예 1-H-23	(H-23)	
실시예 1-H-24	(H-24)	
실시예 1-H-25	(H-25)	
실시예 1-H-26	(H-26)	
실시예 1-H-27	(H-27)	
실시예 1-H-28	(H-28)	
실시예 1-H-29	(H-29)	

<949>

실시예 1-H-30	(H-30)	
실시예 1-H-31	(H-31)	
실시예 1-H-32	(H-32)	
실시예 1-H-33	(H-33)	
실시예 1-H-34	(H-34)	
실시예 1-H-35	(H-35)	
실시예 1-H-36	(H-36)	

<950>

실시예 번호	화합물 번호	구조식
실시예 1-1-01	(1-01)	

<951>

<952>

또한, 상기한 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 중 바람직한 화합물로는, 상술한 화합물 번호 A-01, A-02, A-03, A-04, A-09, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-21, A-22, A-23, A-24, A-32, A-33, A-37, A-38, A-39, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-06, B-07, B-08, B-09, B-13, B-15, B-17, B-18, B-19, B-20, B-21, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-31, B-32, B-33, B-35, B-36, B-42, B-46, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-08, C-09, C-10, C-11, C-12, 13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-18, C-19, C-20, C-21, C-22, C-23, C-24, C-25, C-26, C-27, C-28, C-29, C-30, C-31, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-52, C-53, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08, D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, E-01, E-02, E-03, E-04, E-05, E-07, F-01, G-01, G-03, G-05, G-06, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-12, G-13, G-27, G-28, G-29, G-40, G-42, G-43, G-44, G-45, G-47, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52, G-53, G-54, G-55, G-56, G-57, G-58, G-59, G-60, G-61, G-62, G-63, G-64, G-65, G-66, G-67, G-68, G-69, G-70, G-71, G-72, G-73, G-74, G-75, G-76, G-77, G-78, G-80, G-81, G-82, G-83, G-84, G-85, G-87, G-89, G-91, G-92, G-93, G-94, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01의 화합물을 들 수 있다.

<953>

또한, 상기한 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 중 더욱 바람직한 화합물로는, 상술한 화합물 번호 A-01, A-03, A-09, A-10, A-11, A-13, A-14, A-16, A-17, A-18, A-19, A-20, A-32, A-33, A-41, A-42, A-43, A-44, A-45, A-46, A-48, A-49, A-50, A-51, A-52, A-53, B-01, B-02, B-03, B-04, B-05, B-08, B-09, B-18, B-22, B-23, B-25, B-27, B-29, B-32, B-33, B-35, B-36, B-52, B-53, B-55, C-01, C-02, C-04, C-05, C-06, C-09, C-10, C-11, C-12, C-29, C-30, C-32, C-33, C-34, C-35, C-36, C-37, C-38, C-39, C-40, C-41, C-42, C-44, C-45, C-46, C-47, C-48, C-49, C-50, C-51, C-55, C-56, C-57, D-01, D-02, D-03, D-04, D-05, D-06, D-07, D-08,

D-09, D-10, D-11, D-12, D-13, D-14, D-15, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-27, D-28, D-29, D-30, D-31, D-32, D-33, D-34, D-35, D-36, D-37, D-38, D-39, D-40, D-41, D-42, D-43, D-44, D-45, D-46, D-47, D-48, D-49, D-50, D-51, D-52, D-53, D-54, D-55, D-56, D-57, D-58, D-59, D-60, D-61, D-62, D-63, D-64, D-65, D-66, D-67, D-68, D-69, D-70, D-71, D-72, D-73, D-74, D-75, D-76, D-77, D-78, D-79, D-80, D-81, D-82, D-83, D-84, D-85, D-86, D-87, D-88, D-89, D-90, D-91, D-92, D-93, D-94, D-95, D-96, D-97, D-98, D-99, D-100, D-101, D-102, D-103, D-104, D-105, D-106, D-107, D-108, D-109, D-110, D-111, D-112, D-113, D-114, D-115, D-116, D-117, D-118, D-119, D-120, D-121, D-122, D-123, D-124, D-125, D-126, D-127, D-128, D-129, D-130, D-131, D-132, D-133, D-134, D-135, D-136, D-137, D-138, D-139, D-140, D-141, D-142, D-143, D-144, D-145, D-146, D-147, D-148, D-149, D-150, D-151, D-152, D-153, D-154, D-155, D-156, D-157, D-158, D-159, D-160, D-161, D-162, D-163, D-164, D-165, D-166, D-167, D-168, D-169, D-170, D-171, D-172, D-173, D-174, D-175, D-176, D-177, D-178, D-179, D-180, D-181, D-182, D-183, D-184, D-185, D-186, D-187, D-188, D-189, D-190, D-191, D-192, D-193, D-194, D-195, D-196, D-197, D-198, D-199, D-200, D-201, D-202, D-203, D-204, D-205, D-206, D-207, D-208, D-209, D-210, D-211, D-212, D-213, D-214, D-215, D-216, D-217, D-218, D-219, D-220, D-221, D-222, D-223, D-224, D-225, D-226, D-227, D-228, D-229, D-230, D-231, D-232, D-233, D-234, D-235, D-236, D-237, D-238, D-239, D-240, D-241, D-242, D-243, D-244, D-245, D-246, D-247, D-248, D-249, D-250, D-251, D-252, D-253, D-254, D-255, D-256, D-257, D-258, D-259, D-260, D-261, D-262, D-263, D-264, D-265, D-266, D-267, D-268, D-269, D-270, D-271, D-272, D-273, D-274, D-275, D-276, D-277, D-278, D-279, D-280, D-281, D-282, D-283, D-284, D-285, D-286, D-287, D-288, D-289, D-290, D-291, D-292, D-293, D-294, D-295, D-296, D-297, D-298, D-299, D-300, D-301, D-302, D-303, D-304, D-305, D-306, D-307, D-308, D-309, D-310, D-311, D-312, D-313, D-314, D-315, D-316, D-317, D-318, D-319, D-320, D-321, D-322, D-323, D-324, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, D-335, G-05, G-07, G-08, G-09, G-10, G-11, G-27, G-49, G-51, G-59, G-67, G-75, G-77, H-02, H-03, H-04, H-05, H-06, H-07, H-08, H-09, H-10, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36, I-01의 화합물을 들 수 있다.

<954> 또한, 특히 바람직한 화합물로는, 상술한 화합물 번호 A-09, A-14, A-32, A-44, A-48, B-02, B-03, B-09, B-22, B-32, B-35, B-55, C-55, D-01, D-02, D-03, D-16, D-17, D-18, D-19, D-20, D-21, D-22, D-23, D-24, D-25, D-26, D-42, D-95, D-101, D-102, D-103, D-104, D-108, D-128, D-137, D-138, D-139, D-172, D-223, D-231, D-237, D-242, D-264, D-265, D-273, D-286, D-290, D-307, D-318, D-325, D-326, D-327, D-328, D-329, D-330, D-332, D-333, D-334, G-05, G-27, H-12, H-32, K-34의 화합물을 들 수 있다.

<955> 본 발명 화합물은 치환기의 종류에 의해서, 입체이성체, 호변이성체가 존재하는 경우가 있지만, 본 발명에는 이들 이성체의 단리물, 또는 혼합물이 포함된다.

<956> 입체이성체로는, 예를 들면 에난티오머, 디아스테레오머, 시스 및 트랜스 기하 이성체를 포함한다. 또한, 상기 이성체의 라세미체 및 그 밖의 혼합물이 포함된다. 특히 본 발명에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 입체이성체를 포함한다.

<957> 또한 본 발명의 화합물 및 그의 의약적으로 허용할 수 있는 염에는 몇개의 호변이성 형태, 예를 들면 에놀 및 이민 형태, 케토 및 에나민 형태 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 호변이성체는, 용액 중에서 호변이성 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체의 형태로는, 통상 한쪽의 호변이성체가 우세하다. 한쪽의 호변이성체를 기재하는 것이 있지만, 본 발명에는 본 발명의 화합물 모두의 호변이성체가 포함된다.

<958> 또한, 본 발명에는 본 발명의 아트로프이성체도 포함된다. 아트로프이성체란, 회전이 제한된 이성체로 분할할 수 있는 화학식 (I)로 표시되는 화합물 I을 의미한다.

<959> 또한, 본 발명에 따른 화합물은 프리체여도, 의약적으로 허용되는 염이어도 본 발명에 포함된다. 이러한 "염"이란, 본 발명에 따른 화학식 (I)로 표시되는 화합물(화합물 I이라고도 함)과 염을 형성하고, 또한 의약적으로 허용되는 것이면 특별히 한정되지 않으며, 예를 들면 본 발명의 화합물 I과, 산이 형성하는 산염, 염기가 형성하는 염기염 등을 들 수 있다.

<960> 본 발명의 화합물 I의 약제학적으로 허용할 수 있는 산염을 제조하기 위해서 이용하는 산은, 본 발명의 화합물 I과 반응하고, 무독의 산염을 형성하는 것이 바람직하다. 산염으로는, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 아세트산염, 락트산염, 시트르산염, 산성 시

트르산염, 타르타르산염, 중타르타르산염, 숙신산염, 옥살산염, 말레산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 말론산염, 당산염, 벤조산염, 만델산염, 살리실산염, 트리플루오로아세트산염, 프로피온산염, 글루타르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에산)염 등을 들 수 있다.

<961> 본 발명의 화합물 I의 약제학적으로 허용할 수 있는 염기염을 제조하기 위해서 이용하는 염기는 본 발명의 화합물 I과 반응하고, 무독의 염기염을 형성하는 것이 바람직하다. 염기염으로는, 예를 들면 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염, 암모늄염, N-메틸글루카민염 등의 수용성 아민 부가염, 저급 알칸올암모늄염, 약학적으로 허용할 수 있는 유기 아민의 다른 염기로부터 유도되는 염을 들 수 있다.

<962> 또한, 본 발명의 화합물 I은 대기 중에 방치하여 됨으로써, 수분을 흡수하고, 흡착물이 부착되거나, 수화물이 되는 경우가 있으며, 이러한 염도, 화합물 I의 염으로서 본 발명에 포함된다.

<963> 또한, 본 발명의 화합물 I은 다른 어느 종류의 용매를 흡수하여 용매화물이 되는 경우가 있지만, 이러한 염도, 화합물 I의 염으로서 본 발명에 포함된다.

<964> 화학식 (I)의 화합물의 대표적 제조 방법

<965> 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물은, 통상의 유기 합성 수단, 예를 들면 이하에 나타내는 방법에 의해 제조할 수 있지만, 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물의 제조법은 이것으로 한정되는 것은 아니다. 또한, 이하에 나타낸 제조 방법에 있어서, 정의한 기가 실시 방법의 조건하에서 원하지 않는 화학적 변환이 발생하는 경우, 본문 중에 특별히 기재가 없는 한, 예를 들면 관능기의 보호, 탈보호 등의 수단을 이용함으로써 제조를 실시할 수 있다. 여기서 보호기의 선택 및 탈착 조작은, 예를 들면 문헌 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"(제3판, Wiley-VCH, Inc., 1999)]에 기재된 방법을 들 수 있고, 이들을 반응 조건에 따라서 적절하게 이용할 수 있다. 또한, 필요에 따라서 치환기 도입 등의 반응 공정의 순서를 변경할 수도 있다. 또한 이하에 나타낸 제조 방법에 있어서는, 전구체가 되는 관능기를 갖는 원료로 반응을 행한 후에, 일련의 반응 공정 중 적당한 단계에서 관능기 수식 반응을 행하여 원하는 성적체를 얻을 수도 있다. 관능기 수식 반응으로는, 예를 들면 문헌 [Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry"(제5판, Wiley-VCH, Inc., 2001)] 또는 문헌 [Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)]에 기재된 방법에 의해 실시할 수 있다. 제조시에 이용하는 원료 화합물로는 시판되고 있는 것을 이용하거나, 또는 필요에 따라서 통상법에 의해 제조할 수도 있다.

<966> 또한 이하의 제조 방법 및 그의 설명에 있어서, R¹'이란, 상기 정의의 R¹, 또는 보호기로 보호되어 있는 R¹을 나타낸다. 보호기로 보호되어 있는 R¹로는, 구체적으로는 치환기 T 중 -Cyc, -C₁₋₆알킬렌-OR, -C₁₋₆알킬렌-NRR', -C₁₋₆알킬렌-CONRR', -C₁₋₆알킬렌-NRCOR', -C₁₋₆알킬렌-Cyc, -OR, -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR', -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR', -CO-Cyc, -CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -COOR, -COO-C₁₋₆알킬렌-OR, -COO-C₁₋₆알킬렌-NRR', -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -SO₂NRR', -NRSO₂R' 및 -NH-NH₂(여기서 말하는 R, R', R" 및 Cyc는 상기와 동의임)에 포함되는 -COOH, -OH, -CONH₂, -CONRH 또는 1급 또는 2급 아미노기가 보호기에 따라서 보호되어 있는 환식 치환기를 들 수 있다.

<967> 또한, X', Y', Z'은 화학식 (I)에서 정의한 X, Y, Z와 동의이거나, 또는 경우에 따라서 보호기로 보호되어 있는 X, Y, Z를 나타낸다. 또한 L은 이탈기를 의미하고, 예를 들면 할로젠 원자(바람직하게는 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자임), -메탄술폰닐옥시, -트리플루오로메탄술폰닐옥시 및 -p-톨루엔술폰닐옥시 등의 술폰닐옥시계 이탈기, 메톡시, 에톡시, t-부톡시 등의 C₁₋₄알콕시기, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, t-부틸카르보닐옥시 등의 C₁₋₄알킬카르보닐옥시기, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, t-부톡시카르보닐옥시(-O-Boc) 등의 C₁₋₄알콕시카르보닐옥시기를 나타낸다. 또한, Hal은 할로젠 원자를 나타내고, 예를 들면 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자이지만, 적합하게는 염소 원자이다. 또한, PG는, 예를 들면 2,4-디메톡시벤질, 4-메톡시벤질 등의 벤질계의 보호기를 나타내고, PG₂는, 예를 들면 아세틸기 등의 C₁₋₆알킬카르보닐기, t-부톡시카르보닐기 등의 C₁₋₆알콕시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 등의 아릴 C₁₋₆알콕시카르보닐기 및 t-부틸디메틸실릴기 등의 트리

C₁-C₆알킬실릴기 등의 보호기를 나타낸다.

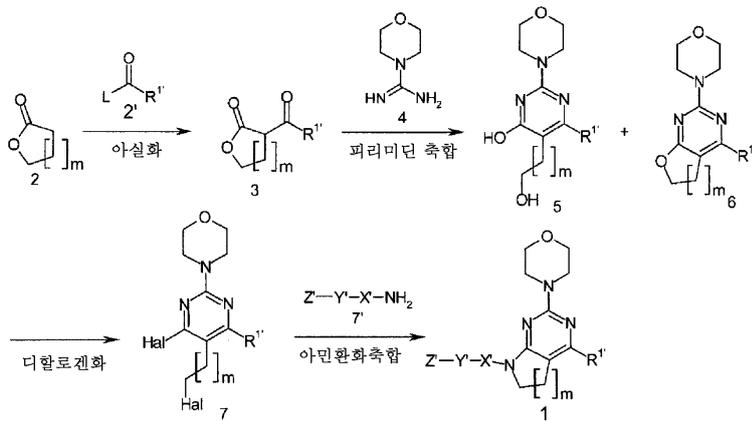
<968> 또한, 아실화란, 특정 위치에 카르보닐기를 개재시킨 원하는 치환기를 부가 또는 치환하는 반응을 나타낸다.

<969> 또한, 이하 반응 공정에서 기재하는 화학식 (I)로 표시되는 화합물은, 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물, 또는 적절한 보호기로 치환기가 보호된 해당 화합물이다. 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 보호기로 보호되어 있는 해당 화합물은 적절하게 통상법에 의해 탈보호 공정을 거침으로써 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 이하 반응 공정에서는 적절하게 통상법에 의한 보호화 공정 및 탈보호 공정을 포함한다.

<970> 또한, T, n, m, X, Y, R¹, R^{1a}는 상기 화학식 (I)에 기재된 것과 동일한 의미이다.

<971> [화학식 (I) 화합물의 일반적 합성법]

반응 공정 1A



<972>

<973> [식 중, L은 이탈기, 적합하게는 할로젠 원자, C₁₋₄알콕시기, 또는 C₁₋₄알킬카르보닐옥시기이고, 보다 적합하게는 염소 원자, 메톡시기, 또는 메틸카르보닐옥시기이다. 또한, Hal, X', Y', Z', m 및 R¹은 이미 정의한 바와 같다]

<974> 본 제조법은 3-아실-(γ 또는 δ)-락톤 유도체 3과 구아니딘 유도체 4(랭커스터(Lancaster)사 등)의 축합에 의해서 얻어지는 피리미딘 유도체 5 또는 6을 디할로젠화체 7로 변환하고, 이어서 1급 아민과의 환화 축합에 의해서 본 발명 화합물 1을 얻는 방법이다.

<975> 3-아실-(γ 또는 δ)-락톤 유도체 3은, 시판되고 있는 (γ 또는 δ)-락톤 2를 공지된 방법(T. Miyadera 등, Chem. Pharm. Bull. Jpn, 12권, 1344페이지, 1964년; K. Zbigniew 등, J. Org. Chem. 52권, 4601페이지, 1987년; P. M. Pihko 등, Synlett, 12권, 2115페이지, 2004년)을 이용하여 아실화함으로써 용이하게 제조할 수 있다. 즉, 화학식 3으로 표시되는 화합물은 (γ 또는 δ)-락톤 2를 적당한 용매(예를 들면, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔, 벤젠을 들 수 있음) 중 적당한 염기(예를 들면, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드, 리튬비스트리메틸실릴아미드 등을 들 수 있지만, 적합하게는 리튬디이소프로필아미드, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 나트륨메톡시드, 금속 나트륨 등을 들 수 있음)의 존재하에 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 -78 °C부터 실온이고, 적합하게는 -78 °C 내지 0 °C임)에서 원하는 기 R¹을 갖는 아실화체 2'(카르복실산클로라이드, 카르복실산에스테르, 카르복실산 무수물 등)과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 분 내지 24 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 5 시간이다.

<976> 상기한 바와 같이 하여 얻어진 3으로부터 피리미딘 유도체 5 또는 6으로의 변환은, 이미 알려진 아민성 화합물인 구아니딘 유도체 4를 이용하고, 공지된 축합 반응(M. Samimi 등, Tetrahedron Lett. 13권, 3457페이지, 1972년; A. Gangjee 등, J. Med. Chem. 43권, 3837페이지, 2000년)에 준하여 행할 수 있다. 즉, 화학식 5 및 6으로 표시되는 화합물은, 화학식 3으로 표시되는 화합물을 구아니딘 유도체 4(그의 무기산염 또는 유기산염 등

도 포함함)와, 적당한 용매(예를 들면, 메탄올, 에탄올, t-부탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄올, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 메탄올, 에탄올, t-부탄올, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄올, 1,4-디옥산 등을 들 수 있음) 중 적당한 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드, 트리에틸아민 등을 들 수 있지만, 적합하게는 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 트리에틸아민 등을 들 수 있음)의 존재하에 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 실온으로부터 150 °C이고, 적합하게는 실온 내지 120 °C임)로 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응 촉진을 위해 마이크로파를 조사할 수도 있다.

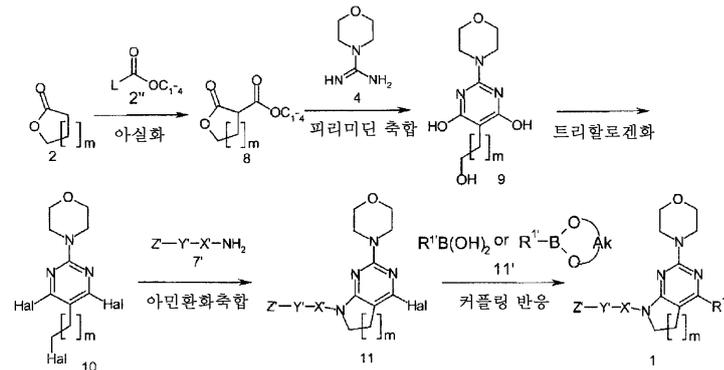
<977>

화학식 7로 표시되는 화합물은, 화학식 5 또는 6으로 표시되는 피리미딘 유도체 또는 그의 혼합물의 디할로젠화(적합하게는 디클로로화)에 의해 공지된 방법(A. Gangjee 등, J. Med. Chem. 43권, 3837페이지, 2000년; P. Rajamanickam 등, Indian J. Chem. Section B: 26 B권, 910페이지, 1987년)에 따라서 제조할 수 있다. 즉 화학식 7로 표시되는 화합물은, 화학식 5 또는 6으로 표시되는 피리미딘 유도체 또는 그의 혼합물을 적당한 용매(예를 들면, 디메틸술폭시드, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠, 니트로벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 디메틸포름아미드 및 디클로로메탄 등을 들 수 있음) 중 또는 무용매로, 적당한 할로젠화제(예를 들면 옥시염화인, 티오닐클로라이드, 빌스마이어 시약(Vilsmeier's reagent)을 들 수 있지만, 적합하게는 옥시염화인, 빌스마이어 시약 등을 들 수 있음)와, 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 실온으로부터 150 °C까지이고, 적합하게는 실온 내지 120 °C임)로 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분 내지 200 시간이고, 적합하게는 5 시간 내지 100 시간이다. 반응 촉진을 위해 마이크로파를 조사할 수도 있다.

<978>

화학식 1로 표시되는 화합물은 화학식 7로 표시되는 화합물과, 시판 또는 합성한 원하는 기 -X'-Y'-Z'을 갖는 적절한 1급 아민 유도체 7'과의 공지된 축합 반응(A. Gangjee, 등, J. Med. Chem. 43권, 3837페이지, 2000년; C. A. Leach 등, J. Med. Chem. 35권, 1845페이지, 1992년)으로 얻을 수 있다. 즉, 화학식 7로 표시되는 화합물을 적당한 용매(예를 들면, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 톨루엔 또는 1,4-디옥산, 디메톡시에탄 등을 들 수 있음) 중 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(OH)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, 팔라듐탄소, 팔라듐블랙을 들 수 있지만, 적합하게는 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂ 등을 들 수 있음), 배위자(예를 들면, PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-디메톡시-2-(디시클로헥실포스포노)비페닐(S-Phos), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐(X-Phos), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(Xantphos), 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴을 들 수 있음) 및 적당한 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 나트륨 t-부톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드, 탄산세슘, 인산칼륨 등을 들 수 있지만, 적합하게는 탄산세슘, 수산화나트륨, 나트륨 t-부톡시드, 인산칼륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드 등을 들 수 있음)의 존재하에 원하는 기를 갖는 적절한 1급 아민 유도체 7'과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 실온 내지 160 °C까지이고, 적합하게는 100 °C 내지 160 °C에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분 내지 10 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 5 시간이다. 반응 촉진을 위해 마이크로파를 조사할 수도 있다.

반응 공정 1 B



<979>

<980>

[식 중, $-OC_{1-4}$ 는 $-C_{1-4}$ 알킬옥시를 나타내고(적합하게는 -메톡시임), $-Ak$ -는 탄소 원자 1 내지 6으로 구성되는 직쇄일 수도 분지할 수도 있는 -알킬렌쇄-를 나타내며(적합하게는 -(1,1,2,2-트리메틸-에틸렌)-임), $L, m, Hal, X', Y', Z', R^1$ 은 이미 정의한 바와 같다]

<981>

본 제조법은 3- C_{1-4} 알콕시카르보닐-(γ 또는 δ)-락톤 8과 구아니딘 유도체 4의 축합에 의해서 얻어지는 트리히드록시 유도체 9를 트리할로겐체(바람직하게는 트리클로로체) 10으로 변환하고, 이어서 원하는 기를 갖는 1급 아민 7'과의 환화 축합 및 보론산 유도체 11'과의 커플링 반응에 의해서 본 발명 화합물 1을 얻는 방법이다.

<982>

3- C_{1-4} 알콕시카르보닐-(γ 또는 δ)-락톤 8은 반응 공정 1A의 2 내지 3을 얻는 방법에 준하여, 적당한 아실화제(반응 공정 1A에서의 아실화제 2'에 있어서, $-R^1$ 대신에 $-C_{1-4}$ 알킬옥시기를 갖는 아실화제 2"(이 때의 L 은, 적합하게는 염소 원자, -메톡시, 또는 -메틸카르보닐옥시임)을 사용할 수 있다. 예를 들면 클로로포름산메틸에스테르, 탄산디메틸 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<983>

얻어진 8에서 피리미딘 유도체 9로의 변환은, 반응 공정 1A의 화합물 3으로부터 화합물 5 또는 화합물 6을 얻는 방법에 준하여, 구아니딘 유도체 4와의 축합 반응에 의해 제조할 수 있다(D. L. Dunn 등, J. Org. Chem. 40권, 3713페이지, 1975년; K. Burdeska 등, Helv. Chim. Acta, 64권, 113페이지, 1981년; P. Wang 등, Huaxue Xuebao, 42권, 722페이지, 1984년). 즉, 화학식 9로 표시되는 화합물은, 화학식 8로 표시되는 화합물을 구아니딘 유도체 4(구아니딘 유도체 및 그의 무기산염 또는 유기산염 등)와, 적당한 용매(메탄올, 에탄올, t-부탄올, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄올, 1,4-디옥산 등) 중 적당한 염기(나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 칼륨메톡시드, 칼륨에톡시드, 칼륨 t-부톡시드, 트리에틸아민 등)의 존재하에 적당한 온도(실온으로부터 용매의 비점)에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<984>

화학식 10으로 표시되는 트리할로겐체 10은 반응 공정 1A에서의 화합물 5 또는 화합물 6, 또는 화합물 5 및 화합물 6의 혼합물로부터 7'에의 반응 공정에 준하여 제조할 수 있다. 즉, 화학식 9로 표시되는 화합물을 적당한 용매 중(예를 들면 디메틸포름아미드 및 디클로로메탄) 또는 무용매에서 적당한 할로겐화제(예를 들면 옥시염화인 및 티오닐클로라이드)로 적당한 온도(예를 들면 실온으로부터 용매 또는 시약의 비점까지)에서 할로겐화함으로써 얻을 수 있다(A. Gangjee 등, J. Med. Chem. 43권, 3837페이지, 2000년; P. Rajamanickam 등, Indian J. Chem. Section B: 26 B권, 910페이지, 1987년).

<985>

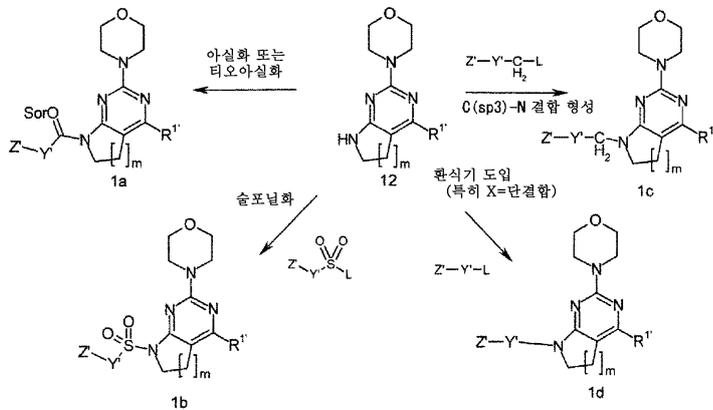
화학식 11로 표시되는 화합물은, 반응 공정 1A에서의 화합물 7로부터 화합물 1에의 반응 공정에 준하여, 화학식 10으로 표시되는 화합물과, 원하는 기 $-X'-Y'-Z'$ 을 갖는 1급 아민 유도체 7'과의 축합 반응에서 얻을 수 있다(A. Gangjee, 등, J. Med. Chem. 43권, 3837페이지, 2000년; C. A. Leach 등, J. Med. Chem. 35권, 1845페이지, 1992년). 즉, 화학식 10으로 표시되는 화합물을 적당한 용매(예를 들면 톨루엔 또는 1,4-디옥산, 디메톡시에탄 등) 중 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면 $PdCl_2, Pd(OAc)_2, Pd_2dba_3, PdCl_2[P(o-tol)_3]_2, Pd(O_2CCF_3)_2$ 등), 배위자($PPh_3, P(o-tol)_3, P(t-Bu)_3, dppf, BINAP, 2',6'$ -디메톡시-2-(디시클로헥실포스포피노)비페닐(S-Phos) 등) 및 적당한 염기(예를 들면 탄산세슘, 수산화나트륨, 칼륨 t-부톡시드, 수소화나트륨, 인산칼륨, 리튬 비스트리메틸실릴아미드($LiN(TMS)_2$) 등)의 존재하에 적당한 온도(실온으로부터 용매·시약 비점)에서 1급 아민 7'과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<986>

또한, 화학식 11로 표시되는 화합물은, 상기 반응에 있어서 팔라듐 촉매 및 배위자의 비존재하에서 동일한 반응

을 행하는 것이라도 합성할 수 있다(E. Bisagni 등, J. Org. Chem. 47권, 1500페이지, 1982년).

<987> 화학식 1로 표시되는 화합물은, 화학식 11로 표시되는 화합물과 화학식 11' 으로 표시되는 원하는 기 R¹'을 갖는 보론산 유도체와의 공지된 축합 반응(M. Havelkova 등, Synlett, 1145페이지, 1999년; G. Luo 등, Tetrahedron Lett. 43권, 5739페이지, 2002년)을 이용하여 얻을 수 있다. 즉, 보론산 유도체 11'과의 반응에서는 화학식 11로 표시되는 화합물을 적당한 용매(톨루엔, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디메톡시에탄 등) 중 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂ 등), 배위자(PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, dppf, BINAP, 2',6'-디메톡시-2-(디시클로헥실포스피노)비페닐(S-Phos), 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴 등) 및 적당한 염기(예를 들면 탄산세륨, 수산화나트륨, 칼륨 t-부톡시드, 인산칼륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드(LiN(TMS)₂) 등)의 존재하에 적당한 온도(0 내지 110 °C, 적합하게는 25 내지 110 °C)에서 보론산 유도체 11'(예를 들면, 치환기를 가질 수도 있는 페닐보론산, 치환기를 가질 수도 있는 헤테로아릴보론산, 아릴보론산피나콜에스테르 등의 보론산에스테르를 들 수 있음)과 반응시킴으로써, 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 보론산 대신에 공지된 방법으로 제조한 아릴아연 화합물을 이용하여도 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다(Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd Ed. 2004년, 2권, 815).



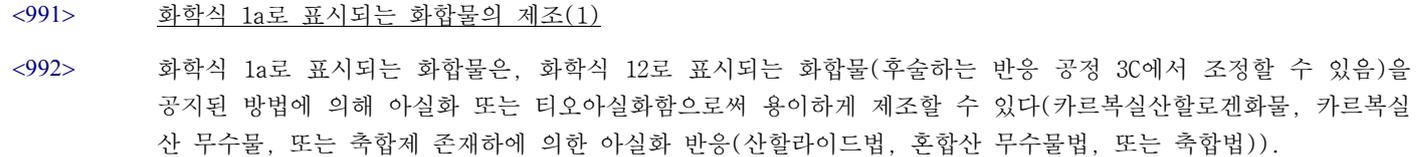
<988> [식 중, L, Y', Z', m, R¹'은 이미 정의한 바와 같다. 또한, 여기서 말하는 환식기란, 상기한 Y에서 정의하는 연결기군으로부터 선택되는 원하는 환식기이다]

<989> 본 제조 방법은, 상기한 기 Z'-Y'-X'-으로서, Z'-Y'-CO-, Z'-Y'-CS-, Z'-Y'-SO₂-, Z'-Y'-CH₂-, 또는 Z'-Y'-(이때 X'는 단결합임)으로 표시되는 기를 갖는 화학식 (I)의 여러가지 변이를 제조하기 위한 일반적 제조 방법이다. 즉, 후술하는 반응 공정 3C에서 제조 가능한 화학식 12로 표시되는 아미노 화합물을 공지된 방법을 이용한 아실화, 티오아실화, 술폰닐화, C(sp³)-N 결합 형성 반응, 환식기의 도입 반응에 부가하여 화합물 1a 내지 1d를 얻는 방법이다.

<990> 화학식 1a로 표시되는 화합물의 제조(1)

<991> 화학식 1a로 표시되는 화합물은, 화학식 12로 표시되는 화합물(후술하는 반응 공정 3C에서 조정할 수 있음)을 공지된 방법에 의해 아실화 또는 티오아실화함으로써 용이하게 제조할 수 있다(카르복실산할로겐화물, 카르복실산 무수물, 또는 축합제 존재하에 의한 아실화 반응(산할라이드법, 혼합산 무수물법, 또는 축합법)).

<992> (참고 문헌: 실험 화학 강좌 제4판(마루젠) 22권, 137페이지; Tetrahedron, 57권, 1551페이지, 2001년 등)



<993> [식 중, Y', Z', m, R¹'은 이미 정의한 바와 같다. 또한, 여기서 말하는 L은 이탈기(상세는 후술)이고, 적합하

게는 할로겐 원자, $-C_{1-4}$ 알콕시, $-C_{1-4}$ 알킬카르보닐옥시이며, 보다 적합하게는 염소 원자, -메톡시, -메틸카르보닐옥시이다]

- <996> 본 반응은 화합물 1a를 제조하는 공정에서, 화학식 12로 표시되는 화합물과 원하는 Z'-Y'-을 갖는 카르복실산 또는 해당 카르복실산의 반응성 유도체(산할라이드류, 혼합산 무수물, 또는 활성 에스테르류)를 반응시킴으로써 달성된다.
- <997> 본 반응은, 예를 들면 산할라이드법, 혼합산 무수물법, 활성 에스테르법, 또는 축합법에 의해서 행해진다.
- <998> 산할라이드법은 불활성 용매 중, 원하는 Z'-Y'-을 갖는 카르복실산(Z'-Y'-COOH), 티오키르복실산(Z'-Y'-CSOH), 또는 디티오키르복실산(Z'-Y'-CSSH) 등을 할로겐화제(예를 들면, 티오닐클로라이드, 옥살산클로라이드, 오산화인 등)와 반응시켜 산할라이드(상기 화학식 Z'-Y'-CO-L 또는 Z'-Y'-CS-L에서, 이 때의 L은 할로겐 원자이고, 바람직하게는 염소 원자임)를 제조하고, 그 산할라이드와 화학식 12로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 달성된다. 이 때, 염기 존재하에 반응시킬 수도 있다.
- <999> 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 아세톤, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴 등을 들 수 있다.
- <1000> 사용되는 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드 등을 들 수 있지만, 적합하게는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 탄산칼륨, 탄산세슘 등을 들 수 있다.
- <1001> 반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 할로겐화제와의 반응 및 산할라이드와 화합물 12와의 반응 모두, 예를 들면 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 용매의 비점까지이고, 적합하게는 실온 내지 용매의 비점이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 15 분 내지 100 시간, 적합하게는 30 분 내지 80 시간이다.
- <1002> 혼합산 무수물법은, 할로게노포름산 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카르복실산 무수물(여기서 C_{1-6} 알킬은, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄상의 알킬기를 의미함)과, 원하는 Z'-Y'-을 갖는 카르복실산(Z'-Y'-COOH 또는 Z'-Y'-CSOH 등)을 반응시키고, 혼합산 무수물(상기 화학식 Z'-Y'-CO-L 또는 Z'-Y'-CS-L에서, 이 때의 L이 C_{1-6} 알킬카르보닐옥시이고, 바람직하게는 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시)을 제조하고, 그의 혼합산 무수물과 화학식 12로 표시되는 화합물을 반응시킴으로써 달성된다. 혼합산 무수물을 제조하는 반응은 클로로탄산메틸, 클로로탄산에틸, 클로로탄산이소부틸, 클로로탄산헥실과 같은 할로게노탄산 C_{1-6} 알킬(적합하게는 클로로탄산에틸 또는 클로로탄산이소부틸), 무수 아세트산, 무수 프로피온산 등의 C_{1-6} 알킬카르복실산 무수물(적합하게는 무수 아세트산)과 같은 화합물을 반응시킴으로써 행해지고, 적합하게는 불활성 용매 중, 염기의 존재하에 행해진다.
- <1003> 사용되는 염기 및 불활성 용매는 본 공정의 산할라이드법으로 사용되는 것과 마찬가지로이다. 반응 온도는 용매의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (적합하게는 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$)이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 15 분 내지 24 시간(적합하게는 30 분 내지 15 시간)이다.
- <1004> 축합법은, 원하는 Z'-Y'-을 갖는 카르복실산(Z'-Y'-COOH), 티오키르복실산(Z'-Y'-CSOH), 또는 디티오키르복실산(Z'-Y'-CSSH) 등과 화학식 12로 표시되는 화합물을, 불활성 용매 중, 축합제, 염기 존재하에 또는 염기 비존재하(적합하게는 존재하)에 직접 반응시킴으로써 행해진다.
- <1005> 사용되는 상기 불활성 용매로는, 예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴 등을 들 수 있다.
- <1006> 또한, 사용되는 상기 축합제로는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린(EEDQ), 브로모-트리스(피롤리디노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드·염산염(WSCI), 또는 (벤조트리아졸일옥시)트리피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-1,2,3-벤조트리아진(HODhBt), 히드록시벤조트리아졸(HOBt) 등을 들 수 있다. 또한, 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)와 N-히드록시벤조트리아졸

(HOBt)의 조합이나, 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드·염산염(WSCI)과 3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-1,2,3-벤조트리아진(HODhBt)의 조합을 들 수도 있다.

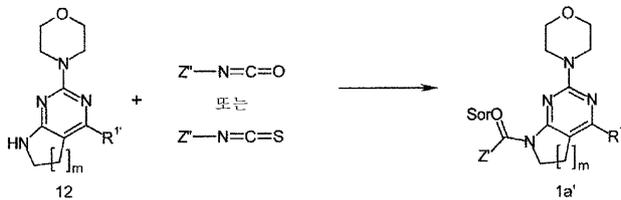
<1007> 또한, 사용되는 염기로는, 예를 들면 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬다이소프로필아미드 등을 들 수 있지만, 적합하게는 디이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨 등을 들 수 있다.

<1008> 본 반응은 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 0 °C 내지 용매의 비점까지이고, 적합하게는 실온 내지 용매의 비점)에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<1009> 화학식 1a로 표시되는 화합물의 제조(2)

<1010> 화학식 1a로 표시되는 화합물 중, 특히 기 Z'-Y'-CO- 및 기 Z'-Y'-CS-를 갖는 화합물이며, Y'이 단결합인 화합물(하기 화학식 1a'으로 표시되는 화합물)의 제조예(이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 이용하는 방법, 카르보닐화제 또는 티오카르보닐화제를 이용하는 방법, 또는 카르바모일할라이드 또는 티오카르바모일할라이드를 이용하는 방법)

<1011> 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 이용하는 방법



<1012> 상기 반응식[식 중, Y', m, R¹'은 이미 정의한 바와 같고, 여기서의 Z' 및 Z"은 후술한다]으로 표시되는 반응은 원하는 Z'으로 유도할 수 있는 전구체가 되는 이소시아네이트(Z"-N=C=O), 또는 티오이소시아네이트(Z"-N=C=S)와 화학식 12로 표시되는 화합물을 반응시켜, 화학식 1a'으로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

<1014> 화학식 1a'으로 표시되는 화합물은, 화학식 1a로 표시되는 화합물 중, 특히 Y'이 단결합이고, 기 Z'-CO-및 기 Z'-CS-를 가지며, 이 때의 Z'이 Z 중에서도 특히 이하의 기; -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-COOR', -NR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'COR", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR', -NR-Cyc, -NR-Cyc-Cyc, -NR-Cyc-CO-Cyc, -NR-Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -NR-Cyc-NR'-Cyc, -NR-Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc, -NR-C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc로부터 선택되는 기와 동의이거나, 또는 적절한 보호기로 보호된 상기 기인 화합물이고, 본 방법은 해당 화합물을 제조하는 반응이다.

<1015> 본 반응은 불활성 용매 중, 염기 존재하에 화학식 12로 표시되는 화합물과, 원하는 Z'으로 유도하기 위한 전구체인 이소시아네이트(Z"-N=C=O), 또는 티오이소시아네이트(Z"-N=C=S)[이 때의 Z"으로는 -R(이 R은 수소 원자는 아님), -C₁₋₆알킬렌-COOR', -C₁₋₆알킬렌-CONR'R", -C₁₋₆알킬렌-NR'R", -C₁₋₆알킬렌-NR'COR", -C₁₋₆알킬렌-OR', -Cyc, -Cyc-Cyc, -Cyc-CO-Cyc, -Cyc-CO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -Cyc-NR'-Cyc, -Cyc-NR'-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -C₁₋₆알킬렌-Cyc, -C₁₋₆알킬렌-Cyc-CO-Cyc, -C₁₋₆알킬렌-Cyc-NR'-Cyc, 또는 적절한 보호기로 보호된 상기 기 등을 들 수 있다]를 반응시킴으로써 행할 수 있다.

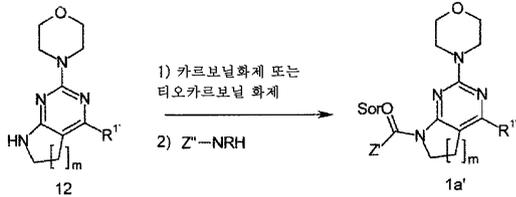
<1016> 사용되는 불활성 용매는, 예를 들면 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄과 같은 할로젠계 용매, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 퀴놀린, 클로로벤젠과 같은 방향족계 용매, 시클로헥산, 디메틸술폰, 디메틸아세트아미드, 디메틸이미다졸리돈, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세트니트릴 등이고, 적합하게는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄과 같은 할로젠계 용매, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄과 같은 에테르계 용매, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 퀴놀린, 클로로벤젠과 같은 방향족계 용매, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등이고, 더욱 적합하게는 1,2-디클로로에탄, 테트라히드로푸란, 톨루엔 등이다.

<1017> 사용되는 염기는, 예를 들면 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센, 피리

딘, 디메틸아미노피리딘, 피라진과 같은 아민류이고, 적합하게는 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘 등이다. 반응 온도는 용매의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 -30 ℃ 내지 200 ℃이고, 적합하게는 20 ℃ 내지 120 ℃이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10 분 내지 48 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 48 시간이다.

<1018> 상기 반응에서 합성되는 화합물은 방법으로도 합성 가능하다. 이하, 방법에 대해서 설명한다.

<1019> [별법 1] 카르보닐화제, 또는 티오키르보닐화제를 이용하는 방법



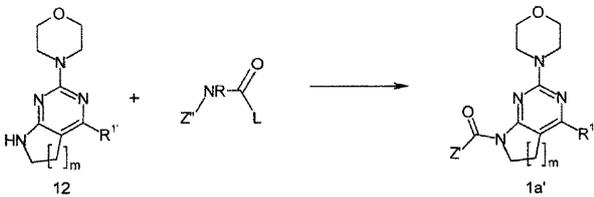
<1020> 상기 반응식[식 중, Z', Z'', m, R¹'은 이미 정의한 바와 같다]으로 표시되는 반응은, 화학식 12로 표시되는 화합물을 불활성 용매 중, 카르보닐화제, 또는 티오키르보닐화제의 존재하에 원하는 Z'-으로 유도할 수 있는 전구체인 아민(Z''-NHR)과 반응시켜서, 상기 화학식 1a'으로 표시되는 화합물을 제조하는 반응이다. 본 반응에 있어서는 화학식 12로 표시되는 화합물에 대하여, 카르보닐화제 또는 티오키르보닐화제를 반응시킨 후, 이어서 Z''-NHR을 투입할 수도 있고, 또는 화학식 12로 표시되는 화합물에 대하여, 카르보닐화제 또는 티오키르보닐화제 및 Z''-NHR을 동시에 투입할 수도 있다. 또한, 본 반응은 염기 존재하일 수도 있다(적합하게는 염기 존재하).

<1022> 카르보닐화제로서, 예를 들면 포스겐, 트리포스겐, 카르보닐디아미다졸, 할로게노포름산(바람직하게는 클로로포름산), 할로게노포름산 C₁₋₆알킬에스테르(바람직하게는 클로로포름산 C₁₋₆알킬에스테르, 보다 바람직하게는 클로로포름산메틸, 클로로포름산에틸), 할로게노포름산니트로페닐에스테르(바람직하게는 클로로포름산4-니트로페닐에스테르), 무수 C₁₋₆알킬카르복실산(바람직하게는 무수 아세트산) 등을 들 수 있으며, 적합하게는 포스겐, 트리포스겐, 클로로포름산, 클로로포름산메틸, 클로로포름산에틸, 클로로포름산4-니트로페닐에스테르, 무수 아세트산 등이고, 티오키르보닐화제로서, 예를 들면 티오포스겐 등을 들 수 있으며, 적합하게는 티오포스겐 등이다.

<1023> 원하는 Z'-의 전구체인 아민(Z''-NHR)으로서, 이 때, Z''은 상기 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 이용하는 방법으로 정의한 바와 같고, R은 상기 정의와 같다.

<1024> 사용되는 불활성 용매, 염기는 상기 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 이용하는 방법으로 이용하는 염기와 마찬가지로, 또한 반응 온도는 용매의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 -30 ℃ 내지 200 ℃이며, 적합하게는 20 ℃ 내지 120 ℃이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10 분 내지 48 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 48 시간이다.

<1025> [별법 2] 카르바모일 유도체를 이용하는 방법



<1027> 상기 반응식[식 중, Z', Z'', m, R¹'은 이미 정의한 바와 같고, 이 때의 L은 후술하는 바와 같다]으로 표시되는 반응은, 불활성 용매 중, 원하는 Z'-으로 유도할 수 있는 전구체인 카르바모일 유도체와, 화학식 12로 표시되는 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 1a'으로 표시되는 화합물(특히 X=CO인 화합물)을 제조하는 반응이다. 이 때, 염기 존재하에 반응시킬 수도 있다.

<1028> 카르바모일 유도체는 상기 화학식 Z''-NR-CO-L로 표시되고, 이 때 L은 할로젠 원자(바람직하게는 염소 원자), 또는 C₁₋₆알킬이다. 카르바모일 유도체로서, 바람직하게는 카르바모일클로라이드를 들 수 있다.

<1029> 또한, 사용되는 불활성 용매, 염기는 상기 이소시아네이트 또는 티오이소시아네이트를 이용하는 방법으로 이용

하는 염기와 마찬가지로, 또한 반응 시간, 반응 온도는 용매의 종류 등에 따라 다르지만, 통상 -30 ℃ 내지 200 ℃이고, 적합하게는 20 ℃ 내지 120 ℃이다. 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10 분 내지 48 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 48 시간이다.

<1030> 화학식 1b로 표시되는 화합물의 제조

<1031> 화학식 1b로 표시되는 화합물은, 화학식 12로 표시되는 화합물을 공지된 방법에 의해 술폰닐화함으로써 용이하게 제조할 수 있다(M. Loegers 등, J. Am. Chem. Soc. 117권, 9139페이지, 1995년; H. Tanaka 등, Bull. Chem. Soc. Jpn. 61권, 310페이지, 1988년; J. -F. Rousseau 등, Heterocycles, 55권, 2289페이지, 2001년). 즉, 화학식 1b로 표시되는 화합물은, 화합물 12를 적당한 용매(예를 들면 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰시드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 아세토니트릴 등을 들 수 있음) 중 적당한 염기(예를 들면, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드, 트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산세슘을 들 수 있지만, 적합하게는 트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수소화나트륨 등을 들 수 있음)의 존재하에 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 0 ℃ 내지 용매의 비점까지이고, 적합하게는 실온 내지 용매의 비점)에서 원하는 기 -Y'-Z'을 갖는 술폰닐화제(예를 들면 술폰산클로라이드, 술폰산 무수물, 술폰모일클로라이드, 술폰산아미드, 술폰모일에스테르 등을 들 수 있지만, 적합하게는 술폰산클로라이드, 술폰산 무수물, 술폰모일클로라이드 등을 들 수 있음)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분 내지 48 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 10 시간이다.

<1032> 화학식 1c로 표시되는 화합물의 제조

<1033> 기 Z'-Y'-CH₂-를 갖는 화합물 1c는 원하는 기 -Y'-Z'을 갖는 Z'-Y'-CH₂-L과, 화학식 12로 표시되는 화합물과 C-N 결합 형성 반응에 제공함으로써 제조할 수 있다. 이 C-N 결합 형성 반응은, 공지된 N-알킬화 반응에 의해 용이하게 행할 수 있다(예를 들면, 유기 화학 실험의 안내 제1판(1990년) 제3권 p98). 즉, 화학식 1c로 표시되는 화합물은, 화합물 12를 적당한 용매(예를 들면, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰시드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 아세톤, 아세토니트릴 등을 들 수 있음) 중 적당한 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡시드, 나트륨에톡시드, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 금속 나트륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드, 리튬디이소프로필아미드, 트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트리부틸포스핀 등을 들 수 있지만, 적합하게는 트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 트리부틸포스핀 등을 들 수 있음)의 존재하에 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 0 ℃ 내지 용매의 비점까지이고, 적합하게는 실온 내지 용매의 비점)에서 원하는 기 Z'-Y'-을 갖는 시약 Z'-Y'-CH₂-L(여기서 L은 이탈기, 특히 할로젠 원자, 술폰산에스테르, 황산디알킬 등이고, 적합하게는 할로젠화알킬, 술폰산에스테르임)과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분 내지 48 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 10 시간이다.

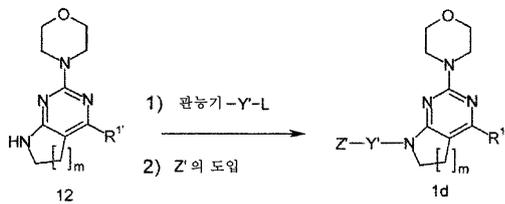
<1034> 화학식 1d로 표시되는 화합물의 제조(1)

<1035> 기 Z'-Y'-X'-을 갖는 화합물이며 X'이 단결합인 화합물 1d는 화학식 12로 표시되는 화합물과, 화학식 (I)의 Y에서의 연결기군으로부터 선택되는 원하는 환식기를 갖는 Z'-Y'-L(여기서 L은 이탈기, 특히 할로젠 원자, -트리플루오로메탄술폰닐옥시이고, 적합하게는 브롬 원자, 요오드 원자, -트리플루오로메탄술폰닐옥시임)과의 커플링 반응에 의해 환식기를 도입함으로써 제조할 수 있다. 즉, 이 커플링 반응은, 예를 들면 할로젠화 환식기와 공지된 커플링 반응에 의해 환식기를 도입하는 반응이다(Org. Lett., 2권, 1101페이지, 2000년; Tetrahedron Lett., 42권, 7155페이지, 2001년). 즉, 화합물 12를 적당한 용매(예를 들면, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰시드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 벤젠 등을 들 수 있지만, 적합하게는 톨루엔 또는 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 등을 들 수 있음) 중 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂, 팔라듐탄소, 팔라듐블랙, Pd(OH)₂ 등을 들 수 있지만, 적합하게는 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂ 등을 들 수 있음), 배위자(예를 들면 P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-디시

클로헥실포스포노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐, 2-(디-t-부틸포스포노)비페닐, 2-(디시클로헥실포스포노)비페닐, 2',6'-디메톡시-2-(디시클로헥실포스포노)비페닐, 2',4',6'-트리이소프로필-2-(디시클로헥실포스포노)비페닐, 4,5-비스디페닐포스포닐-9,9-디메틸-9H-크산텐, 4,5-비스[비스(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)포스포닐]-9,9-디메틸-9H-크산텐, 1,3-디알릴디히드로이미다졸륨염 등을 들 수 있지만, 적합하게는 BINAP, 2',6'-디메톡시-2-(디시클로헥실포스포노)비페닐, 2',4',6'-트리이소프로필-2-(디시클로헥실포스포노)비페닐을 들 수 있음) 및 적당한 염기(예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨메톡사이드, 나트륨에톡사이드, 칼륨비스트리메틸실릴아미드, 나트륨비스트리메틸실릴아미드, 리튬비스트리메틸실릴아미드(LiN(TMS)₂), 리튬디이소프로필아미드, 탄산세슘, 칼륨 t-부톡사이드, 인산칼륨 등을 들 수 있지만, 적합하게는 탄산세슘, 수산화나트륨, 칼륨 t-부톡사이드, 인산칼륨, 리튬비스트리메틸실릴아미드 등을 들 수 있음)의 존재하에 적당한 온도(반응 온도는 용매나 염기의 종류 등에 따라 다르지만, 예를 들면 0 °C 내지 용매의 비점까지이고, 적합하게는 실온 내지 용매의 비점)에서 Z'-Y'-L과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 또한, 반응 시간은 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분 내지 100 시간이고, 적합하게는 30 분 내지 24 시간이다.

<1036> 화학식 1d로 표시되는 화합물의 제조(2)

<1037> 화학식 1d로 표시되는 화합물은 상기 방법 이외에, 2 단계의 반응을 거쳐 제조할 수도 있다.



<1038>

<1039> 상기 반응식[식 중, Y', Z', m, R¹, L은 이미 정의한 바와 같고, 이 때의 L은 특히 할로겐 원자, 트리플루오로메탄술포닐옥시(적합하게는 브롬 원자, 요오드 원자)이고, (관능기)에 대해서는 후술하는 바와 같다]으로 표시되는 반응은, 불활성 용매 중, 화학식 12로 표시되는 화합물과 (관능기)-Y'-L로 표시되는 화합물과의 커플링을 행하고, 계속하여 Z'의 도입을 행하는 반응을 순차 행함으로써, 화학식 1d로 표시되는 화합물을 제조하는 방법이다.

<1040> 화학식 12로 표시되는 화합물과 (관능기)-Y'-L로 표시되는 화합물과의 커플링 반응은, 상기한 화학식 1d로 표시되는 화합물의 제조 방법 (1)과 마찬가지로 하여 행할 수 있다. 이 (관능기)-Y'-L에서의 관능기로는 Z' 도입을 위한 반응(예를 들면, 산할라이드법, 활성 에스테르법, 축합법, 환원적 아미노화법 등 여러가지 커플링 반응)에 관여할 수 있는 관능기, 예를 들면 할로겐(클로로, 브로모, 요오드 등), 카르복실, C₁₋₆알콕시카르보닐, 포르밀(이 때, 포르밀은 보호될 수도 있고, 보호된 포르밀의 예로서 예를 들면, 디C₁₋₆알콕시메틸, 시클로아세탈을 들 수 있으며, 적합하게는 디메톡시메틸, 디에톡시메틸, 1,3-디옥산-2-일, 1,3-디옥솔란-2-일 등을 들 수 있음) 등의 기를 포함하는 치환기인 것을 나타낸다. 반응에 관여할 수 있는 관능기로서, 적합하게는 클로로, 카르복실, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 포르밀(적합하게는 보호되어 있는 것이 바람직함) 등을 들 수 있다.

<1041> 계속하여 Z'의 도입을 행하는 반응은, 화학식 12로 표시되는 화합물과 (관능기)-Y'-L로 표시되는 화합물과의 커플링으로 얻어진 화합물에 대하여, 원하는 Z'으로 유도되는 전구체와의 커플링 반응에 의해 달성된다.

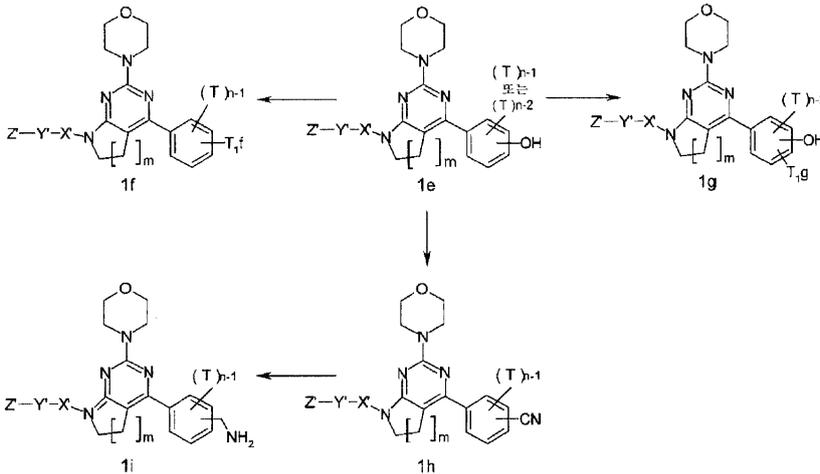
<1042> 예를 들면, (관능기)에 있어서의 반응에 관여할 수 있는 관능기가 카르복실 또는 C₁₋₆알콕시카르보닐(적합하게는 카르복실 또는 메톡시카르보닐 등을 들 수 있음)의 경우, Z"-OH, 또는 Z"-NHR(Z"은 상기 정의와 같고, R은 청구항 1에서 정의한 바와 같음)과의 에스테르화, 또는 아미드화 반응에 의해 달성된다(상기 아실화 반응, 즉 상기 산할라이드법, 혼합산 무수물법, 활성 에스테르법, 또는 축합법 등과 동일한 방법으로 행할 수 있음).

<1043> 또한, (관능기)에 있어서의 반응에 관여할 수 있는 관능기가 포르밀인 경우, Z"-NHR 또는 Cyc'(이 때의 Cyc'은 질소 함유 포화 탄화수소환이고, 추가로 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자 등의 다른 헤테로 원자를 1 내지 3 개 포함할 수도 있고, 해당 질소 함유 포화 탄화수소환으로는 5 내지 6원인 것이 바람직하며, 예를 들면 이미다졸리딘, 옥사졸리딘, 피페라진, 모르폴린 등을 들 수 있음)과의 환원적 아미노화 반응 등에 의한 커플링 반응에 의해서 달성할 수 있다. 환원적 아미노화 반응은 Z"-NHR(이 때의 Z", R은 상기 정의와 같음)과 동시에 하이드라이드 환원제의 존재하에 반응시키면, 환원적 아미노화가 발생하여 대응하는 아민이 얻어진다. 하이드라이드 환원제로는 나트륨시아노보로하이드라이드, 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드 등을 들 수 있고, 적합하게는

나트륨트리아세톡시보로하이드라이드이다.

<1044> 또한, (관능기)에 있어서 반응에 관여할 수 있는 관능기가 할로젠(적합하게는 클로로를 들 수 있음)의 경우, 화학식 1d로 표시되는 화합물의 제조 방법 (1)과 마찬가지로 하여 Z'-H(이 때의 Z'으로서, 예를 들면 -Cyc를 들 수 있고, 이 때의 Cyc는 질소 함유 포화 탄화수소환인 것이 바람직하며, 질소 원자, 산소 원자 또는 황 원자 등의 다른 헤테로 원자를 1 내지 3개 포함할 수도 있고, 해당 질소 함유 포화 탄화수소환으로는 5 내지 6원인 것이 바람직하며, 보다 적합하게는 피리미딘, 피페라진, 모르폴린 등인 것이 바람직함)와의 커플링 반응에 의해 행할 수 있다.

반응 공정 2 A



<1045> [식 중, X', Y', Z', T, n, m은 상기 정의와 같다. 또한, -T_{1f}는 상기 정의 T 중, 특히 -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -O-COOR, -O-COR, -O-CONRR'(이 때, R, R', Cyc는 상기 정의와 같음)으로부터 선택되는 기이거나, -술폰닐옥시이다. 또한, -T_{1g}는 상기 정의 T 중, 특히 -할로젠, 또는 -CH₂-NRR'이다]

<1047> 본 제조 방법은, 화학식 (I)에 있어서 R_{1a}이, 특히 R_{1a}인 화합물의 제조 방법이다. 반응 공정 1A 내지 C에 준하여 합성 가능한 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 특히 화학식 1e로 표시되는 히드록시 치환 화합물에 대해서, 공지된 방법을 이용한 O-알킬화, 아실화, 술폰닐화 반응에 부가하여 1f를 얻는 방법 및 히드록시 치환기를 갖는 방향환 상의 구전자 치환기 도입 반응에 부가하여 1g를 얻는 방법 및 화합물 1e를 화학식 1h로 표시되는 시아노 화합물로 변환한 후, 환원에 의해 대응하는 아미노 화합물 1i를 얻는 방법이다.

<1048> 화학식 1f로 표시되는 O-알킬화된 화합물의 제조

<1049> 화학식 1f로 표시되는 O-알킬화된 화합물(R¹이 페닐기(R_{1a})이고, 그 치환기 -T_{1f}가, 특히 상기 정의 T에서의 -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, 또는 -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc인 화합물)은 화학식 1e로 표시되는 화합물을 적당한 용매(메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디메틸포름아미드, 아세톤, 아세트니트릴 등) 중 적당한 염기(트리에틸아민, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수소화나트륨, 트리부틸포스핀 등)의 존재하에 적당한 온도(0 °C 내지 용매의 비점)에서 원하는 기(예를 들면, -R, -할로게노-C₁₋₆알킬, 또는 -C₁₋₆알킬렌-Cyc)를 갖는 알킬 화제(예를 들면, 할로젠화알킬, 술폰산에스테르, 에폭시드)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 염기를 이용하지 않는 별법으로는, 광연(光延) 반응을 이용한 알킬화(Organic Reactions, New York, 42권, 335페이지, 1992년)에 의해 화학식 1f로 표시되는 화합물을 합성할 수도 있다.

<1050> 화학식 1f로 표시되는 O-아실화된 화합물의 제조

<1051> 화학식 1f로 표시되는 O-아실화된 화합물(R¹이 페닐기(R_{1a})이고, 그 치환기 -T_{1f}가 특히 상기 정의 T에서의 -O-COOR, -O-COR, 또는 -O-CONRR'인 화합물)은 화학식 1e로 표시되는 화합물을 적당한 용매(테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 아세톤, 아세트니트릴 등) 중 적당한 염기(트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수소화나트륨 등)의 존재하에 적당한 온도(0 °C 내지 150 °C)에서

원하는 아실화제(카르복실산클로라이드, 카르복실산 무수물, 클로로포름산에스테르, 카르바모일클로라이드, 이소시아네이트 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<1052> 화학식 1f로 표시되는 0-술포닐화된 화합물의 제조

<1053> 화학식 1f로 표시되는 0-술포닐화된 화합물(R¹이 페닐기(R_{1a})이고, 그의 치환기 -T_{1f}가 특히 -술포닐옥시인 화합물)은 화합물 1e를 적당한 용매(테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, 디클로로메탄, 디메틸포름아미드, 아세톤, 아세토니트릴 등) 중 적당한 염기(트리에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수소화나트륨 등)의 존재하에 적당한 온도(0 °C 내지 150 °C)에서 원하는 술포닐화제(술포산클로라이드, 술포산 무수물, 술포파모일클로라이드 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 페닐기의 치환기로서 0-술포닐기를 갖는 화합물은, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위한 중간체 화합물로서 유용하다.

<1054> 화학식 1g로 표시되는 화합물의 제조

<1055> 화학식 1g로 표시되는 화합물(R¹이 페닐기(R_{1a})이고, 그의 치환기 -T_{1g}가, 특히 상기 정의 T에서의 -할로젠, -CH₂-NRR', 또는 -CH₂-(질소 함유 복소환)인 화합물)은, 화학식 1e로 표시되는 화합물의 히드록시 치환기를 갖는 방향환 상에의 공지된 구전자 치환 반응으로 합성할 수 있다(예를 들면, Journal of Medicinal Chemistry, 46(23), 4933-4945; 2003). 즉 화학식 1e로 표시되는 화합물을 적당한 할로겐화제(브롬 분자, N-브로모숙신이미드(NBS), 요오드 분자, 염화요오드, N-요오드숙신이미드(NIS), N-클로로숙신이미드(NCS) 등)와 반응시킴으로써 할로겐화된 화학식 1g로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 또한, 원하는 2급 아민(예를 들면, 디메틸아민, 디에틸아민, 피페리딘, 피롤리딘, N-메틸피페라진, 모르폴린 등) 및 포름알데히드를 적당한 산 촉매(염산, 황산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산 등)의 존재하에 반응시킴으로써 -CH₂-NRR' 또는 -CH₂-(질소 함유 복소환)가 도입된 화학식 1g로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

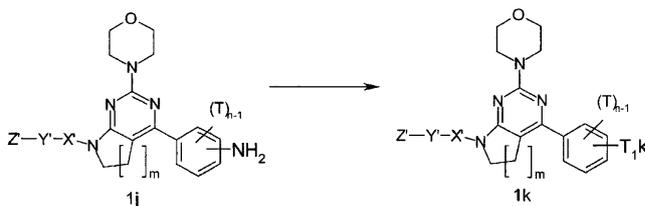
<1056> 화학식 1h로 표시되는 화합물의 제조

<1057> 화학식 1h로 표시되는 화합물(R¹이 페닐기(R_{1a})이고, 그의 치환기 T가 특히 -CN인 화합물)은, 화학식 1e로 표시되는 화합물의 히드록시 치환기를 공지된 방법으로 시아노화함으로써 제조할 수 있다. 즉 화합물 1e를 적당한 용매 중(예를 들면, 테트라히드로푸란 등), 적당한 염기(예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘 등)의 존재하에서 트리플루오로메탄술포닐화제(예를 들면, 트리플루오로메탄술포산 무수물 등)로 트리플루오로메탄술포닐화하고, 얻어진 트리플루오로메탄술포산에스테르를 적당한 용매 중(예를 들면, 디메틸포름아미드, 디메틸에테르, 테트라히드로푸란 등), 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂ 등), 배위자(예를 들면, P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐 등)의 존재하에 적당한 온도(실온으로부터 용매·시약 비점)에서 시아노화제(예를 들면 시안화아연, 시안화나트륨 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 치환기로서 시아노기를 갖는 화합물은, 본 발명의 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 얻기 위한 중간체 화합물로서도 유용하다.

<1058> 화학식 1i로 표시되는 화합물의 제조

<1059> 화합물 1h의 시아노기의 환원은 적당한 용매 중(예를 들면, 메탄올, 테트라히드로푸란 등), 팔라듐 촉매(예를 들면, 팔라듐탄소, 수산화팔라듐 등)의 존재하에 수소 분위기하에서 행함으로써, 치환기 T가 특히 -CH₂-NH₂인 화합물 1i를 제조할 수 있다. 이 치환기 T가 특히 -CH₂-NH₂인 화합물은, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위한 중간체 화합물로서도 유용하다.

반응 공정 2 B



<1060>

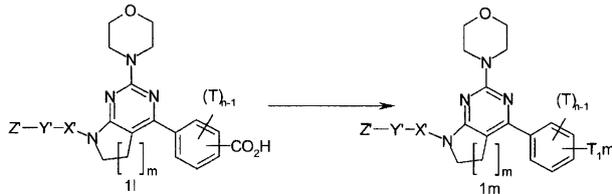
<1061> [식 중, X', Y', Z', m, n, T는 상기 정의와 같다. 또한, T_{1k}는 상기 정의 T 중 특히 -NRSO₂R'이거나, 또는

-NRCOR'이다(이 때의 R, R'은 화학식 (I)에 있어서의 정의와 동의임)]

<1062>

본 제조 방법은 화학식 1j로 표시되는 아미노 치환 화합물을, 공지된 방법을 이용한 N-아실화(기 -CO-C₁₋₆알킬의 도입), 또는 N-술포닐화 반응에 부가하여 화합물 1k를 얻는 방법이다. 반응 공정 1C의 경우와 마찬가지로, 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다(예를 들면, 카르복실산 등과 디시클로헥실카르보디이미드, 수용성 카르보디이미드 시약 등에 의한 축합 반응, 산 무수물이나 산할로겐화물에 의한 아실화 반응: 문헌 [실험 화학 강좌 제4판(마루젠), 22권, 137페이지; Tetrahedron, 57권, 1551페이지, 2001년]. 이와 같이 하여 얻어지는 화학식 1k로 표시되는 화합물은 화학식 (I)의 화합물로서, 또한 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위한 중간체 화합물로서 유용하다.

반응 공정 2 C



<1063>

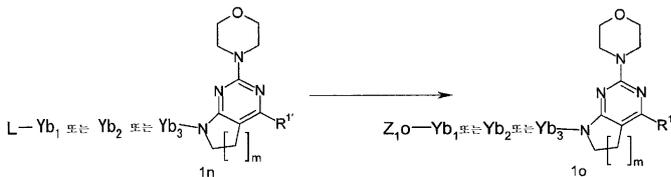
<1064>

[식 중, X', Y', Z', m, n, T는 상기 정의와 같다. 또한, -T_m은 상기 정의 T 중, 특히 -COOR, -COO-C₁₋₆알킬렌-OR, -COO-C₁₋₆알킬렌-NRR', -COO-C₁₋₆알킬렌-Cyc, -CONRR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-OR', -CONR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -CONR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R", -CONR-Cyc, -CONR-C₁₋₆알킬렌-Cyc로부터 선택되는 기를 의미한다]

<1065>

본 제조 방법은, 화학식 (I)에 있어서 R₁이, 특히 R_{1a}인 화합물의 제조 방법이다. 반응 공정 1A 내지 C에 준하여 합성 가능한 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중, 화학식 1l로 표시되는 카르복실산 화합물을 공지된 방법을 이용한 에스테르화, 아미드화 반응에 의해 화학식 1m으로 표시되는 화합물을 얻는 방법이다. 화학식 1m으로 표시되는 화합물은, 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드, 수용성 카르보디이미드 시약 등의 축합제를 이용하여, 화학식 1l로 표시되는 카르복실산 화합물과 원하는 기를 갖는 알코올(예를 들면, HOR, HO-C₁₋₆알킬렌-OR, HO-C₁₋₆알킬렌-NRR', HO-C₁₋₆알킬렌-Cyc) 또는 원하는 기를 갖는 아민(예를 들면, HNRR', HNR-C₁₋₆알킬렌-OR', HNR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", HNR-C₁₋₆알킬렌-CONR'R", HNR-Cyc, HNR-C₁₋₆알킬렌-Cyc)과의 축합 반응(에스테르화 또는 아미드화 반응, 실험 화학 강좌 제4판(마루젠), 22권, 137페이지; Tetrahedron, 57권, 1551페이지, 2001년)에 의해 제조할 수 있다.

반응 공정 2 D



<1066>

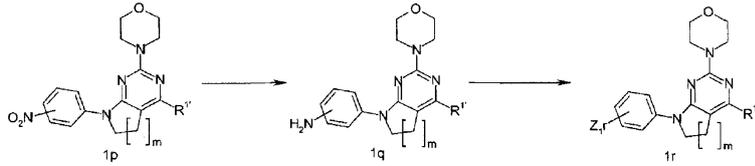
<1067>

[식 중, Yb₁, Yb₂, Yb₃, m, R¹, L은 상기 정의와 같다. 또한, Z_{1o}는 상기 정의 Z 중, 특히 -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R" 및 -NR-C₁₋₆알킬렌-OR'으로부터 선택되는 기(R, R' 및 R"은 상기 정의와 같음)이다]

<1068>

본 제조 방법은, 화학식 (I)의 화합물의 한 양태인 화학식 1n으로 표시되는 화합물이며, 특히 X가 단결합이고, 또한 Y가 특히 Yb₁, Yb₂, 또는 Yb₃이며, Yb₁, Yb₂, 또는 Yb₃이 나타내는 방향환 상에 이탈기 L(특히 할로겐 원자 등이 바람직함)을 갖는 화합물을, 공지된 방법을 이용한 치환 반응에 의해서 아미노기(예를 들면, -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR') 또는 알콕시기(예를 들면, -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc)로 치환함으로써, 화학식 1o로 표시되는 화합물을 얻는 방법이다(아미노기 치환의 예로서: E. Bisagni 등, J. Org. Chem. 47권, 1500페이지, 1982년; 알콕시기 치환의 예로서: L. W. Deady 등, Australian J. Chem. 35권, 2025페이지, 1982년). 또한, 상술한 반응 공정 1C 중, 화합물 1d의 제조와 마찬가지로 팔라듐 촉매를 이용한 원하는 아민과의 커플링 반응에 의해서도 아미노기 치환된 화합물 1m을 제조할 수 있다.

반응 공정 2 E



<1069>

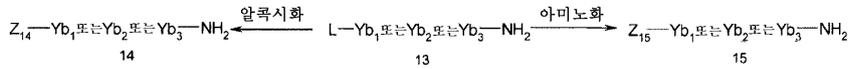
<1070>

[식 중, m, R¹은 상기 정의와 같다. 또한, Z_{1r}은 상기 정의 Z 중, 특히 -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR', -NRSO₂R' 으로부터 선택되는 기(R, R' 및 R"은 상기 정의와 같음)이다]

<1071>

본 제조 방법은, 화학식 1p로 표시되는 니트로 화합물을 환원함으로써 대응하는 아미노 화합물 1q(화학식 (I)의 화합물의 한 양태)를 얻고, 추가로 아미드화, 카르바메이트화, 우레아화, 술폰닐화에 의해 화학식 1r로 표시되는 화합물을 얻는 방법이다. 반응 공정 1C의 경우와 마찬가지로 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이와 같이 하여 얻어지는 화학식 1r로 표시되는 화합물은, 화학식 (I)의 화합물로서, 또한 화학식 (I)의 화합물을 얻기 위한 중간체 화합물로서 유용하다.

반응 공정 3 A : 합성 블록의 일반적 합성법-치환아닐린



<1072>

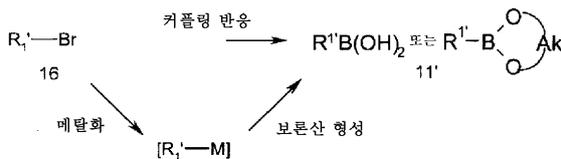
<1073>

[식 중, Yb₁, Yb₂, Yb₃ 및 L은 상기 정의와 같다. 또한, Z₁₄는 상기 정의 Z 중, 특히 -OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬을 의미하고, Z₁₅는 상기 정의 Z 중, 특히 -NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR' 으로부터 선택되는 기(R, R' 및 R"은 상기 정의와 같음)인 것을 의미한다]

<1074>

본 제조 방법은, 화학식 13으로 표시되는 복소환 상에 이탈기 L(특히 할로젠 원자가 바람직함)을 갖는 화합물을, 반응 공정 2D에서 설명한 공지된 방법을 이용하는 구핵 치환 반응에 의해서 아미노기(-NRR', -NR-C₁₋₆알킬렌-NR'R", -NR-C₁₋₆알킬렌-OR') 또는 알콕시기(-OR, -O-할로게노-C₁₋₆알킬, -O-C₁₋₆알킬렌-Cyc)로 치환함으로써, 각각 화학식 14, 화학식 15로 표시되는 화합물을 얻는 방법이다.

반응 공정 3 B : 합성 블록의 일반적 합성법 - 보론산



<1075>

<1076>

[식 중, R¹, 화학식 11'으로 표시되는 보론산 또는 보론산에스테르 및 Ak는 상기 정의와 같다. M은 -Li, -Mg-Br 또는 -Mg-Cl로부터 선택되는 기를 나타낸다]

<1077>

본 제조 방법은, 화학식 16으로 표시되는 방향족 화합물의 환 상에 브롬 원자 등의 할로젠을 갖는 화합물을, 공지된 방법을 이용한 보론산으로의 변환 반응에 의해, 화학식 11'으로 표시되는 화합물을 얻는 방법이다(E. Tyrrell 등, Synthesis, 469페이지, 2003년; A. Suzuki 등, Chem. Rev., 95권, 2457페이지, 1995년).

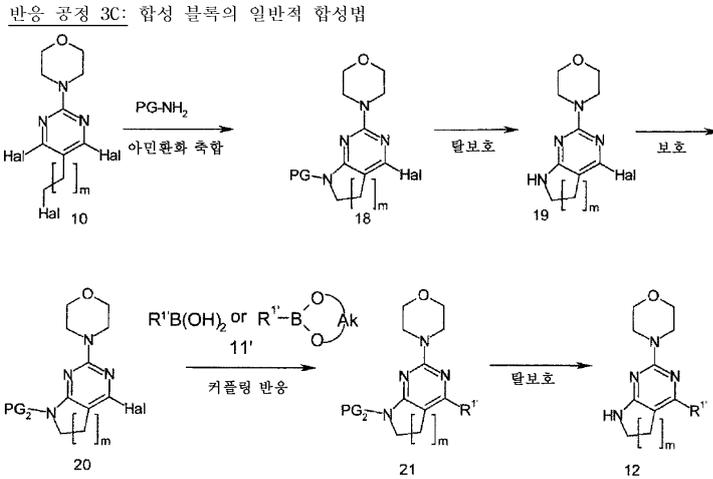
<1078>

즉, 방향족 할로젠 화합물 16의 팔라듐 촉매에 의한 커플링 반응에 의한 보론산 및 보론산에스테르 11'의 제조는 화합물 16을 적당한 용매(예를 들면 톨루엔 또는 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 디메틸술폰 시드, 디메틸포름아미드 등) 중 적당한 팔라듐 촉매(예를 들면 PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂dba₃, PdCl₂[P(o-tol)₃]₂, Pd(O₂CCF₃)₂ 등), 배위자(P(o-tol)₃, BINAP, DPPF, P(t-Bu)₃, 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐, 2-(디-t-부틸포스피노)비페닐, 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐, 2',6'-디메톡시-2-(디시클로헥실포스피노)비페닐, 2',4',6'-트리이소프로필-2-(디시클로헥실포스피노)비페닐, 1,3-디알릴디히드로이미다졸륨염 등) 및 적당한 염기(예를 들면 아세트산나트륨, 아세트산칼륨, 탄산세슘, 인산칼륨 등)의 존재하에 적당한 온도(실온으로부터 용매·시약 비점)에서 알콕시디보란(예를 들면 비스피나콜레이트디보란, 비스네오펜틸글리콜레이트디보

란 등)과 반응시킴으로써 행할 수 있다.

<1079>

또한, 화합물 16을 적당한 용매 중(예를 들면 테트라히드로푸란, 디메틸에테르, 톨루엔 등), 적당한 온도(-78 °C로부터 실온)에서 알킬 금속 시약(예를 들면, 부틸리튬, 이소프로필마그네슘브로마이드, 이소프로필마그네슘 클로라이드 등)과 처리하고, 이어서 보론산에스테르(예를 들면 보론산트리메틸, 보론산트리에틸, 보론산트리이소프로필 등)와 반응시킴으로써 보론산 및 보론산에스테르 11'을 제조할 수도 있다.



<1080>

<1081>

[식 중, m, R¹ Hal은 상기 정의와 같다. 또한, PG, PG₂는 아민계 화합물에 대한 보호기를 나타내고, PG, PG₂는 동일하지 않다]

<1082>

본 제조 방법은, 화학식 10으로 표시되는 트리할로게노 화합물로부터 화학식 12로 표시되는 2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘 유도체 또는 2-모르폴린-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘 유도체를 얻는 방법이다.

<1083>

화학식 18로 표시되는 화합물은, 상술한 반응 공정 1B에서의 변환 공정(화합물 10→화합물 11)과 마찬가지로의 조건으로, 화학식 10으로 표시되는 화합물과 PG로 보호된 아민(여기서의 PG로는 아민의 보호기, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 등의 카르바메이트계 보호기, 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일 등의 아미드계, 메틸, 알릴 등의 탄화수소쇄계 보호기, 벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질 등의 벤질계 보호기 등을 들 수 있고, 적합하게는 벤질계 보호기를 들 수 있으며, 더욱 적합하게는 2,4-디메톡시벤질, 4-메톡시벤질로 보호된 아민을 들 수 있음)과의 환화 촉합 반응에 의해서 제조할 수 있다.

<1084>

화학식 19로 표시되는 화합물은, 화학식 18로 표시되는 화합물의 탈 PG(탈보호) 반응이다. 예를 들면, 화학식 18로 표시되는 화합물의 PG가 벤질계 보호기(적합하게는 2,4-디메톡시벤질, 4-메톡시벤질)인 경우, 화학식 18로 표시되는 화합물을 용매 중(예를 들면, 디클로로메탄, 아세트산에틸 등) 또는 무용매로, 산(예를 들면 트리플루오로아세트산, 황산, 염산, 포름산, 아세트산 등을 들 수 있고, 상이한 2종의 산을 사용할 수도 있다. 적합하게는 트리플루오로아세트산, 또는 황산임)과 반응 온도(통상, 0 °C 내지 120 °C, 적합하게는 실온 내지 80 °C임)에서 처리하는 방법(바람직한 방법으로는 트리플루오로아세트산으로 처리하는 방법, 또는 아세트산에틸과 황산을 이용하는 방법이고, 더욱 바람직하게는 용매량의 트리플루오로아세트산으로 처리하는 것이 바람직하고, 추가로 촉매량의 농황산, 또는 반응물의 당량 이상의 N-아세틸시스테인을 존재시킬 수도 있음), 팔라듐카본 등을 이용하여 접촉 수소 환원에 의해 처리하는 방법 등에 의해 제조할 수 있다.

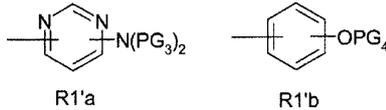
<1085>

화학식 20으로 표시되는 화합물(여기서의 PG₂는 아민의 보호기를 나타내고, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 등의 카르바메이트계 보호기, 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일 등의 아미드계 보호기, 메틸, 알릴 등의 탄화수소쇄계 보호기, 벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질 등의 벤질계 보호기 등을 들 수 있고, 적합하게는 아실계 보호기를 나타내며, 바람직하게는 아세틸을 들 수 있음)은 화학식 19로 표시되는 화합물을 상술한 반응 공정 1C, 2B 및 2E와 마찬가지로의 조건하에 적당한 아세틸화제(예를 들면 아세틸클로라이드, 무수아세트산 등)와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

<1086> 화학식 21로 표시되는 화합물은, 화학식 20으로 표시되는 화합물을 상술한 반응 공정 1B와 마찬가지로의 조건하에 화학식 11'으로 표시되는 원하는 기 R¹'을 갖는 원하는 보론산 또는 보론산에스테르와 커플링시킴으로써 제조할 수 있다.

<1087> 화학식 12로 표시되는 화합물은, 화학식 21로 표시되는 화합물의 PG₂의 탈보호 반응에 의해 얻을 수 있다. 예를 들면, PG₂가 아미드계 보호기(적합하게는 아세틸)인 경우, 화학식 18로 표시되는 화합물을 용매 중(예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물 등), 염기(예를 들면 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산나트륨 등)와 적당한 반응 온도(0 °C 내지 120 °C, 바람직하게는 실온 내지 100 °C)로 처리함으로써 제조할 수 있다.

<1088> 또한, 상기 제조 방법에 있어서의 R¹'으로는, 예를 들면 이하의 기를 들 수 있다.



<1089>

<1090> (식 중, PG₃은 아민의 보호기를 나타내고, 예를 들면 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 등의 카르바메이트계 보호기, 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일 등의 아미드계 보호기, 메틸, 알릴 등의 탄화수소쇄계 보호기, 벤질, 2-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질 등의 벤질계 등을 들 수 있고, 적합하게는 벤질계 보호기, 더욱 바람직하게는 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질 등을 들 수 있다. 또한, PG₄는 수산기의 보호기를 나타내고, 예를 들면 메틸, t-부틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 벤질옥시메틸, 테트라히드로피라닐(THP), 테트라히드로푸라닐 등의 에테르계, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴 등의 실릴 에테르계 보호기, 포르밀, 아세틸, 피발로일, 벤조일 등의 에스테르계 보호기, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 비닐옥시카르보닐 등의 카르보네이트계 보호기 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 에테르계 보호기이고, 보다 바람직하게는 t-부틸이다. 또한, PG₃ 및 PG₄는 PG₂와는 동일하지 않은 것이 바람직하다)

<1091> 상기 제조 방법에 있어서의 화학식 (1), (1a), (1b), (1c), (1d), (1e)에서의 R¹'의 R¹'에의 반응(탈보호 반응)에 대해서는, 예를 들면 R¹'이 상기 R¹'a인 경우, 아민의 보호기의 적절한 탈보호 반응에 의해 행할 수 있다. 예를 들면, PG₃이 벤질계 보호기(바람직하게는 4-메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질 등)인 경우, 해당 탈보호 반응은 용매 중(예를 들면, 디클로로메탄, 아세트산에틸 등) 또는 무용매로, 산(예를 들면 트리플루오로아세트산, 황산, 염산, 포름산, 아세트산 등을 들 수 있고, 상이한 2종의 산을 사용할 수도 있다. 적합하게는 트리플루오로아세트산, 또는 황산임)과 반응 온도를 통상, 0 °C 내지 120 °C, 적합하게는 실온 내지 80 °C에서 처리하는 방법(바람직한 방법으로는 트리플루오로아세트산으로 처리하는 방법, 또는 아세트산에틸과 황산을 이용하는 방법이고, 더욱 바람직하게는 용매량의 트리플루오로아세트산으로 처리하는 것이 바람직하며, 촉매량의 농황산, 또는 반응물의 당량 이상의 N-아세틸시스테인을 존재시킬 수도 있음), 또는 팔라듐카본 등을 이용하여 접촉 수소 환원에 의해 처리하는 방법 등에 의해 제조할 수 있다.

<1092> 또한, R¹'이 상기 R¹'b인 경우, 수산기의 보호기의 적절한 탈보호 반응에 의해 행할 수 있다. 예를 들면, PG₄가 에테르계 보호기(바람직하게는 t-부틸)인 경우, 해당 탈보호 반응은, 용매 중(예를 들면, 디클로로메탄, 아세트산에틸 등) 또는 무용매로, 산(예를 들면 트리플루오로아세트산, 황산, 염산, 포름산, 아세트산 등을 들 수 있고, 상이한 2종의 산을 사용할 수도 있다. 적합하게는 트리플루오로아세트산, 황산임)과, 반응 온도를 통상 0 °C 내지 120 °C, 적합하게는 실온 내지 80 °C에서 처리하는 방법(바람직한 방법으로는 트리플루오로아세트산으로 처리하는 방법, 또는 아세트산에틸과 황산을 이용하는 방법이고, 더욱 바람직하게는 용매량의 트리플루오로아세트산으로 처리하는 것이 바람직하며, 촉매량의 농황산을 존재시킬 수도 있음).

<1093> 본 발명의 화합물 및 그의 의약적으로 허용할 수 있는 염에는 화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물의 모든 입체이성체(예를 들면, 에난티오머, 디아스테레오머(시스 및 트랜스-기하이성체를 포함함)), 상기 이성체의 라세미체 및 그 밖의 혼합물이 포함된다. 특히 본 발명에 있어서, 화합물 I는 입체이성체를 포함한다.

<1094> 또한 본 발명의 화합물 및 그의 의약적으로 허용할 수 있는 염은, 몇개의 호변이성 형태, 예를 들면 에놀 및 이민 형태, 케토 및 에나민 형태 및 이들의 혼합물로 존재할 수 있지만, 본 발명에는 본 발명의 화합물 모두 호변

이성체가 포함된다.

- <1095> 또한, 본 발명에는 본 발명의 아트로프이성체도 포함된다. 아트로프이성체란, 회전이 제한된 이성체로 분할할 수 있는 화학식 (I)로 표시되는 화합물을 의미한다.
- <1096> 이들 이성체는 이성체간 물리 화학적인 성질의 차를 이용하여 통상법에 의해 분리할 수 있다. 예를 들면, 라세미 화합물은 일반적인 광학 분할법, 예를 들면 타르타르산 등의 광학 활성산과의 디아스테레오머염으로 유도하여 광학 분할하는 방법 등에 의해, 입체적으로 순수한 이성체로 할 수 있다. 디아스테레오머의 혼합물은 분별 결정화, 각종 크로마토그래피(예를 들면, 박층 크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피 등)를 이용함으로써 분리할 수 있다.
- <1097> 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물이 프리체로서 얻어지는 경우, 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수도 있는 염 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 상태에, 통상법에 따라서 변환할 수 있다.
- <1098> 또한, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I)의 화합물의 염, 수화물, 또는 용매화물로서 얻어지는 경우, 화학식 (I)의 화합물의 프리체에 통상법에 따라서 변환할 수 있다.
- <1099> 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 의약적으로 허용할 수 있는 염은, 우수한 PI3K 저해 작용, 특히 PI3K의 class Ia의 p110 α 에 대하여 우수한 저해 작용을 갖기 때문에, 증식성 질환의 예방제 또는 치료제로서 유용하고, 증식성 질환 중에서도 특히, 본 발명 화합물 단독으로 또는 각종 항암제와의 병용에 의해, 암의 예방제 또는 치료제로서 유용하다.
- <1100> 또한, 본 명세서에 있어서 "증식성 질환"이란, 세포내 시그널 전달계 또는 특정 종류의 단백질의 시그널 전달 기구에 있어서의 결함에 의해서 야기되는 질환을 의미하고, 예를 들면 암, 건선, 재협착, 자기 면역 질환 및 죽상동맥경화증(atherosclerosis)을 포함한다. 암으로는, 예를 들면 고형암을 들 수 있고, 또한 고형암으로는 예를 들면, 대장, 전립선 및 비소세포 폐암 등을 들 수 있다.
- <1101> 또한, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은, 건선, 재협착, 자기 면역 질환 및 죽상동맥경화증, 또한 심부전속발증, 이종이식편거절증, 변형성관절증, 만성관절 류마티스, 천식 등의 호흡기 질환, 낭포성섬유증, 간종, 심장비대, 알츠하이머증, 당뇨병, 패혈증성 쇼크, HIV 감염증, 알레르기에 의한 염증, 심장 질환 등의 질환의 예방제 또는 치료제(특히 치료제)로서도 유용하다.
- <1102> 특히, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은, PI3K, 그 중에서도 PI3K의 class Ia의 p110 α 가 고도로 발현하고 있는 암의 예방제 또는 치료제(특히 치료제)로서 유용하다.
- <1103> 또한, 본 발명은 상술한 증식성 질환, 예를 들면 암을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 고형 또는 조혈성의 PI3K-관련암의 예방 또는 치료하는 방법을 포함한다.
- <1104> 이들 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 의약적으로 허용되는 그의 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을, 이러한 치료를 필요로 하거나 또는 이러한 질환 또는 상태가 된 환자에게 투여하는 공정을 포함한다.
- <1105> 본 발명의 의약 조성물은 제제화하여, 경구 또는 비경구적(정맥내, 근육내, 피하, 직장내, 비내, 조내, 질내, 복강내, 방광내, 국소 투여 등)으로 투여할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는, 예를 들면 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 환제, 수성 및 비수성의 경구용 용액 및 현탁액 등을 들 수 있다. 비경구 투여용 제형으로는, 예를 들면 주사제, 연고제, 겔제, 크림제, 좌제, 구강내 또는 비분무제, 유제, 유성제 또는 현탁제 등 및 개개의 투여량으로 세분하는 데에 적용한 용기에 충전한 비경구용 용액을 들 수 있다. 또한 투여 형태는 피하이식과 같은 조절된 방출 처방물을 포함하는 여러가지 투여 방법에 적응시킬 수도 있다.
- <1106> 상기한 제제는 부형제, 활택제(코팅제), 결합제, 붕괴제, 안정제, 교미교취제, 희석제, 계면활성제 또는 유화제 등, 제제에 통상 사용되는 첨가제를 이용하여 주지의 방법으로 제조할 수 있다.
- <1107> 예를 들면, 부형제로는 전분, 감자 전분, 옥수수전분 등의 전분, 젓당, 결정셀룰로오스, 인산수소칼슘 등을 들 수 있다.
- <1108> 코팅제로는, 예를 들면 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 셀락, 탈크, 카르나우바 왁스, 파라핀 등을 들 수 있다.
- <1109> 결합제로는, 예를 들면 폴리비닐피롤리돈, 매크로골 및 상기 부형제와 마찬가지로의 화합물을 들 수 있다.
- <1110> 붕괴제로는, 예를 들면 상기 부형제와 마찬가지로의 화합물 및 크로스카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나

트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈과 같은 화학 수식된 전분·셀룰로오스류를 들 수 있다.

- <1111> 안정제로는, 예를 들면 메틸과라벤, 프로필과라벤과 같은 과라옥시벤조산에스테르류; 클로로부탄올, 벤질알코올, 페닐에틸알코올과 같은 알코올류; 염화벤잘코늄; 페놀, 크레졸과 같은 페놀류; 티멜로살; 디히드로 아세트산; 및 소르브산을 들 수 있다.
- <1112> 교미교취제로는, 예를 들면 통상 사용되는 감미료, 산미료, 향료 등을 들 수 있다.
- <1113> 계면활성제 또는 유화제로는, 예를 들면 폴리소르베이트 80, 스테아르산폴리옥실 40, 라우로메크로콜 등을 들 수 있다.
- <1114> 또한, 액상의 제제를 제조하기 위한 용매로는 에탄올, 페놀, 클로로크레졸, 정제수, 증류수 등을 사용할 수 있다.
- <1115> 본 발명의 의약 조성물을 PI3K 저해제, 또는 암 등의 증식성 질환의 치료제또는 예방제로서 사용하는 경우, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 의약적으로 허용될 수 있는 염의 사용량은 증상, 연령, 체중, 상대적 건강 상태, 다른 투약의 존재, 투여 방법 등에 따라서 적절하게 변경할 수 있다. 예를 들면, 환자(온혈 동물, 특히 인간)에 대하여, 일반적으로 유효한 양은, 화학식 (I)의 화합물로서, 경구제의 경우, 1일에 대해서 체중 1 kg 당 바람직하게는 0.1 내지 1000 mg, 더욱 바람직하게는 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg이다. 비경구제의 경우, 1일에 대해서 체중 1 kg 당 바람직하게는 0.1 내지 1000 mg, 더욱 바람직하게는 체중 1 kg 당 1 내지 100 mg이다. 이를 1일 1회 또는 수회로 나뉘, 증상에 따라서 투여하는 것이 바람직하다.
- <1116> 본 발명의 상기 의약 조성물은, 다른 방사선요법, 화학요법, 혈관신생 저해제, 항암제와 병용하여 사용할 수 있다.

실시예

- <1117> 이하 본 발명을 실시예에 의해 더욱 자세히 설명하지만, 본 발명이 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다. 본 명세서에 있어서는 "N"은 규정도를 나타내고, "M"은 mol/l 를 나타낸다.
- <1118> 또한, NMR 해석은 JEOL사 제조 JNM-EX270(270 MHz), JNM-GSX400(400 MHz) 또는 브룩커(Bruker)사 제조 NMR(400 MHz)을 이용하여 행하고, NMR 데이터는 ppm(parts per million)으로 나타내고, 테트라메틸실란을 내부 표준 물질(0 ppm)로 하여, 샘플 용매로부터의 중수소 로크 신호(lock signal)를 참조하였다.
- <1119> 질량 스펙트럼 데이터는 JEOL사 제조 JMS-DX303, JMS-SX/SX102A 또는 마이크로매스(Micromass)사 제조 Quttromicro를 이용하여, 또한 고속 액체 크로마토그래피를 구비한 질량 스펙트럼 데이터는 워터스(Waters)사 제조 996-600E 구배 고속 액체 크로마토그래피가 장착된 마이크로매스(마이크로매스사 제조 ZMD) 또는 워터스사 제조 2525 구배 고속 액체 크로마토그래피가 부착된 마이크로매스(마이크로매스사 제조 ZQ)를 이용하여 얻었다.
- <1120> 고속 액체 크로마토그래피의 조건은, 하기 중 어느 하나를 이용하였다.
- <1121> 고속 액체 크로마토그래피의 조건 1
- <1122> 칼럼: Combi ODS(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 와코 준야꾸 고교사 제조), COSMOSIL(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 나카라이테스크사 제조), Inertsil C18(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, GL 사이언스사 제조), 또는 SunFireC18(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 워터스사 제조)
- <1123> 이동상: 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 (A) 및 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트 니트릴 (B)
- <1124> 용출법: 10 % B로부터 95 % B(3.5 분), 95 % B로부터 10 % B(1 분), 10 % B로 유지(0.5 분)하는 계단식 용매 구배 용출
- <1125> 유속: 4.0 ml/분
- <1126> 고속 액체 크로마토그래피의 조건 2
- <1127> 칼럼: Combi ODS(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 와코 준야꾸 고교사 제조), COSMOSIL(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 나카라이테스크사 제조), Inertsil C18(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, GL 사이언스사 제조), 또는 SunFireC18(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 워터스사 제조)

- <1128> 이동상: 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 (A) 및 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트 니트릴 (B)
- <1129> 용출법: 30 % B로부터 35 % B(0.2 분), 35 % B로부터 98 % B(3.3 분), 98 % B로부터 30 % B(1 분), 30 % B로 유지(0.5 분)하는 계단식 용매 구배 용출
- <1130> 유속: 4.0 ml/분
- <1131> 고속 액체 크로마토그래피의 조건 3
- <1132> 칼럼: Combi ODS(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 와코 준야꾸 고교사 제조), 또는 SunFireC18(ODS, 5 μm, 4.6 mmI. D. x 50 mm, 워터스사 제조)
- <1133> 이동상: 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 (A) 및 0.05 % 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세트 니트릴 (B)
- <1134> 용출법: 10 % B로부터 95 % B(2 분), 95 % B로 유지(1.5 분), 95 % B로부터 10 % B(1 분), 10 % B로 유지(0.5 분)하는 계단식 용매 구배 용출
- <1135> 유속: 4.0 ml/분
- <1136> 유기 합성 반응은 시판되고 있는 시약을 더 정제하지 않고 행하였다.
- <1137> 실온이란 20 내지 25 °C 정도의 범위를 말한다.
- <1138> 모든 금수성 반응은 아르곤 분위기하에 실시하였다. 감압하에서의 농축 또는 용매 증류 제거는 특별히 언급하지 않는 한 로터리 증발기를 이용하여 행한 것이다.
- <1139> 화합물의 제조에 있어서, 필요에 따라 보호기에 의해 관능기를 보호하고, 표적 분자의 보호체를 제조한 후, 보호기는 제거하였다. 보호기의 선택 및 탈착 조작은 예를 들면 문헌 [Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 제3판, John Wiley & Sons 1999]에 기재된 방법에 의해 실시하였다.
- <1140> 마이크로 웨이브 반응의 조건
- <1141> 모든 마이크로 웨이브 반응은 CEM 익스플로러(CEM Explorer) 마이크로 웨이브 시스템에 의해서, 스냅캡 반응 바이알을 이용하여 행해졌다. 파워맥스(Powermax)의 셋팅은 마이크로 웨이브에 의한 온도 상승을 피하기 위한 반응 용기의 공기 냉각을 포함한다.
- <1142> 또한, 실시예에 있어서 사용하는 시약 또는 기기로는, 특별히 기재가 없는 한 이하의 것을 사용하였다.
- <1143> · SCX 수지(바리안(VARIAN)사 제조 BOND ELUT(등록상표) SCX)
- <1144> · 초음파의 조사: 샤프(sharp)사 제조 UT-105T
- <1145> · WSCI(1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 · 염산염)
- <1146> 탈보호 방법
- <1147> 또한, 이하의 1-D-01 내지 1-D-335에 있어서 이용하는 전형적인 탈보호 방법을 이하에 나타낸다. 보호기가 일반적으로 산에 약한 기인 경우(예를 들면, PMB(4-메톡시-벤질)기, BOC기, 또는 THP(테트라히드로피란-2-일)기 등), 탈보호 공정에는, 예를 들면 이하에 나타낸 바와 같은 산에 의한 탈보호 방법을 사용할 수 있다.
- <1148> [탈보호 방법 1]
- <1149> 해당 화합물을 용매량의 TFA에 용해시키고, 촉매량의 농황산을 첨가하여 40 °C에서 수 시간 동안 교반한다. 반응 종료 후, TFA는 감압하에 농축하여 증류 제거하고, 물을 가하여 1M-NaOH 수용액으로 중화한다. 얻어지는 개체를 여과 분취한 후, 예를 들면 디클로로메탄, 또는 디클로로메탄/헥산 혼합 용매 중에서 실온으로 교반하고, 재차 고체를 여과 분취하여 목적 화합물을 얻는다.
- <1150> [탈보호 방법 1']
- <1151> 해당 화합물을 용매량의 TFA에 용해시키고, 촉매량의 농황산을 첨가하여 40 °C에서 수 시간 동안 교반한다. 반응 종료 후, TFA는 감압하에 농축하여 증류 제거하고, 물을 가하여 1M-NaOH 수용액으로 중화한다. 얻어지는 개체를 여과 분취 후, 실리카 겔 크로마토그래피(예를 들면 전개 용매 디클로로메탄/2M 암모니아메탄올) 등으로

정제하여 목적 화합물을 얻는다.

<1152> [탈보호 방법 2]

<1153> 해당 화합물을 용매량의 TFA에 용해시키고, 수 시간 동안 가열 환류를 한다. 반응 종료 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(예를 들면 전개 용매 디클로로메탄/메탄올) 등으로 정제하여 목적 화합물을 얻는다.

<1154> [탈보호 방법 3]

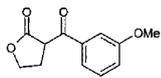
<1155> 해당 화합물을 용매량의 TFA에 용해시키고, N-아세틸시스테인을 당배량 이상 첨가하고, 수 시간 동안 가열 환류한다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 등으로 정제하여 목적 화합물을 얻는다.

<1156> 실시예 1-A-01

<1157> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-01)의 합성

<1158> 공정 A

<1159> 3-(3-메톡시벤조일)-디히드로푸란-2-온



<1160>

<1161> γ -부티로락톤(2 g, 23.3 mmol)의 탈수 테트라히드로푸란(250 ml) 용액을 질소 분위기하에 -78°C 로 냉각하고, 3-메톡시벤조일클로라이드(4.17 g, 24.5 mmol)의 탈수 테트라히드로푸란 용액을 첨가하고, 리튬헥사메틸디실라지드(LHMDS, 1M 테트라히드로푸란 용액, 46.6 ml, 46.6 mmol)를 천천히 첨가하였다. 1 시간 동안 교반 후, -78°C 에서 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 ml)을 첨가하여 억제하고, 아세트산에틸(200 ml)로 추출 후, 포화식염수(2x200 ml)로 유기층을 세정하였다. 이를 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 제거하여 조(粗) 생성물을 황색의 오일로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=50/50)에 의해 정제하여 목적 화합물을 황색의 고체로서 얻었다(1.84 g, 36 %).

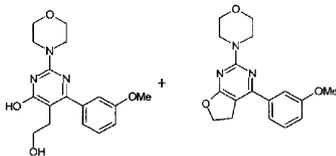
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ (ppm) 7.66(1H, td, J=7.7, 1.1 Hz), 7.57(1H, dd, J=2.5, 1.7 Hz), 7.42(1H, t, J=8.0 Hz), 7.16(1H, ddd, J=8.3, 2.7, 0.9 Hz), 4.48-4.58(2H, m), 4.40-4.46(1H, m), 3.86(3H, s), 2.80-2.90(1H, m), 2.48-2.57(1H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 221[M+H] $^+$.

<1162>

<1163> 공정 B

<1164> 5-(2-히드록시에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올과 4-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-프로[2,3-d]피리미딘



<1165>

<1166> 모르폴리노포르마미딘브롬산염(200 mg, 0.952 mmol)과 3-(3-메톡시벤조일)-디히드로푸란-2-온(419 mg, 1.904 mmol), 나트륨 t-부톡시드(183 mg, 1.904 mmol)를 마이크로 웨이브 반응용 시험관에 첨가하고, t-부탄올(3 ml)에 용해시켰다. 마이크로 웨이브를 1 시간 동안 조사(200 W, 120°C)한 후, 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 차색의 고체로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(DCM/MeOH=95/5)에 의해 정제하고, 5-(2-히드록시에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올과, 4-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-프로[2,3-d]피리미딘을 무색의 고체로서 얻었다.

<1167> 5-(2-히드록시에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올(88 mg, 28 %):

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)7.33(1

H,t,7.8Hz),6.97-7.03(2H,m),6.91-6.97(1H,m),3.82(3H,s),3.74-3.81(6H,m),3.67-3.7

<1168> 3(4H,m),2.70(2H,t,J=5.5Hz); ESI(LC-MS ポジティブモード)m/z 332[M+H]⁺.

<1169> 4-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-프로[2,3-d]피리미딘(93 mg, 31 %):

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)7.51(1H,dd,J=2.5,1.6Hz),7.4

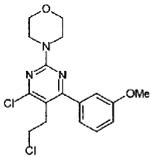
5(1H,td,J=7.7,1.2Hz),7.34(1H,t,J=8.0Hz),6.96(1H,ddd,J=8.2,2.7,0.9Hz),4.60(2H,t,J

=8.4Hz),3.84(3H,s),3.80-3.83(4H,m),3.70-3.77(4H,m),3.36(2H,t,J=8.4Hz); ESI(LC-

<1170> MS 포지티브모드)m/z 315[M+H]⁺.

<1171> 공정 C

<1172> 4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘



<1173>

<1174> [방법 C-1]

<1175> 5-(2-히드록시에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올(220 mg, 0.66 mmol)을 옥시염화인(5 ml)에 용해시키고, 봉관(封管) 튜브 중에서 24 시간 동안 110 °C로 가열하였다. 감압하에 농축 후, 조 생성물을 차색의 오일로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=90/10)에 의해 정제하여, 목적 화합물을 황색의 오일로서 얻었다(244 mg, 100 %).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)7.40(1H,t,J=8.1Hz),7.03-7.08(1H,m),6.97-7.03(2

H,m),3.83(3H,s),3.75-3.81(4H,m),3.69-3.75(4H,m),3.55(2H,t,J=8.0Hz),3.06(2H,t,J=

8.0Hz).

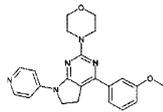
<1176> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 368[M+H]⁺.

<1177> [방법 C-2]

<1178> 4-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-프로[2,3-d]피리미딘(515 mg, 1.65 mmol)을 옥시염화인(12 ml)에 용해시키고, 봉관 튜브 중 96 시간 동안 110 °C로 가열하였다. 감압하에 농축 후 조 생성물을 차색의 오일로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=90/10)에 의해 정제하여 목적 화합물을 황색의 오일로서 얻었다(550 mg, 91 %).

<1179> 공정 D

<1180> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<1181>

<1182> 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린(300 mg, 0.82 mmol), Pd₂(dba)₃(37 mg, 0.04 mmol), 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리텐(53 mg, 0.12 mmol), 나트륨 t-부톡시드(183 mg, 1.904 mmol)와 4-아미노피리딘(192 mg, 2.05 mmol)을 마이크로 웨이브 반응용 시험관에 첨가하고, 질소 가스를 분무하고, 디옥산(3 ml)에 용해시켰다. 마이크로 웨이브를 1 시간 동안 조사 후(300 W, 160 °C, 파워맥스 on), 감압하에 농축하여 조 생성물을 황색의 오일로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=9/1)에 의해 정제하고, 생성물을 황색의 결정으로서 얻었다. 이를 메탄올로부터

결정하고, 목적 화합물을 무색 결정으로서 얻었다(150 mg, 수율 39 %).

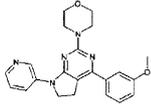
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51(2H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 7.73(2H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.44-7.50(2H, m), 6.95-7.02(1H, m), 4.05(2H, m), 3.86(1H, m), 3.36(2H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1183>

<1184> 실시예 1-A-02

<1185> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-02)



<1186>

<1187> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-아미노피리딘으로부터 목적 화합물을 얻었다.

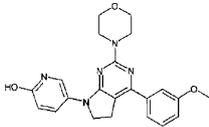
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11(1H, d, J=2.6Hz), 8.29(1H, dd, J=4.6, 1.1Hz), 8.14(1H, ddd, J=8.4, 2.6, 1.3Hz), 7.47-7.51(1H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.37(1H, t, J=7.9Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5, 4.7Hz), 6.97(1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 4.08(2H, t, J=8.2Hz), 3.82-3.89(7H, m), 3.76-3.82(4H, m), 3.36(2H, t, J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1188>

<1189> 실시예 1-A-03

<1190> 5-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-03)



<1191>

<1192> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-히드록시-피리딘-5-일아민으로부터 목적 화합물을 얻었다.

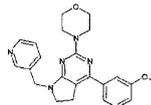
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.01(1H, dd, J=9.8, 3.0Hz), 7.74(1H, d, J=2.6Hz), 7.42-7.50(2H, m), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.01(1H, ddd, J=8.1, 2.6, 1.0Hz), 6.42(1H, d, J=9.8 Hz), 3.94(2H, t, J=8.2Hz), 3.80(3H, s), 3.65(8H, s), 3.25(2H, t, J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

<1193>

<1194> 실시예 1-A-04

<1195> 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-04)



<1196>

<1197> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-아미노메틸피리딘으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.74(1H,s), 8.66(1H,s), 8.16(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.67-7.77(1H,m), 7.49(1H,t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.18-7.26(2H,m), 7.15(1H,ddd, $J=8.3, 2.5, 0.8\text{Hz}$), 4.90(2H,s), 3.75-3.89(13H,m), 3.15(2H,t, $J=8.3\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 404($[\text{M}+\text{H}]^+$).

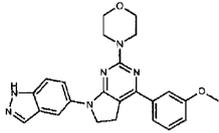
<1198>

<1199>

실시예 1-A-05

<1200>

7-(1H-인다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-05)



<1201>

<1202>

실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 1H-인다졸-5-일아민으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.10(1H,s), 8.17(1H,dd, $J=9.1, 2.1\text{Hz}$), 8.05(1H,d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.77(1H,dd, $J=2.0, 0.5\text{Hz}$), 7.48-7.54(2H,m), 7.44-7.48(1H,m), 7.37(1H,t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.96(1H,ddd, $J=8.2, 2.6, 1.0\text{Hz}$), 4.13(2H,t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.82-3.90(7H,m), 3.76-3.82(4H,m), 3.34(2H,t, $J=8.2\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 429($[\text{M}+\text{H}]^+$).

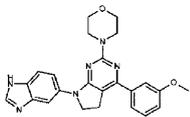
<1203>

<1204>

실시예 1-A-06

<1205>

7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-06)



<1206>

<1207>

실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 1H-벤조이미다졸-5-일아민으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.40(1H,s), 7.74-8.25(2H,m), 7.44-7.69(4H,m), 7.40(1H,t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.02(1H,dd, $J=7.6, 2.1\text{Hz}$), 4.14(2H,t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.81(3H,s), 3.72(4H,s), 3.69(4H,s), 3.30(2H,t, $J=8.3\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 429($[\text{M}+\text{H}]^+$).

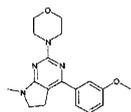
<1208>

<1209>

실시예 1-A-07

<1210>

4-(3-메톡시-페닐)-7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-07)



<1211>

<1212>

실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 메틸아민으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.43-7.52(1H,m), 7.17-7.25(2H,m), 7.13(1H,ddd, $J=8.4, 2.6, 0.9\text{Hz}$), 3.86(3H,s), 3.73-3.85(10H,m), 3.13(3H,s), 3.06-3.14(2H,m).

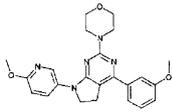
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 327($[\text{M}+\text{H}]^+$).

<1213>

<1214>

실시예 1-A-08

<1215> 4-(3-메톡시-페닐)-7-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-08)



<1216>

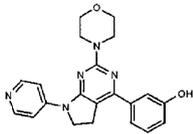
<1217> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-메톡시-피리딘-5-일아민으로부터 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.43(1H,d,J=2.4Hz),8.19(1H,dd,J=9.0,2.9Hz),7.49(1H,dd,J=2.5,1.6Hz),7.44(1H,dt,J=7.8,1.3,1.1Hz),7.36(1H,t,J=7.9Hz),6.95(1H,ddd,J=8.1,2.7,1.0Hz),6.78(1H,dd,J=9.1,0.5Hz),4.02(2H,t,J=8.2Hz),3.93(3H,s),3.86(3H,s),3.80-3.85(4H,m),3.75-3.80(4H,m),3.32(2H,t,J=8.3Hz).

<1218> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 420([M+H]⁺).

<1219> 실시예 1-A-09

<1220> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-09)



<1221>

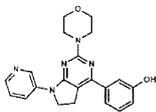
<1222> 실시예 1-A-01로 제조한 화합물 A-01(50 mg, 0.13 mmol)의 디메틸포름아미드(3 ml) 용액을 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄티올레이트(105 mg, 0.123 mmol)를 15 분마다 1 방울씩, 3회로 나눠 첨가하였다. 15 분간 150 °C로 가열 후 냉각하고, 물 1 ml를 첨가하여 억제하였다. 이를 감압하에 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=94/6)에 의해 정제하고, 무색 결정을 얻었다. 이를 물로 세정하고, 목적 화합물을 얻었다(13 mg, 27 %).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.60(1H,s),8.44(2H,dd,J=4.9,1.5Hz),7.81(2H,d,d,J=5.0,1.6Hz),7.40(1H,t,J=1.7Hz),7.34(1H,d,J=8.1Hz),7.28(1H,t,J=7.8Hz),6.85(1H,ddd,J=7.9,2.3,1.0Hz),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.66-3.79(8H,m),3.28(2H,t,J=8.1Hz).

<1223> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376([M+H]⁺).

<1224> 실시예 1-A-10

<1225> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-10)



<1226>

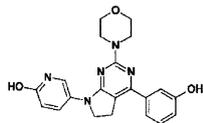
<1227> 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 화합물 A-02로부터 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.31(1H,d,J=5.9Hz),7.78(1H,dd,J=5.8,1.9Hz),7.58(1H,s),7.40(1H,s),7.32-7.36(1H,m),7.28(1H,t,J=7.9Hz),6.85(1H,d,J=6.8Hz),4.07(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,d,J=6.6Hz),3.25-3.32(3H,m).

<1228> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376([M+H]⁺).

<1229> 실시예 1-A-11

<1230> 5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(A-11)



<1231>

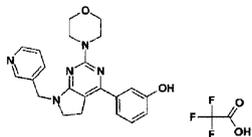
<1232> 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 화합물 A-03으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 11.45(1H, s), 9.52(1H, s), 8.01(1H, dd, J=9.8, 3.1 Hz), 7.73(1H, d, J=2.7 Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.31(1H, d, J=7.9 Hz), 7.25(1H, t, J=7.8 Hz), 6.81(1H, ddd, J=7.9, 2.5, 1.1 Hz), 6.41(1H, d, J=9.8 Hz), 3.94(2H, t, J=8.1 Hz), 3.66(8H, s), 3.22(2H, t, J=8.2 Hz).

<1233> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 392([M+H]⁺).

<1234> 실시예 1-A-12

<1235> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일메틸-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-12)



<1236>

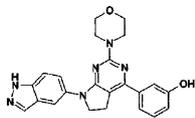
<1237> 화합물 A-04로부터 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 반응을 행하고, 얻어진 반응 조 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC 정제를 행하고, 트리플루오로아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.59-8.99(2H, m), 8.41(1H, d, J=8.0 Hz), 7.82-8.02(1H, m), 7.38(1H, t, J=8.0 Hz), 7.11(1H, ddd, J=7.7, 1.7, 1.0 Hz), 7.06(1H, t, J=2.0 Hz), 6.99(1H, ddd, J=8.2, 2.4, 0.9 Hz), 4.96(2H, s), 3.87(2H, t, J=8.1 Hz), 3.71-3.84(8H, m), 3.16(2H, t, J=8.3 Hz).

<1238> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 390([M+H]⁺).

<1239> 실시예 1-A-13

<1240> 3-[7-(1H-인돌-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-13)



<1241>

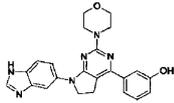
<1242> 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 화합물 A-05로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.11(1H, s), 8.01(1H, d, J=1.4 Hz), 7.83(1H, dd, J=9.1, 2.0 Hz), 7.64(1H, d, J=9.1 Hz), 7.42(1H, t, J=7.9 Hz), 7.17(1H, ddd, J=7.7, 1.6, 0.9 Hz), 7.08-7.14(1H, m), 7.02(1H, ddd, J=8.2, 2.4, 0.8 Hz), 4.40(2H, t, J=7.9 Hz), 3.77(8H, s), 3.23-3.29(2H, m).

<1243> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 415([M+H]⁺).

<1244> 실시예 1-A-14

<1245> 3-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-14)



<1246>

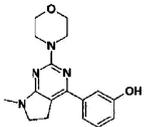
<1247> 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 화합물 A-06으로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 12.40(1H,s), 9.54(1H,s), 8.14-8.22(1H,m), 7.93-8.13(1H,m), 7.46-7.86(2H,m), 7.37-7.43(1H,m), 7.34(1H,d, J=7.9Hz), 7.27(1H,t, J=7.8 Hz), 6.83(1H,dd, J=7.5, 2.0Hz), 4.14(2H,t, J=8.1Hz), 3.61-3.81(8H,m), 3.28(2H,t, J=8.1 Hz).

<1248> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 415([M+H]⁺).

<1249> 실시예 1-A-15

<1250> 3-(7-메틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-15)



<1251>

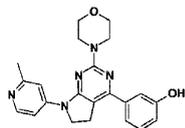
<1252> 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 화합물 A-07로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.19-7.30(3H,m), 6.93(1H,d, J=8.1Hz), 3.71-3.93(10H,m), 3.11(3H,s), 3.04-3.11 (1H,m), 2.66(1H,s).

<1253> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 313([M+H]⁺).

<1254> 실시예 1-A-16

<1255> 3-[7-(2-메틸-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-16)



<1256>

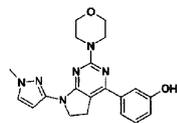
<1257> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-아미노-1-메틸피리딘으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.31(1H,d, J=5.9Hz), 7.78(1H,dd, J=5.8, 1.9Hz), 7.58(1H,s), 7.40(1H,s), 7.32-7.36(1H,m), 7.28(1H,t, J=7.9Hz), 6.85(1H,d, J=6.8Hz), 4.07(2H,t, J=8.1Hz), 3.73(8H,d, J=6.6Hz), 3.25-3.32(3H,m).

<1258> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1259> 실시예 1-A-17

<1260> 3-[7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-17)



<1261>

<1262> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴

린과 1-메틸-1H-피라졸-3-일아민으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.60(1H, br.s.), 7.64(1H, d, J=2.2Hz), 7.40(1H, s), 7.33-7.35(1H, m), 7.26(1H, t, J=7.9Hz), 6.82(1H, dd, J=7.9, 1.5Hz), 6.78(1H, d, J=2.2Hz), 4.05(2H, t, J=8.3 Hz), 3.78(3H, s), 3.71(8H, d, J=7.0Hz), 3.26(2H, t, J=8.3Hz).

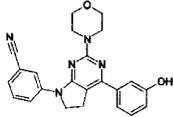
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 379([M+H] $^+$).

<1263>

실시예 1-A-18

<1264>

<1265> 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조니트릴(A-18)



<1266>

실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-시아노아닐린으로부터 3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조니트릴을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.19(1H, s), 8.00(1H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.54(2H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.28-7.34(2H, m), 6.91(1H, d, J=7.9Hz), 4.06(2H, t, J=8.2Hz), 3.84(8H, dd, J=14.4, 4.8Hz), 3.34(2H, t, J=8.1Hz).

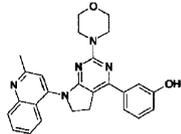
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 379([M+H] $^+$).

<1268>

실시예 1-A-19

<1269>

<1270> 3-[7-(2-메틸-퀴놀린-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-19)



<1271>

실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-메틸-퀴놀린-4-일아민으로부터 4-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-퀴놀린을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.87(1H, d, J=7.7Hz), 7.70(1H, t, J=7.0Hz), 7.39-7.48(3H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.30(1H, t, J=7.9Hz), 6.86(1H, dd, J=7.9, 1.3Hz), 4.20(2H, t, J=7.9Hz), 3.45(8H, dd, J=31.9, 3.9Hz), 3.31-3.33(2H, m), 2.65(3H, s).

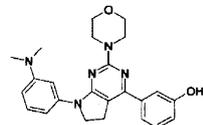
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 440([M+H] $^+$).

<1273>

실시예 1-A-20

<1274>

<1275> 3-[7-(3-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-20)



<1276>

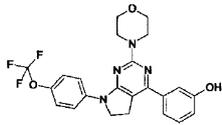
<1277> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-N,N-디메틸아미노아닐린으로부터 {3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-디메틸-아민을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm):7.57(1H,s),7.42(2H,d,J=7.8Hz),7.18-7.35(2H,m),
6.87(2H,d,J=7.9Hz),6.50(1H,dd,J=8.1,2.2Hz),4.09(2H,t,J=7.9Hz),3.84(8H,dd,J=19.5
,4.9Hz),3.28(2H,t,J=7.3Hz),2.99(6H,s).

<1278> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418([M+H]⁺).

<1279> 실시예 1-A-21

<1280> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-21)



<1281>

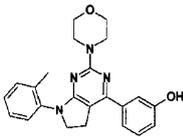
<1282> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-트리플루오로메톡시아닐린으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm):7.82(2H,d,J=9.1Hz),7.47(1H,s),7.42(1H,d,J=7.8H
z),7.33(1H,t,J=7.9Hz),7.21-7.28(2H,m),6.90(1H,d,J=8.0Hz),4.07(2H,t,J=8.2Hz),3.8
5(8H,dd,J=13.2,4.6Hz),3.34(2H,t,J=8.2Hz).

<1283> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 459([M+H]⁺).

<1284> 실시예 1-A-22

<1285> 3-(2-모르폴린-4-일-7-o-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-22)



<1286>

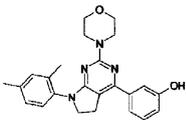
<1287> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-메틸아닐린으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-o-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):9.52(1H,s),7.39(1H,s),7.15-7.35(6H,m),6.83(1
H,d,J=7.9Hz),3.96(2H,t,J=8.1Hz),3.55(8H,d,J=7.0Hz),3.26-3.32(2H,m),2.21(3H,s).

<1288> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 389([M+H]⁺).

<1289> 실시예 1-A-23

<1290> 3-[7-(2,4-디메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-23)



<1291>

<1292> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2,4-디메틸아닐린으로부터 7-(2,4-디메틸-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤

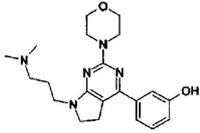
로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47(1H,s), 7.40(1H,d, J=7.7Hz), 7.30(1H,t, J=8.0Hz), 7.09-7.17(2H,m), 7.05(1H,d, J=8.0Hz), 6.86(1H,d, J=8.1Hz), 3.93(2H,t, J=8.1Hz), 3.72(8H,s), 3.33(2H,t, J=8.1Hz), 2.36(3H,s), 2.23(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 389([M+H] $^+$).

실시예 1-A-24

3-[7-(3-디메틸아미노-프로필)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-24)



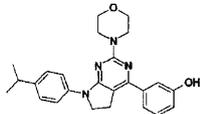
실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민으로부터 {3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로필}-디메틸-아민을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.48(1H,brs), 7.35(1H,s), 7.15-7.30(2H,m), 6.79(1H,d, J=8.9Hz), 3.66(8H,d, J=6.5Hz), 3.56(2H,t, J=8.1Hz), 3.11(2H,t, J=8.1Hz), 2.27(2H,t, J=7.0Hz), 2.16(6H,s), 1.63-1.75(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 384([M+H] $^+$).

실시예 1-A-25

3-[7-(4-이소프로필-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-25)



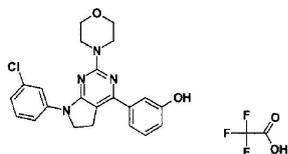
실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-이소프로필아닐린으로부터 7-(4-이소프로필-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 9.54(1H,s), 7.75(2H,d, 8.8Hz), 7.39(1H,s), 7.31-7.36(1H,m), 7.23-7.30(3H,m), 6.83(1H,dd, J=7.9, 1.5Hz), 4.06(2H,t, J=8.1Hz), 3.70(8H,d, J=5.1Hz), 3.26(2H,t, J=8.2Hz), 2.81-2.92(1H,m), 1.21(3H,s), 1.19(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 417([M+H] $^+$).

실시예 1-A-26

3-[7-(3-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-26)



실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-클로로아닐린으로부터 7-(3-클로로-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로

[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법 및 HPLC 정제에 의해 목적 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.72(1H, s), 7.51-7.65(3 H, m), 7.39-7.46(2H, m), 7.35(1H, t, J=7.9Hz), 6.91-7.02(1H, m), 4.21-4.38(2H, m), 3.62-3.88(8H, m), 3.43-3.53(2 H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 409([M+H]⁺).

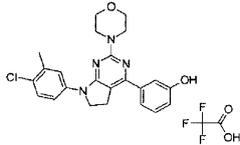
<1308>

<1309>

실시예 1-A-27

<1310>

3-[7-(4-클로로-3-메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-27)



<1311>

<1312>

실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-클로로-3-메틸아닐린으로부터 7-(4-클로로-3-메틸-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법 및 HPLC 정제에 의해 목적 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.53-7.62(2H, m), 7.39-7.45(3H, m), 7.34(1H, t, J=8.1Hz), 6.96(1H, dd, J=7.3, 2.7Hz), 4.29(2H, t, J=8.3Hz), 3.63-3.87(8H, m), 3.47(2H, t, J=8.4Hz), 2.46(3H, s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 423([M+H]⁺).

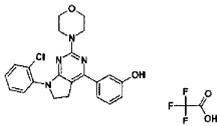
<1313>

<1314>

실시예 1-A-28

<1315>

3-[7-(2-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-28)



<1316>

<1317>

실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-클로로아닐린으로부터 7-(2-클로로-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 반응을 행하고, HPLC에 의해 정제함으로써, 목적 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.76(1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 7.73(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.60-7.67(1H, m), 7.55-7.60(1 H, m), 7.41-7.47(2H, m), 7.35(1H, t, J=7.9Hz), 6.95-7.00(1H, m), 4.29-4.38(1H, m), 4.18-4.29(1H, m), 3.77-3.88(4H, m), 3.65-3.72(4H, m), 3.49-3.58(2H, m).

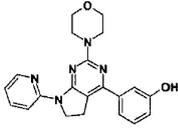
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 409([M+H]⁺).

<1318>

<1319>

실시예 1-A-29

<1320> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-29)



<1321>

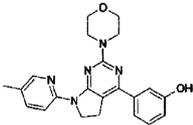
<1322> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-아미노피리미딘으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.57(1H,s),8.59(1H,d,J=8.6Hz),8.36(1H,d,J=3.8Hz),7.82(1H,t,J=6.9Hz),7.41(1H,s),7.33-7.38(1H,m),7.28(1H,t,J=7.9Hz),7.02(1H,d,J=7.1,4.9Hz),6.85(1H,dd,J=8.0,1.6Hz),4.24(2H,t,J=8.3Hz).

<1323> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376([M+H]⁺).

<1324> 실시예 1-A-30

<1325> 3-[7-(5-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-30)



<1326>

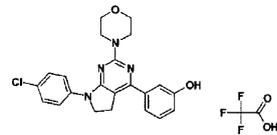
<1327> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-아미노-5-메틸피리미딘으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(5-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.45(1H,d,J=8.6Hz),8.16(1H,s),7.62(1H,dd,J=8.6,1.8Hz),7.30(1H,s),7.17(2H,d,J=4.8Hz),6.67-6.81(1H,m),4.13(2H,t,J=8.3Hz),3.69(8H,d,J=6.2Hz),3.11-3.15(2H,m),2.24(3H,s).

<1328> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1329> 실시예 1-A-31

<1330> 3-[7-(4-클로로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(A-31)



<1331>

<1332> 실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-클로로아닐린으로부터 7-(4-클로로-페닐)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 반응을 행한 후, HPLC에 의해 정제함으로써 목적 화합물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다.

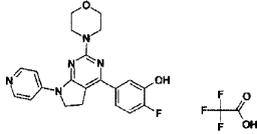
¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ (ppm):7.61(4H,d,J=2.9Hz),7.39-7.46(2H,m),7.34(1H,t,J=8.1Hz),6.96(1H,d,J=8.8Hz),4.30(2H,t,J=8.3Hz),3.61-3.87(8H,m),3.48(2H,t,J=8.1Hz).

<1333> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 409([M+H]⁺).

<1334> 실시예 1-A-32

<1335> 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오

로아세트산염(A-32)



<1336>

<1337>

출발 원료의 산 염화물로서, 염화3-메톡시벤조일 대신에 4-플루오로-3-메톡시-벤조산과 염화티오닐로부터 제조한 산 염화물을 이용하고, 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-(4-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 그로부터 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 반응을 행한 후, HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):10.19(1H,brs),8.65(2 H,d,J=7.3Hz),8.28(2H,br s),7.67(1H,dd,J=8.7,2.1Hz),7.36-7.47(1H,m),7.27(1H,dd,J=11.0,8.6Hz),4.23(2H,t,J=8.1Hz),3.76(8H,dd,J=17.7,5.0Hz),3.33-3.39(2H,m).

<1338>

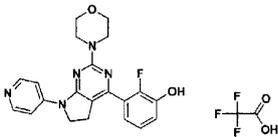
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 394([M+H]⁺).

<1339>

실시예 1-A-33

<1340>

2-플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-33)



<1341>

<1342>

출발 원료의 산 염화물로서, 염화3-메톡시벤조일 대신에 2-플루오로-3-메톡시-벤조산과 염화티오닐로부터 조정된 산 염화물을 이용하고, 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-(2-플루오로-3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 그로부터 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 반응을 행한 후, HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):10.14(1H,brs),8.67(2 H,d,J=7.3Hz),8.29(2H,br s),7.03-7.19(2H,m),6.99(1H,t,J=6.8Hz),4.22(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,dd,J=13.9,4.8Hz),3.05(2H,t,J=8.1Hz).

<1343>

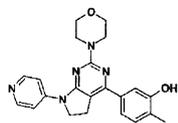
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 394([M+H]⁺).

<1344>

실시예 1-A-34

<1345>

2-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-34)



<1346>

<1347>

실시예 1-A-01에 있어서의 공정 A의 γ-부티로락톤과의 반응에 4-메틸-3-메톡시-벤조산클로라이드를 이용함으로써, 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(4-메틸-3-메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

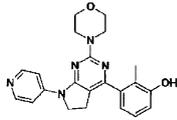
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.49(1H,brs),8.44(2H,d,J=6.3Hz),7.82(2H,d,J=6.4Hz),7.49(1H,s),7.29(1H,d,J=7.8Hz),7.17(1H,d,J=8.0Hz),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.74(8H,d,J=7.7Hz),3.24-3.32(3H,m),2.17(3H,s).

<1348>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1349> 실시예 1-A-35

<1350> 2-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-35)



<1351>

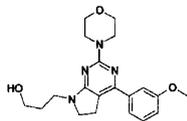
<1352> 실시예 1-A-01에 있어서의 공정 A의 γ -부티로락톤과의 반응에 2-메틸-3-메톡시-벤조산클로라이드를 이용함으로써 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(2-메틸-3-메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.50(1H, brs), 8.45(2H, d, J=6.0Hz), 7.81(2H, d, J=6.0Hz), 7.05(1H, t, J=7.7Hz), 6.85(1H, d, J=7.9Hz), 6.73(1H, d, J=7.3Hz), 4.03(2H, t, J=8.2 Hz), 3.68(8H, s), 2.81-2.94(2H, m), 2.04(3H, s).

<1353> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 390([M+H] $^+$).

<1354> 실시예 1-A-36

<1355> 3-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-올(A-36)



<1356>

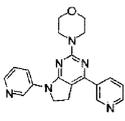
<1357> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-아미노프로판-1-올로부터 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32-7.49(3H, m), 6.92-6.96(1H, m), 4.60(1H, brt), 3.86(3H, s), 3.78(8H, m), 3.49-3.64(6H, m), 3.23(2H, t, J=8.1Hz), 1.73-1.81(2H, m).

<1358> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 371([M+H] $^+$).

<1359> 실시예 1-A-37

<1360> 2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-37)



<1361>

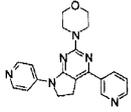
<1362> 실시예 1-A-01에 있어서의 공정 A의 γ 부티로락톤과의 반응에 니코틴산클로라이드를 이용함으로써 4-[4-클로로-5-(2-클로로-에틸)-6-피리미딘-3-일-피리미딘-2-일]-모르폴린을 얻은 후, 3-아미노피리딘과 반응시킴으로써 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.39(2H, t, J=7.9Hz), 3.79-3.90(8H, m), 4.13(2H, t, J=7.9Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4, 4.8Hz), 7.41(1H, dd, J=8.1, 4.8Hz), 8.15(1H, dq, J=8.4, 1.3Hz), 8.25(1H, dt, J=8.1, 2.0Hz), 8.30(1H, m), 8.67(1H, dd, J=4.8, 1.7Hz), 9.14(2H, m).

<1363> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 391([M+H] $^+$).

<1364> 실시예 1-A-38

<1365> 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-3-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(A-38)



<1366>

<1367> 3-아미노피리딘 대신에 4-아미노피리딘을 이용하여 실시예 1-A-37과 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(수율 9 %).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 3.38(2H, t, J=8.7Hz), 3.80-3.92(8H, m), 4.11(2H, t, J=8.7Hz), 7.43(1H, ddd, J=8.1, 4.8, 0.8Hz), 7.75(2H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.26(1H, dt, J=8.1, 2.3 Hz), 8.53(2H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.67(1H, dd, J=4.8, 1.7Hz), 9.12(1H, dd, J=2.3, 0.8Hz)

<1368>

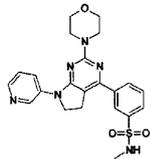
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 391([M+H]⁺).

<1369>

실시예 1-A-39

<1370>

N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-39)



<1371>

<1372> 4-[4-클로로-5-(2-클로로-에틸)-6-페닐-피리미딘-2-일]-모르폴린 대신에 3-[6-클로로-5-(2-클로로-에틸)-2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드를 이용하여 실시예 1-A-37과 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(수율 9 %).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.10(1H, d, J=2.6Hz), 8.32(1H, t, J=1.6 Hz), 8.28-8.24(2H, m), 8.20(1H, d, J=7.8Hz), 7.87(1H, dt, J=7.8, 1.6Hz), 7.75(1H, t, J=7.8Hz), 7.62(1H, q, J=4.9Hz), 7.47-7.42(1H, m), 4.17(2H, t, J=8.2Hz), 3.78-3.66(8H, m), 3.38(2H, t, J=8.2Hz), 2.46(3H, d, J=4.9 Hz).

<1373>

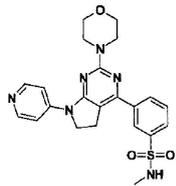
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 453([M+H]⁺).

<1374>

실시예 1-A-40

<1375>

N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(A-40)



<1376>

<1377> 3-아미노피리딘 대신에 4-아미노피리딘을, 4-[4-클로로-5-(2-클로로-에틸)-6-페닐-피리미딘-2-일]-모르폴린 대신에 3-[6-클로로-5-(2-클로로-에틸)-2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일]-N-메틸-벤젠술폰아미드를 이용하여 실시예 1-A-37과 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(수율 9 %).

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.49(2H, d, J=5.4Hz), 8.31(1H, s), 8.20(1H, d, J=7.9 Hz), 7.87(2H, d, J=5.4Hz), 7.76(1H, td, J=7.9, 1.6Hz), 7.63(1H, q, J=5.4Hz), 4.14(2H, t, J=8.1Hz), 3.78-3.72(8H, m), 3.37(2H, t, J=8.1Hz), 2.45(2H, d, J=4.9Hz).

<1378>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 453([M+H]⁺).

<1379>

실시예 1-A-41

<1380>

3-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}

-페놀(A-41)

<1381>

공정 A

<1382>

2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일아민



<1383>

<1384>

4-아미노-2-클로로피리딘(180 mg, 1.4 mmol)을 1-메틸피페라진(1 ml)에 용해시키고, 내압 용기 중, 135 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 실온에 냉각한 후, 메탄올(2 ml)과 디에틸에테르(2 ml)를 첨가하고, 석출된 침전물을 여과 분취하였다. 얻어진 고체를 냉각한 디에틸에테르로 세정한 후 건조하고, 무색의 결정 분체를 얻었다(50 mg, 18.6 % 수율).

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)7.63(1H,d,J=5.95Hz),6.09(1H,dd,J=5.95,1.92Hz),
5.99(1H,d,J=1.92Hz),3.37-3.42(4H,m),2.52-2.58(4H,m),2.34(3H,s).

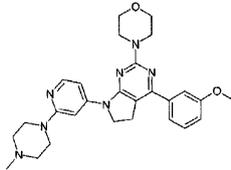
<1385>

<1386>

공정 B

<1387>

4-(3-메톡시-페닐)-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<1388>

<1389>

수소화나트륨(108 mg, 60 % 미네랄 오일 분산, 2.72 mmol)을 질소 분위기하에 건조한 플라스크에 넣고, 무수 테트라히드로푸란(10 ml)과 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일아민(62 mg, 0.32 mmol)을 실린지로 순차 첨가하고, 이 혼합물을 2 시간 동안 가열 환류하였다. 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]모르폴린(100 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고, 16 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 얼음물에 천천히 적하하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써, 조 생성물을 적색 오일로서 얻었다(107 mg).

<1390>

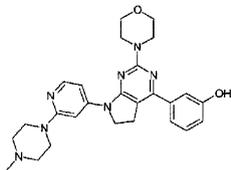
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 975 [2M+H].

<1391>

공정 C

<1392>

3-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀



<1393>

<1394>

4-(3-메톡시페닐)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(107 mg, 0.22 mmol)의 디메틸포름아미드(1 ml)를 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄디올레이트(275 mg, 3.3 mmol)를 15 분 간격으로 3회로 나눠 첨가하였다. 추가로 15 분간 150 °C로 가열 후 냉각하고, 물(1 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(2 ml)로 세정하였다. 수층을 하룻밤 방치 후, 석출된 침전물을 여과 분취하고, 물로 세정 후 건조함으로써 무색 고체를 얻었다(18 mg, 17.3 % 수율).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)8.02(1H,d,J=5.7Hz),7.38(2H,d,J=8.4Hz),7.31-7.35(1H,m),7.28(1H,t,J=7.8Hz),7.09(1H,dd,J=5.9,1.6Hz),6.85(1H,dd,J=7.5,1.8Hz),4.07(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,dd,J=15.4,4.8Hz),3.44-3.51(4H,m),3.24-3.30(2H,m),2.37-2.44(4H,m),2.22(3H,s).

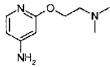
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 474 [M+H].

실시예 1-A-42

3-{7-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(A-42)

공정 A

2-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-4-일아민

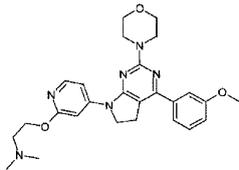


수소화나트륨(159 mg, 60 % 미네랄 오일 분산, 3.98 mmol)을 질소 분위기하에 건조한 플라스크에 넣고, 무수 톨루엔(10 ml)과 2-디메틸아미노에탄올(177 mg, 2.0 mmol)을 실린지로 순차 첨가하였다. 이 혼합물을 40 분간 실온에서 교반 후, 4-아미노-2-클로로피리딘(203 mg, 1.59 mmol)을 첨가하고, 16 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 얼음물에 천천히 적하하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써, 조 생성물을 담갈색 고체로서 얻었다(180 mg).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm)7.78(1H,d,J=5.76Hz),6.18(1H,dd,J=5.72,2.06Hz),5.96(1H,d,J=2.01Hz),4.34(2H,t,J=5.67Hz),4.14(2H,br.s.),2.63-2.73(2 H,m),2.31(6H,s).

공정 B

(2-{4-[4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일옥시}-에틸)-디메틸-아민

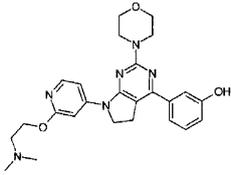


수소화나트륨(108 mg, 60 % 미네랄 오일 분산, 2.72 mmol)을 질소 분위기하에 건조한 플라스크에 넣고, 무수 테트라히드로푸란(10 ml)과 2-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-4-일아민(62 mg, 0.32 mmol)을 실린지로 순차 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반 후, 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]모르폴린(100 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고, 4 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 얼음물에 천천히 적하하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써, 조 생성물을 적색 오일로서 얻었다(206 mg).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 477 [M+H].

공정 C

3-{7-[2-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀



<1410>

<1411>

4-(3-메톡시페닐)-7-[2-(2-디메틸아미노에톡시)피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(206 mg)의 디메틸포름아미드(1 ml)를 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄디올레이트(275 mg, 3.3 mmol)를 15 분 간격으로 3회로 나눠 첨가하였다. 추가로 15 분간 150 °C로 가열 후 냉각하고, 물(1 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(2 ml)로 추출하였다. 유기층을 분리, 감압 농축하고, 얻어진 오일을 분취 HPLC에서 정제하여 목적물의 트리플루오로아세트산염을 담황색 고체로서 얻었다(14 mg, 9 % 수율).

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)8.17(1H,d,J=6.0Hz),7.76(1H,d,J=4.1Hz),7.37(1H,t,J=8.1Hz),7.22-7.30(3H,m),6.97(1H,d,J=7.9Hz),4.65-4.75(2H,m),4.24(2H,t,J=8.1Hz),3.85(8H,dd,J=11.6,3.7Hz),3.57-3.68(2H,m),3.33-3.39(2H,m),3.01(6H,s).

<1412>

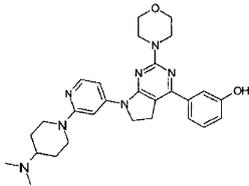
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 463 [M+H].

<1413>

실시예 1-A-43

<1414>

3-[7-(4-디메틸아미노-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-43)



<1415>

<1416>

실시예 1-A-41과 마찬가지로 수법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에 4-디메틸아미노피페리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)7.92(1H,d,J=7.3Hz),7.81(1H,br.s.),7.57(1H,br.s.),7.42(1H,s),7.36-7.40(1H,m),7.31(1H,t,J=7.8Hz),6.91(1H,d,J=6.5Hz),4.18-4.36(4H,m),3.84(8H,dd,J=19.3,5.3Hz),3.52-3.66(1H,m),3.40(2H,t,J=8.1Hz),3.24-3.29(2H,m),2.93(6H,s),2.28(2H,d,J=13.4Hz),1.77-1.99(2H,m).

<1417>

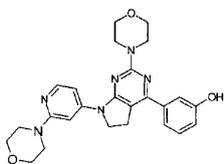
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502 [M+H].

<1418>

실시예 1-A-44

<1419>

3-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-44)



<1420>

<1421>

실시예 1-A-41과 마찬가지로 수법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에 모르폴린을 이용하여 목적물을 얻었다.

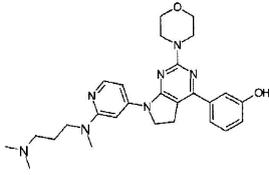
¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)7.80-7.96(2H,m),7.35-7.51(3H,m),7.31(1H,t,J=7.9Hz),6.90(1H,d,J=8.1Hz),4.21(2H,t,J=8.2Hz),3.72-3.94(12H,m),3.54-3.63(4H,m),3.39(2H,t,J=8.2Hz).

<1422>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461 [M+H].

<1423> 실시예 1-A-45

<1424> 3-(7-{2-[(3-디메틸아미노-프로필)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-45)



<1425>

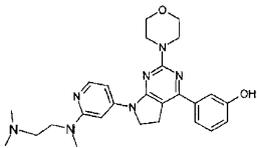
<1426> 실시예 1-A-41과 마찬가지로의 수법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에 (3-디메틸아미노프로필)-메틸-아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm) 7.87(2H,s), 7.40(1H,s), 7.37(1H,d,J=8.0Hz), 7.30(1H,t,J=7.9Hz), 7.10(1H,br.s.), 6.90(1H,d,J=9.4Hz), 4.20(2H,t,J=8.1Hz), 3.83(8H,dd,J=16.5,5.1Hz), 3.69(2H,t,J=7.4Hz), 3.36(2H,t,J=8.1Hz), 3.20-3.28(5H,m), 2.93(6H,s), 2.05-2.22(2H,m).

<1427> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490 [M+H].

<1428> 실시예 1-A-46

<1429> 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-46)



<1430>

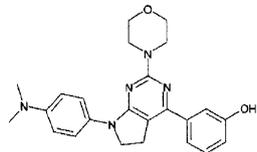
<1431> 실시예 1-A-41과 마찬가지로의 수법에 의해, 1-메틸피페라진 대신에 (2-디메틸아미노에틸)-메틸-아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm) 7.90-8.07(2H,m), 7.28-7.41(3H,m), 7.05(1H,br.s.), 6.96(1H,d,J=8.3Hz), 4.29(2H,t,J=8.1Hz), 4.05(2H,t,J=7.1Hz), 3.84(8H,dd,J=18.0,5.1Hz), 3.48(2H,t,J=7.2Hz), 3.35(2H,t,J=8.2Hz), 3.27(3H,s), 3.00(6H,s).

<1432> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 476 [M+H].

<1433> 실시예 1-A-47

<1434> 3-[7-(4-디메틸아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-47)



<1435>

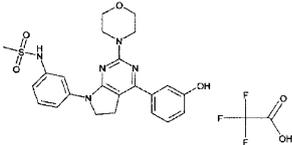
<1436> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-디메틸아미노아닐린으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(4-디메틸아미노페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):9.57(1H,s),8.78(1H,s),7.78(1H,dd,J=8.3,1.6Hz),7.58(1H,t,J=8.0Hz),7.47(1H,d,J=8.4Hz),7.41(1H,s),7.34-7.38(3H,m),7.29(1H,t,J=7.9Hz),6.85(1H,dd,J=7.9,1.5Hz),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,dd,J=29.4,4.8Hz),3.28-3.33(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418([M+H]⁺).

실시예 1-A-48

N-{3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드 트리플루오로아세트산염(A-48)



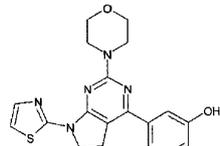
실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-메탄술폰닐아미노아닐린으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(3-메탄술폰닐아미노페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 반응을 행하고, 얻어진 반응 조 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC 정제를 행하고, 트리플루오로아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm):8.06(1H,s),7.33-7.48(3H,m),7.17(1H,d,J=6.8Hz),7.12(1H,t,J=2.0Hz),6.97-7.06(2H,m),4.32(2H,t,J=8.0Hz),3.83(8H,dd,J=20.8,5.3Hz),3.22(2H,t,J=8.0Hz),2.99(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 468([M+H]⁺).

실시예 1-A-49

3-(2-모르폴린-4-일-7-티아졸-2-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-49)



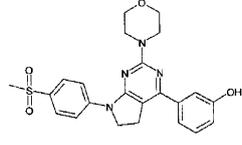
실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2-아미노티아졸로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(티아졸-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):9.68(1H,brs),7.42-7.56(2 H,m),7.38(1H,d,J=7.4Hz),7.21-7.33(2H,m),6.87(1H,d,J=7.8Hz),4.31(2H,t,J=8.1Hz),3.78(8H,dd,J=41.2,4.0Hz),3.36(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 382([M+H]⁺).

실시예 1-A-50

3-[7-(4-메탄술폰닐-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(A-50)



실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴

린과 4-메탄술폰닐아닐린으로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(3-메탄술폰닐페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.58(1H,s),8.11(2H,d,J=9.1Hz),7.92(2H,d,J=9.1Hz),7.38-7.43(1H,m),7.33-7.37(1H,m),7.29(1H,t,J=7.8Hz),6.82-6.90(1H,m),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,dd,J=15.2,4.9Hz),3.28-3.33(2H,m),3.18(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453([M+H]⁺).

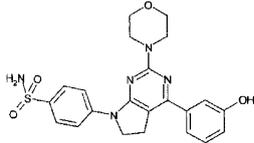
<1452>

실시예 1-A-51

<1453>

4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-51)

<1454>



<1455>

실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 4-아미노벤젠술폰아미드로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(4-아미노술폰닐페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

<1456>

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz},\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.59(1H,s),7.98-8.06(2H,m),7.83(2H,d,J=8.9Hz),7.20-7.43(5H,m),6.85(1H,d,J=9.5Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.67-3.80(8H,m),3.26-3.32(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 454([M+H]⁺).

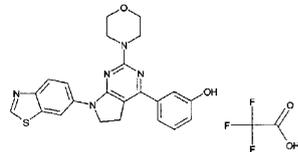
<1457>

실시예 1-A-52

<1458>

3-(7-벤조티아졸-6-일-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(A-52)

<1459>



<1460>

실시예 1-A-01과 마찬가지로 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 6-아미노벤조티아졸로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(벤조티아졸-6-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로 수법으로 반응을 행하고, 얻어진 반응 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC 정제를 행하고, 트리플루오로아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다.

<1461>

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):9.28(1H,s),8.43(1H,s),8.05-8.20(2H,m),7.43(1H,t,J=7.9Hz),7.19(1H,d,J=7.7Hz),7.13(1H,s),7.03(1H,d,J=9.7Hz),4.43(2H,t,J=7.9Hz),3.82(8H,s),3.26-3.29(2H,m).

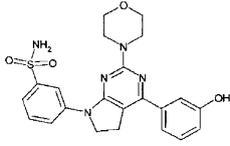
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 432([M+H]⁺).

<1462>

실시예 1-A-53

<1463>

<1464> 3-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술폰아미드(A-53)



<1465>

<1466> 실시예 1-A-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 3-아미노벤젠술폰아미드로부터 4-(3-메톡시-페닐)-7-(3-아미노술폰닐페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻은 후, 추가로 실시예 1-A-09와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.56(1H,s),8.78(1H,t,J=2.0Hz),7.78(1H,dd,J=8.2,2.2Hz),7.57(1H,t,J=8.0Hz),7.45-7.49(1H,m),7.39-7.42(1H,m),7.33-7.37(3H,m),7.28(1H,t,J=7.8Hz),6.83(1H,dd,J=2.56,0.91Hz),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.66-3.79(8H,m),3.28-3.33(2H,m).

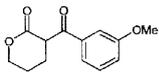
<1467> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 454([M+H]⁺).

<1468> 실시예 1-A-54

<1469> 3-(2-모르폴린-4-일-8-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(A-54)

<1470> 공정 A

<1471> 3-(3-메톡시벤조일)디히드로피란-2-온



<1472>

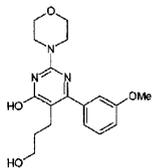
<1473> δ-발레롤락톤(2.0 g, 20 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(100 ml) 용액을 질소 분위기하에 -78 °C에서 냉각하고, 3-메톡시벤조일클로라이드(3.58 g, 21 mmol)와 리튬헥사메틸디실라지드(40 ml, 1M 테트라히드로푸란 용액, 40 mmol)를 순차 첨가하였다. 2 시간 동안 교반 후, 포화 증조수로 처리하였다. 반응액을 아세트산에틸(100 ml)로 추출하여 포화식염수로 세정한 후, 용매를 감압 증류 제거하여 갈색의 조 생성물을 얻었다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=1/1)로 정제함으로써, 목적물을 담황색의 액체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm)4.30-4.48(2H,m),3.80(3H,s),3.59(1H,t,J=7.9Hz),2.11-2.35(2H,m),1.83-2.06(2H,m).

<1474> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 235([M+H]⁺).

<1475> 공정 B

<1476> 5-(3-히드록시프로필)-6-(메톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-피리미딘-4-올



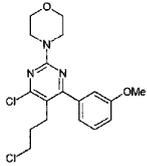
<1477>

<1478> 모르폴리노포르마미딘브롬산염(200 mg, 0.952 mmol)과 3-(3-메톡시벤조일)디히드로피란-2-온(544 mg, 3.6 mmol), 나트륨 t-부톡사이드(230 mg, 2.32 mmol)를 마이크로 웨이브 반응용 시험관에 첨가하고, t-BuOH(3 ml)에 용해시켰다. 마이크로 웨이브를 1 시간 동안 조사(200 W, 120 °C)한 후, 용매를 감압하에 제거하여 조 생성물을 차색의 고체로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=95/5)에 의해 정제하고, 5-(2-히드록시에틸)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올과, 4-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-5,6-프로[2,3-d]피리미딘을 무색의 고체로서 얻었다(수율 16 %).

<1479> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 346([M+H]⁺).

<1480> 공정 C

<1481> 4-클로로-5-(3-클로로프로필)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘



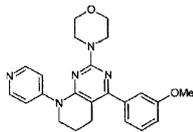
<1482>

<1483> 5-(3-히드록시프로필)-6-(3-메톡시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-피리미딘-4-올 (1.03 g, 2.97 mmol)을 POCl₃(8 ml)에 용해시키고, 봉관 튜브 중에서 24 시간 동안 110 °C로 가열하였다. 감압하에 농축 후, 조 생성물을 차색의 오일로서 얻었다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=90/10)에 의해 정제하여 목적 화합물을 황색의 오일로서 얻었다(790 mg, 66 %).

<1484> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 382([M+H]⁺).

<1485> 공정 D

<1486> 4-(3-메톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘



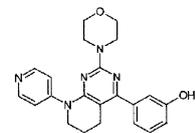
<1487>

<1488> Pd(OAc)₂(46 mg, 0.21 mmol), S-Phos(176 mg, 0.41 mmol)와 4-아미노피리딘(233 mg, 2.48 mmol)의 혼합물에 4-[4-클로로-5-(3-클로로프로필)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]-모르폴린(790 mg, 2.07 mmol)의 탈기 1,4-디옥산 용액(48 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 18 시간 동안 가열 환류한 후, 냉각하여 물(50 ml)을 첨가하였다. 생성물을 아세트산에틸(100 ml)로 3회 추출하고, 추출액을 감압하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸/헵탄으로부터 재결정하고, 목적물을 황색의 결정으로서 얻었다(500 mg, 69 %).

<1489> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 404[M+H]⁺.

<1490> 공정 E

<1491> 3-(2-모르폴린-4-일-8-피리딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로-피리도[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀



<1492>

<1493> 4-(3-메톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-8-피리미딘-4-일-5,6,7,8-테트라히드로피리도[2,3-d]피리미딘(0.50 g, 1.24 mmol)의 디메틸포름아미드(5 ml) 용액을 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄티올레이트(1.04 g, 12.4 mmol)를 15 분마다 3회로 나눠 첨가하였다. 150 °C에서 2 시간 동안 가열 후, 나트륨에탄티올레이트(1.04 g, 12.4 mmol)를 첨가하고, 추가로 15 분간 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 물(5 ml)과 아세트산에틸(20 ml)을 첨가하고, 석출된 침전물을 여과 분취하였다. 이 조 생성물을 실리카 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=95/5)로 정제하여 목적물을 담갈색의 고체로서 얻었다(0.21 g, 43 % 수율).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)9.54(1H,s),8.47(2H,d,J=6.0Hz),7.48(2H,d,J=6.2Hz),7.24(1H,t,J=7.9Hz),6.90-6.99(2H,m),6.82(1H,dd,J=7.0,2.0Hz),3.78-3.85(2H,m),3.54(8H,dd,J=28.9,4.8Hz),2.63(2H,t,J=6.2Hz),1.82-1.95(2H,m).

<1494> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390[M+H].

<1495> 실시예 1-B

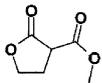
<1496> 이하에 기재하는 실시예 1-B-05, 1-B-10, 1-B-12, 1-B-14, 1-B-21, 1-B-23, 1-B-24, 1-B-29, 1-B-31, 1-B-33, 1-B-50, 1-B-51에 있어서 사용하는 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘은 후술하는 실시예 1-B-02의 공정 A에 따라서 제조하였다. 또한, 이하에 기재하는 실시예 1-B-08, 1-B-11, 1-B-13, 1-B-15 내지 20, 1-B-22, 1-B-25 내지 28, 1-B-30, 1-B-32, 1-B-34 내지 41, 1-B-43, 1-B-45, 1-B-55에 있어서 사용하는 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘은 후술하는 실시예 1-B-01의 공정 C에 따라서 제조하였다.

<1497> 실시예 1-B-01

<1498> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-01)

<1499> 공정 A

<1500> 2-옥소테트라히드로푸란-3-카르복실산메틸에스테르



<1501>

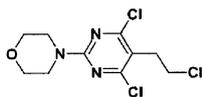
<1502> 헥사메틸디실라잔(55.4 ml, 262 mmol)과 노르말부틸리튬(2.62 M 헥산 용액, 100 ml, 262 mmol)으로부터 아르곤 분위기에 -78 °C에서 제조한 리튬헥사메틸디실라지드의 테트라히드로푸란 용액(150 ml)에 감마부티로락톤(9.84 ml, 128 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(60 ml)을 -78 °C에서 적하하였다. 10 분 후, 탄산디메틸(11.3 ml, 134 mmol)을 첨가하고, 추가로 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 농염산(44 ml)과 얼음(500 g)의 혼합물 상에 붓고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 추출액을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 목적물(담갈색 유상 물질, 15.1 g, 82 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.29-4.37(1H,m), 4.13-4.22(1H,m), 3.66(s, 3H), 3.42(1H,d, J=7.8, 9.4Hz), 2.47-2.62(1H,m), 2.29-2.42(1H,m).

<1503> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 145[(M+H)⁺].

<1504> 공정 B

<1505> 4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2일]-모르폴린



<1506>

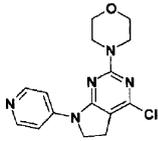
<1507> 금속 나트륨(3.19 g, 139 mmol)과 메탄올(140 ml)로부터 제조한 1M 나트륨메톡시드 용액에 2-옥소테트라히드로푸란-3-카르복실산메틸에스테르(13.3 g, 92 mmol), 모르폴리노포르마미딘염산염(15.3 g, 92 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 옥시염화인(90 ml)에 용해시키고, 100 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사에 얼음(약 100 g)을 첨가하고, 5 M 수산화나트륨 수용액으로 중화 후, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정, 황산나트륨으로 건조하고, 건조제를 여과 제거 농축하고 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(n-헥산/아세트산에틸=20/0 내지 10/1)로 정제하여 목적물(황색 분말, 8.4 g, 28 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.20(2H,t, J=7.9Hz), 3.66(2H,t, J=7.9Hz), 3.70-3.81(8H,m).

<1508> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 296[(M+H)⁺].

<1509> 공정 C

<1510> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<1511>

<1512> 60 % 유성 수소화나트륨(800 mg)을 핵산으로 세정하고, 테트라히드로푸란(10 ml)에 현탁시켰다. 빙냉하에 4-아미노피리딘(1.88 g)의 테트라히드로푸란 용액(40 ml)을 첨가하고, 아르곤 기류하에 2 시간 동안 환류시켰다. 반응액이 청색이 된 것을 확인한 후, 4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2일]-모르폴린(1.19 g)의 테트라히드로푸란 용액(8 ml)을 첨가하고, 추가로 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 얼음물(50 ml)에 붓고, 아세트산에틸(20 ml)로 2회 추출하고, 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거, 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 목적물(담황색 분말, 727 mg, 54 %)을 얻었다.

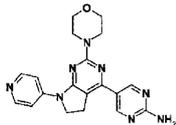
¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.51(2H,dd,J=5.0,1.6Hz),7.65(2H,dd,J=5.0,1.6Hz),4.07(2H,t,J=8.1Hz),3.66-3.80(8H,brs),3.10(2H,t,J=8.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 318[(M+H)⁺].

<1513>

<1514> 공정 D

<1515> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민



<1516>

<1517> 공정 C에서 얻어진 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(119 mg, 0.374 mmol), 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일] 아민(207 mg, 0.449 mmol), 아세트산팔라듐(4.2 mg, 0.0187 mmol), S-Phos(15 mg, 0.0374 mmol), 인산칼륨(159 mg, 0.748 mmol)에 디메틸포름아미드(3 ml)를 첨가하고, 초음파 조사하에 탈기를 행하였다. 이를 100 ℃에서 5 시간 동안 교반 후 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수를 이용하여 유기층을 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 40/1)로 정제하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민을 얻었다(199 mg, 수율 87 %).

<1518>

얻어진

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민에 TFA(3 ml), 농황산(몇방울)을 첨가하여 40 ℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 이를 감압하에 농축하여 물을 첨가한 후 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 얻어진 고체를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2 N 암모니아메탄올=40/1 내지 10/1)로 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(32.3 mg, 수율 26 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :8.83(2H,s),8.45(2H,d,J=6.8Hz),7.82(2H,d,J=6.8Hz),7.11(2H,s),4.09(2H,t,J=8.5Hz),3.77-3.69(8H,m),3.32(2H,t,J=8.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 377[(M+H)⁺].

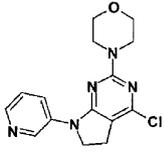
<1519>

<1520> 실시예 1-B-02

<1521> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(B-02)

<1522> 공정 A

<1523> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<1524>

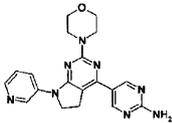
<1525> 실시예 1-B-01과 마찬가지로의 수법으로 4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2-일]-모르폴린(1.25 g)과 3-아미노피리딘(1.97 g)으로부터 목적물(담황색 분말, 1.07 mg, 88 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):9.06(1H,d,J=2.6Hz),8.31(1H,dd,J=4.7,1.4Hz),8.06(1H,dq,J=8.5,1.4Hz),7.31(1H,ddd,J=8.5,4.7,0.7Hz),4.09(2H,t,J=8.3Hz),3.81-3.73(8H,m),3.11(2H,t,J=8.3Hz).

<1526> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 318 [(M+H)⁺].

<1527> 공정 B

<1528> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민



<1529>

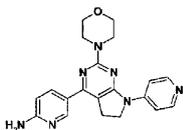
<1530> 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(119 mg, 0.374 mmol)과 비스-(4-메톡시벤질)- [5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일] 아민으로부터 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(16.6 mg, 수율 12 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$:9.08(1H,s),8.82(2H,s),8.25-8.23(2H,brm),7.41(1H,dd,J=8.3,4.9Hz),7.07(2H,s),4.12(2H,t,J=9.0Hz),3.71(8H,d,J=4.4Hz),3.33(2H,t,J=9.0Hz).

<1531> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 377 [(M+H)⁺].

<1532> 실시예 1-B-03

<1533> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-03)



<1534>

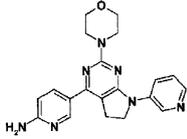
<1535> 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 보론산에스테르로서 비스-(4-메톡시벤질)- [5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리딘-2-일] -아민을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$:8.55(1.0H,d,J=2.0Hz),8.53(2.0H,d,J=6.3Hz),8.08-8.03(3.0H,m),6.59-6.55(3.0H,m),4.14(2.0H,t,J=8.3Hz),3.73(8.0H,d,J=8.3Hz),3.38-3.33(2.0H,m).

<1536> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376 [(M+H)⁺].

<1537> 실시예 1-B-04

<1538> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-일아민(B-04)



<1539>

<1540> 실시예 1-B-02의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 보론산에스테르로서 비스-(4-메톡시벤질)- [5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리딘-2-일] -아민을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$:9.08(1H,d,J=2.4Hz),8.52(1H,d,J=2.4Hz),8.23(2H,d,J=5.4Hz),
8.09(1H,dd,J=8.8,2.0Hz),7.41(1H,t,J=6.6Hz),6.67(2H,brs),6.62(2H,d,J=8.8Hz),4.11(
2H,t,J=8.1Hz),3.71(8H,d,J=3.4Hz),3.36-3.26(2H,m).

<1541>

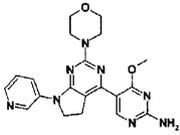
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376([M+H]⁺).

<1542>

실시예 1-B-05

<1543>

4-메톡시-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민 (B-05)



<1544>

<1545> 실시예 1-B-02의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 보론산에스테르로서 비스-(4-메톡시벤질)- [4-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일] -아민을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:9.08(1H,s),8.40(1H,s),8.32-8.26(1H,m),8.15(1H,dq,J=8.5,1.3Hz)
,7.30(1H,t,J=6.3Hz),5.10(2H,s),4.04(2H,t,J=8.3Hz),3.96(3H,s),3.83-3.76(8H,m),3.0
2(2H,t,J=8.3Hz).

<1546>

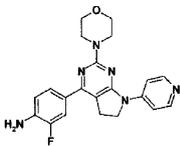
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 407([M+H]⁺).

<1547>

실시예 1-B-06

<1548>

2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-06)



<1549>

<1550> 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 [2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)페닐] -비스-(4-메톡시벤질)-아민을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$:8.43(2H,d,J=6.3Hz),7.81(2H,d,J=6.3Hz),7.67(1H,d,J=12.7Hz)
,7.56(1H,d,J=9.3Hz),6.84(1H,t,J=9.3Hz),5.65(2H,s),4.08(2H,t,J=8.3Hz),3.76-3.68(
8H,m),3.36-3.31(2H,brm).

<1551>

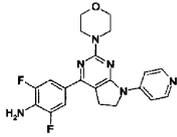
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 393([M+H]⁺).

<1552>

실시예 1-B-07

<1553>

2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-07)



<1554>

<1555> 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)페닐-비스-(4-메톡시벤질)-아민을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$:8.44(2H,d,J=6.3Hz),7.82(2H,d,J=6.3Hz),7.55(2H,d,J=10.7Hz),5.73(2H,s),4.09(2H,t,J=8.1Hz),3.75-3.70(8H,brm),3.35(2H,t,J=8.1Hz).

<1556>

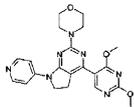
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 411([M+H]⁺).

<1557>

실시예 1-B-08

<1558>

4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-08)



<1559>

<1560> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(40 mg, 0.126 mmol), 2,4-디메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸- [1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)-피리미딘(67 mg, 0.252 mmol), 아세트산팔라듐(1.4 mg, 0.0063 mmol), S-Phos(5.2 mg, 0.0126 mmol), 인산칼륨(53.5 mg, 0.252 mmol)에 디메틸포름아미드(1 ml)를 첨가하고, 초음파 조사하에 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 12 시간 동안 교반 후 물을 첨가하여 생성된 고체를 여과하고, 이를 아세트산에틸로 세정하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(15.7 mg, 수율 30%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:8.56(1H,s),8.51(2H,d,J=6.8Hz),7.72(2H,d,J=6.8Hz),4.06(6H,s),4.04(2H,t,J=8.8Hz),3.85-3.78(8H,m),3.01(2H,t,J=8.8Hz).

<1561>

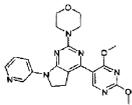
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 422([M+H]⁺).

<1562>

실시예 1-B-09

<1563>

4-(2,4-디메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-09)



<1564>

<1565> 실시예 1-B-08과 마찬가지로의 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 이용하고, 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:9.09(1H,d,J=2.4Hz),8.57(1H,s),8.30(1H,dd,J=4.9,1.5Hz),8.14(1H,dq,J=8.5,1.5Hz),7.31(1H,dd,J=8.5,4.9Hz),4.06(6H,s),4.05(2H,t,J=8.3Hz),3.84-3.74(8H,m),3.02(2H,t,J=8.3Hz).

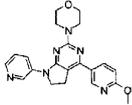
<1566>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 422([M+H]⁺).

<1567>

실시예 1-B-10

<1568> 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-10)



<1569>

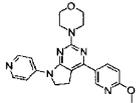
<1570> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(20 mg, 0.0629 mmol), 2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)피리딘(29.6 mg, 0.126 mmol), 아세트산팔라듐(1.4 mg, 0.00630 mmol), S-Phos(5.2 mg, 0.0126 mmol), 인산칼륨(26.7 mg, 0.126 mmol)에 디메틸포름아미드(1 ml)를 첨가하고, 초음파 조사하에 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 3 시간 동안 교반 후, 물을 첨가하여 아세트산에 킬로 추출하고, 포화식염수를 이용하여 유기층을 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, SCX 수지를 통과시켜 2M 암모니아메탄올 용액으로 용출 후 농축하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)로 정제하여 목적 화합물을 황색 분말로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ :9.11(1H,d,J=2.5Hz),8.72(1H,d,J=2.3Hz),8.30(1H,dd,J=4.5,1.3 Hz),8.23(1H,dd,J=8.9,2.5Hz),8.15(1H,dq,J=8.4,1.3 Hz),7.32(1H,dd,J=8.4,4.5Hz),6.85(1H,d,J=8.9 Hz),4.11(2H,t,J=8.2Hz),4.00(3H,s),3.87-3.78(8H,m),3.36(2H,t,J=8.2Hz).

<1571> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391([M+H]⁺).

<1572> 실시예 1-B-11

<1573> 4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-11)



<1574>

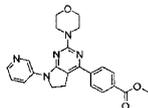
<1575> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)피리딘을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ :8.71(1H,dd, J=2.5,0.6Hz), 8.51(2H,dd,J=4.9,1.5Hz),8.23(1H,dd, J=8.7,2.5Hz),7.73(2H,dd,J=4.9,1.5Hz),6.85(1H,dd,J=8.7,0.6Hz),4.08(2H,t,J=8.3Hz), 4.00(3H,s),3.86-3.83(8H,m),3.35(2H,t,J=8.3Hz).

<1576> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391([M+H]⁺).

<1577> 실시예 1-B-12

<1578> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(B-12)



<1579>

<1580> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-메톡시카르보닐페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

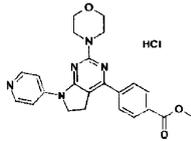
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :3.37(2H,t,J=8.2Hz),3.65-3.75(8H,m),3.89(3H,s),4.15(2H,t,J=8.2Hz),7.43(1H,m),8.08(4H,s),8.23(2H,m),8.26(1H,d,J=4.9Hz),9.10(1H,d,J=2.7Hz).

<1581> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418([M+H]⁺).

<1582> 실시예 1-B-13

<1583> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(B-

13)



<1584>

<1585>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-메톡시카르보닐페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 합성하고, 추가로 1 당량의 1M 염산을 가하여 실온에서 교반 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 3.38-3.46(2H,brs),3.73-3.82(8H,m),3.90(3H,s),4.27(2H,t,J=7.2Hz),8.11(4H,s),8.26-8.38(2H,m),8.68(2H,d,J=7.4Hz).

<1586>

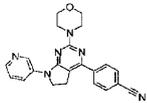
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418([M+H]⁺).

<1587>

실시예 1-B-14

<1588>

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-14)



<1589>

<1590>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)벤조니트릴을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 3.37(2H,t,J=7.7Hz),3.67-3.77(8H,m),4.16(2H,t,J=7.7Hz),7.44(1H,dd,J=8.3,4.9Hz),7.97(2H,d,J=8.3Hz),8.12(2H,d,J=8.3Hz),8.24-8.28(2H,m),9.09(1H,d,J=2.5Hz).

<1591>

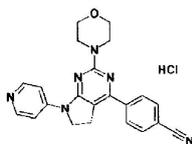
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 385([M+H]⁺).

<1592>

실시예 1-B-15

<1593>

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴염산염(B-15)



<1594>

<1595>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)벤조니트릴을 이용하여 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴을 얻은 후, 1 당량의 1M 염산을 가하여 실온에서 교반 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 3.44(2H,t,J=8.0Hz),3.70-3.84(8H,m),4.28(2H,t,J=8.0Hz),8.02(2H,d,J=8.3Hz),8.15(2H,d,J=8.3Hz),8.32(2H,m),8.68(2H,d,J=7.6Hz).

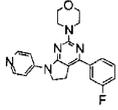
<1596>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 385([M+H]⁺).

<1597>

실시예 1-B-16

<1598> 4-(3-플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-16)



<1599>

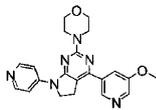
<1600> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 3-플루오로페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.52(2H,d,J=6.2Hz), 7.74(2H,d,J=6.2Hz), 7.66(2H,m), 7.46(1H,m),
7.12(1H,m), 4.09(2H,t,J=7.8Hz), 3.86(8H,m), 3.36(2H,t,J=7.8Hz).

<1601> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 378([M+H]⁺).

<1602> 실시예 1-B-17

<1603> 4-(5-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-17)



<1604>

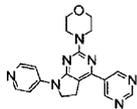
<1605> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 3-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)피리딘을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.68(1H,m), 8.52(2H,d,J=6.5Hz), 8.37(1H,d,J=2.7Hz), 7.81(1H,m),
7.73(2H,d,J=6.5Hz), 4.10(2H,t,7.8Hz), 3.94(3H,s), 3.85(8H,m), 3.49(2H,t,J=7.8Hz).

<1606> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391([M+H]⁺).

<1607> 실시예 1-B-18

<1608> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-피리미딘-5-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-18)



<1609>

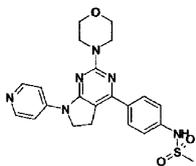
<1610> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 피리미딘-5-보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 9.31(2H,s), 9.24(1H,s), 8.45(2H,d,J=6.5Hz), 7.87(2H,d,J=6.5Hz),
4.21(2H,t,J=8.1Hz), 3.87(8H,m), 3.45(2H,t,J=8.1Hz).

<1611> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 362([M+H]⁺).

<1612> 실시예 1-B-19

<1613> N-[4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄술폰아미드(B-19)



<1614>

<1615> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 N-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)-페닐)메탄술폰아미드를 이용하여 목

적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.49-8.43(1H,brm), 7.96(2H,d,J=7.8Hz), 7.86-7.82(2H,brm), 7.74-7.66(2H,m), 7.33(2H,d,J=9.8Hz), 4.10(2H,t,J=9.0Hz), 3.78-3.70(8H,m), 3.10-3.07(2H,m), 3.07(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 453($[\text{M}+\text{H}]^+$).

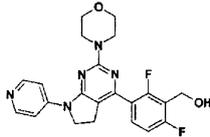
<1616>

<1617>

실시예 1-B-20

<1618>

[2,6-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-20)



<1619>

<1620>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 2,4-디플루오로-3-포르밀페닐보론산을 이용하여 2,6-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈알데히드를 얻었다. 메탄올, 나트륨보로하이드라이드를 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하고, SCX 수지를 통과시켜 2M 암모니아메탄올 용액으로 용출 후 농축하고, 분취 TLC에서 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.49(2H,d,J=6.8Hz), 8.18(1H,s), 7.95-7.86(2H,brm), 7.65-7.51(1H,m), 4.49(2H,d,J=5.4Hz), 4.10(2H,t,J=8.8Hz), 3.71(8H,d,J=4.9Hz), 3.00(2H,t,J=8.8 Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 426($[\text{M}+\text{H}]^+$).

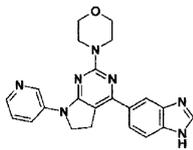
<1621>

<1622>

실시예 1-B-21

<1623>

4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-21)



<1624>

<1625>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-1H-벤조이미다졸을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 9.55(1H,d,J=1.6Hz), 9.44(1H,s), 8.71(1H,d,J=9.2Hz), 8.52(1H,d,J=5.1Hz), 8.37(1H,s), 8.17(1H,d,J=8.1Hz), 8.00-7.92(2H,m), 4.23(2H,t,J=8.4Hz), 3.82-3.73(8H,m), 3.45(2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 400($[\text{M}+\text{H}]^+$).

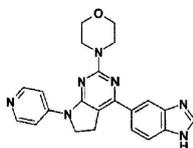
<1626>

<1627>

실시예 1-B-22

<1628>

4-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-22)



<1629>

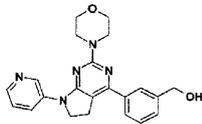
<1630> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-1H-벤조이미다졸을 이용하여 4-(1-벤질옥시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(16 mg, 21 %)을 얻었다. 이어서, 얻어진 상기 화합물을 클로로포름(1 ml)에 용해시키고, 요오드화트리메틸실릴(23 μ l, 5 당량)을 첨가하고, 3 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 메탄올(5 ml)에 용해시킨 후, 에테르(5 ml)로 결정을 석출시키고, 여과 분취하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(10 mg, 82 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 9.45(1H,s), 8.69(2H,d, J=7.3Hz), 8.35-8.30(2H,m), 8.18-8.14(2H,m), 7.94(1H,dd, J=8.7, 2.8Hz), 4.29(2H,t, J=7.7Hz), 3.83-3.75(8H,m), 3.47(2H,t, J=7.7 Hz).

<1631> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 400([M+H]⁺).

<1632> 실시예 1-B-23

<1633> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-23)



<1634>

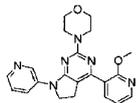
<1635> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 3-(히드록시메틸)페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.48(2.0H,d, J=6.1Hz), 7.91(1.1H,s), 7.81(1.1H,d, J=6.8Hz), 7.73(1.8H,d, J=6.1Hz), 7.49-7.43(2.0H,m), 4.78(2.0H,s), 4.04(2.1H,t, J=8.3Hz), 3.90-3.81(8.4H,m), 3.34(2.0H,t, J=8.3Hz).

<1636> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 390([M+H]⁺).

<1637> 실시예 1-B-24

<1638> 4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-24)



<1639>

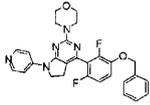
<1640> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리딘을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 9.11(1H,d, J=2.5Hz), 8.30(1H,dd, J=4.6, 1.3Hz), 8.25(1H,dd, J=4.9, 2.5Hz), 8.16(1H,dq, J=8.5, 1.3Hz), 7.89(1H,dd, J=7.3, 1.9Hz), 7.32(1H,dd, J=8.5, 4.9 Hz), 7.02(1H,dd, J=7.1, 4.9Hz), 4.05(2H,t, J=8.2 Hz), 4.01(3H,s), 3.78-3.84(8H,m), 3.03(2H, t, J=8.2Hz).

<1641> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 391([M+H]⁺).

<1642> 실시예 1-B-25

<1643> 4-(3-벤질옥시-2,6-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-25)



<1644>

<1645> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 3-벤질옥시-2,6-디플루오로페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:8.51(2H,d,J=6.5Hz),7.74(2H,d,J=6.5Hz),7.40(5H,m),7.00(1H,m),
6.87(1H,m),5.14(2H,s),4.05(2H,t,J=7.8Hz),3.81(8H,m),2.98(2H,t,J=7.8Hz).

<1646>

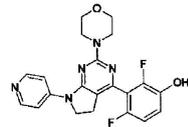
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502([M+H]⁺).

<1647>

실시예 1-B-26

<1648>

2,4-디플루오로-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-26)



<1649>

<1650> 실시예 1-B-25에서 얻어진 화합물 B-25을 메탄올에 용해시키고, 촉매량의 팔라듐카본을 첨가하여 수소 가스 분위기하에 실온에서 교반하였다. 팔라듐을 여과한 후, 감압하에 농축하고, 분취 TLC에 의해 정제하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:8.43(2H,d,J=6.5Hz),8.02(2H,d,J=6.5Hz),7.01(1H,m),6.89(1H,m)
,4.15(2H,t,J=7.8Hz),3.79(8H,m),2.99(2H,t,J=7.8Hz)

<1651>

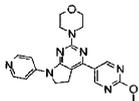
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 412([M+H]⁺).

<1652>

실시예 1-B-27

<1653>

4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-27)



<1654>

<1655> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 2-메톡시피리미딘-5-보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:9.09(2H,s),8.53(2H,d,6.2Hz),7.73(2H,d,6.2Hz),4.13(2H,t,7.8Hz)
,4.08(3H,s),3.85(8H,m),3.35(2H,t,7.8Hz).

<1656>

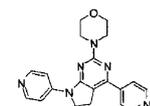
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 392([M+H]⁺).

<1657>

실시예 1-B-28

<1658>

2-모르폴린-4-일-4,7-디-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-28)



<1659>

<1660> 보론산으로서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)피리딘을 이용하여 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

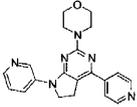
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.75(2H,m),8.53(2H,m),7.78(2H,m),7.74(2H,m),4.12(2H,t,J=7.8 Hz),3.86(8H,m),3.39(2H,t,J=7.8Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 361([M+H]⁺).

<1661>

<1662> 실시예 1-B-29

<1663> 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-29)



<1664>

<1665> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)피리딘을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

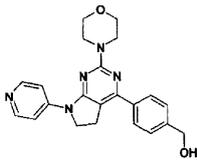
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :9.13(1H,m),8.73(2H,m),8.33(1H,m),8.16(1H,m),7.79(2H,m),7.34(1H,m),4.14(2H,t,J=7.8Hz),3.86(8H,m),3.40(2H,t,J=7.8Hz)

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 361([M+H]⁺).

<1666>

<1667> 실시예 1-B-30

<1668> [4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-30)



<1669>

<1670> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-(히드록시메틸)페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

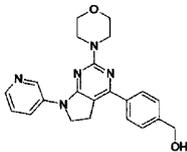
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA})$ δ :8.65(2H,d,J=7.3Hz),8.34(2H,m),7.95(2H,d,J=8.1Hz),7.47(2H,d,J=8.1Hz),4.61(2H,s),4.27(2H,brt),3.80(8H,m),3.44(2H,brt).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1671>

<1672> 실시예 1-B-31

<1673> [4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-31)



<1674>

<1675> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 4-(히드록시메틸)페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

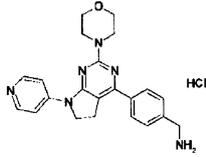
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{TFA})$ δ :9.59(1H,m),8.64-8.80(2H,m),8.13(1H,m),7.55(4H,m),4.84(2H,brs),4.44(2H,brt),3.92(8H,m),3.35(2H,brt).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1676>

<1677> 실시예 1-B-32

<1678> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-32)



<1679>

<1680> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서[4-(N-Boc-아미노메틸)페닐]보론산을 이용하여 4-(4-tert-부톡시카르보닐아미노메틸-페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 이를 1N 염산-아세트산에 용해시켜서 실온에서 40 분간 교반하고, 반응액에 디에틸에테르를 첨가하고, 고체를 여과 분취함으로써 목적 화합물을 얻었다.

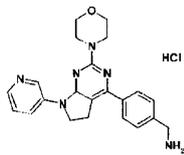
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA}) \delta$:ppm8.58(2H,d,J=7.3Hz),8.34(2H,d,J=7.3Hz),8.01(2H,d,J=8.4Hz),7.65(2H,d,J=8.4Hz),4.29(2H,brt),4.16(2H,s),3.79(8H,m),3.40(2H,brt).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 389([M+H]⁺).

<1681>

<1682> 실시예 1-B-33

<1683> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤질아민염산염(B-33)



<1684>

<1685> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서[4-(N-Boc-아미노메틸)페닐]보론산을 이용하여 4-(4-tert-부톡시카르보닐아미노메틸-페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 이를 1N 염산-아세트산에 용해시켜 실온에서 40 분간 교반하고, 반응액에 디에틸에테르를 첨가하고, 고체를 여과 분취함으로써 목적 화합물을 얻었다.

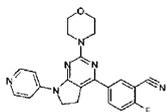
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA}) \delta$:ppm9.63(1H,m),8.93(1H,m),8.69(1H,m),8.17(1H,m),7.92(2H,m),7.73(2H,m),4.45(2H,m),4.26(2H,s),3.83(8H,m),3.37(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 389([M+H]⁺).

<1686>

<1687> 실시예 1-B-34

<1688> 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조니트릴(B-34)



<1689>

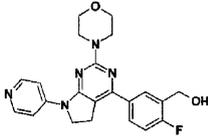
<1690> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(10 mg, 0.0315 mmol), 3-시아노-4-플루오로페닐보론산(10.4 mg, 0.0630 mmol), 아세트산팔라듐(1.4 mg, 0.0063 mmol), S-Phos(5.2 mg, 0.0126 mmol), 수산화나트륨(2.5 mg, 0.063 mmol)에 t-부탄올(1 ml)을 첨가하고, 초음파 조사하에 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 3 시간 동안 교반 후 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수를 이용하여 유기층을 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, SCX 수지를 통과시켜 2M 암모니아메탄올 용액으로 용출 후 농축하고, 분취 TLC에서 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(3.1 mg, 수율 12%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 8.54(2H,d,J=6.3Hz), 8.22(1H,dd,J=5.9,2.4Hz), 8.19-8.15(1H,m), 7.74(2H,d,J=6.3Hz), 7.32 (1H,t,J=8.5Hz), 4.12(2H,t,J=8.2Hz), 3.93-3.81(8H,m), 3.36(2H,t,J=8.2Hz).

<1691> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 403([M+H]⁺).

<1692> 실시예 1-B-35

<1693> [2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-35)



<1694>

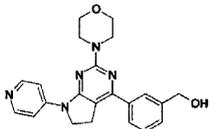
<1695> 실시예 1-B-34와 마찬가지로 수법으로 (단 SCX를 통과시키지 않음) 보론산으로서 4-플루오로-3-포르밀벤젠보론산을 이용하고 2-플루오로-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈알데히드를 얻었다. 이를 메탄올(1 ml)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.2 mg, 0.0315 mmol, 1.0 당량)을 첨가하여 실온에서 30 분간 교반하였다. 이것에 포화 염화암모늄 수용액을 가한 후, 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수를 이용하여 유기층을 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 농축하고, 분취 TLC에서 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(7.0 mg, 수율 27 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.46(2H,d,J=4.9Hz), 8.08(1H,d,J=7.8Hz), 7.93-7.87(1H,m), 7.83(2H,d,J=4.9Hz), 7.28(1H,t,J=9.3Hz), 5.39(1H,s), 4.62(2H,d,J=5.4Hz), 4.11(2H,t,J=8.3 Hz), 3.80-3.69(8H,m), 3.37-3.33(2H,m).

<1696> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 408([M+H]⁺).

<1697> 실시예 1-B-36

<1698> [3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(B-36)



<1699>

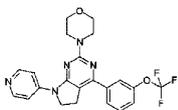
<1700> 실시예 1-B-34와 마찬가지로 수법으로 보론산으로서 3-(히드록시메틸)페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 8.17(2H,d,J=6.1Hz), 7.59(1H,s), 7.49(1H,d,J=6.8Hz), 7.41(2H,d,J=6.1Hz), 7.15(1H,q,J=6.8Hz), 7.14(1H,s), 4.47(2H,s), 3.73(2H,t,J=8.3Hz), 3.59-3.49(8H,m), 3.03(2H,t,J=8.3Hz)

<1701> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390([M+H]⁺).

<1702> 실시예 1-B-37

<1703> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-37)



<1704>

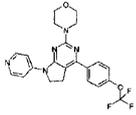
<1705> 실시예 1-B-34와 마찬가지로 수법으로 보론산으로서 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.52(2H,d,J=5.6Hz), 7.83(1H,d,J=8.0Hz), 7.78(1H,s), 7.73(2H,d,J=5.6Hz), 7.50(1H,t,J=8.0Hz), 7.29(2H,d,J=8.0Hz), 4.09(2H,t,J=8.2Hz), 3.91-3.82(8H,m), 3.36(2H,t,J=8.2Hz).

<1706> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 444([M+H]⁺).

<1707> 실시예 1-B-38

<1708> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-38)



<1709>

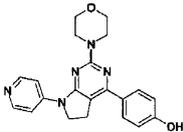
<1710> 실시예 1-B-34와 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 4-(트리플루오로메톡시)벤젠보론산을 이용하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.52(2H,d,J=5.9Hz), 7.95(2H,d,J=8.5Hz), 7.74(2H,d,J=5.9Hz), 7.31(2H,d,J=8.5Hz), 4.09(2H,t,J=8.3Hz), 3.90-3.81(8H,m), 3.35(2H,t,J=8.3Hz).

<1711> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 444([M+H]⁺).

<1712> 실시예 1-B-39

<1713> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-39)



<1714>

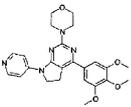
<1715> 실시예 1-B-34와 동일한 수법으로 보론산으로서 4-히드록시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 9.86(1H,s), 8.59-8.35(2H,m), 7.85(4H,d,J=8.8Hz), 6.88(2H,d,J=8.8Hz), 4.08(2H,t,J=8.5Hz), 3.73(8.0H,d,J=6.8Hz), 3.30-3.27(2H,m).

<1716> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376([M+H]⁺).

<1717> 실시예 1-B-40

<1718> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-40)



<1719>

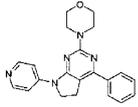
<1720> 실시예 1-B-34와 동일한 수법으로 보론산으로서 3,4,5-트리메톡시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.51(2H,d,J=6.6Hz), 7.74(2H,d,J=6.6Hz), 7.15(2H,s), 4.08(2H,t,J=8.2Hz), 3.93(6H,s), 3.91(3H,s), 3.90-3.82(8H,m), 3.37(2H,t,J=8.2Hz).

<1721> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 450([M+H]⁺).

<1722> 실시예 1-B-41

<1723> 2-모르폴린-4-일-4-페닐-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-41)



<1724>

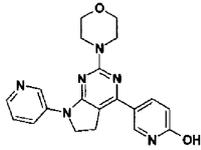
<1725> 실시예 1-B-34와 동일한 수법으로 보론산으로서 페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.51(2H,d,J=5.7Hz), 7.94-7.88(2H,m), 7.75(2H,d,J=5.7Hz), 7.49-7.45(3H,m), 4.07(2H,t,J=8.5Hz), 3.93-3.80(8H,m), 3.37(2H,t,J=8.5Hz).

<1726> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 360([M+H]⁺).

<1727> 실시예 1-B-42

<1728> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-42)



<1729>

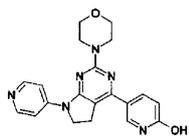
<1730> 실시예 1-B-10에서 얻어진 화합물 B-10을 클로로포름에 용해시키고, 옥화트리메틸실릴(5 당량)을 가하여 3 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 메탄올에 용해시킨 후, 에테르로 결정을 석출시킴으로써 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 9.46(1H,s), 8.72(1H,d,J=8.7Hz), 8.52(1H,d,J=5.4Hz), 8.11(1H, dd,J=9.6,2.6Hz), 8.04-7.98(2H,m), 6.46(1H,d,J=9.6Hz), 6.46(1H,d,J=9.6Hz), 4.18(2H,t,J=7.9Hz), 3.72-3.78(8H,m), 3.34(2H,t,J=7.9Hz).

<1731> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 377([M+H]⁺).

<1732> 실시예 1-B-43

<1733> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-43)



<1734>

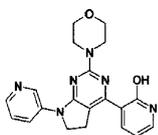
<1735> 실시예 1-B-11에서 얻어진 화합물 B-11을 이용하여, 실시예 1-B-42와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 12.06(1H,s), 8.64(2H,d,J=6.6Hz), 8.29(2H,brs), 8.14(1H,dd,J=9.7,2.3Hz), 7.99(1H,d,J=2.3Hz), 6.46(1H,d,J=9.7Hz), 4.22(2H,t,J=7.7Hz), 3.73(8H,m), 3.34(2H,t,J=7.7Hz).

<1736> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 377([M+H]⁺).

<1737> 실시예 1-B-44

<1738> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-2-올(B-44)



<1739>

<1740> 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 보론산으로서 2-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피

리딘을 이용하여 4-(2-메톡시-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 이를 실시예 1-B-42와 마찬가지로 수법으로 탈메틸화를 행하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 9.19(1H,d,J=2.3Hz), 8.53(1H,dt,J=5.0,1.5Hz), 8.47(1H,d,J=8.6 Hz), 8.19(1H,dd,J=7.6,1.5Hz), 7.87(1H,dd,J=6.8,1.5Hz), 7.78-7.72(1H,m), 6.66(1H,t,J=6.8Hz), 4.36(2H,t,J=7.8Hz), 3.78-3.68(8H,m), 3.37(2H,t,J=7.8Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 377([M+H]⁺).

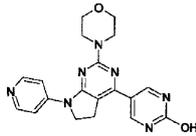
<1741>

실시예 1-B-45

<1742>

5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-올(B-45)

<1743>



<1744>

실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과, 보론산으로서 2-메톡시피리미딘-5-보론산을 이용하여 4-(2-메톡시-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 이를 실시예 1-B-42와 마찬가지로 수법으로 탈메틸화를 행하여 목적 화합물을 얻었다.

<1745>

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.48(4H,m), 7.87(2H,m), 4.11(2H,t,7.8Hz), 3.72(8H,m), 3.33(2H,t,7.8Hz)

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 378([M+H]⁺).

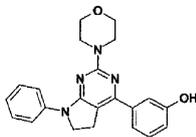
<1746>

실시예 1-B-46

<1747>

3-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(B-46)

<1748>



<1749>

실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로 수법으로 아민으로서 아닐린을 이용하고, 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다(수율 78%). 이어서 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로 이를 보론산으로서 3-히드록시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다(수율 16%).

<1750>

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.80-7.76(1H,m), 7.41-7.38(2H,m), 7.35(1H,d,J=6.8Hz), 7.28(1H,t,J=7.6Hz), 7.12(1H,dt,J=7.6,1.3Hz), 7.07(1H,t,J=8.0Hz), 6.90-6.78(1.0H,m), 6.39(1H,dd,J=8.0,2.2Hz), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 4.06(2H,t,J=8.2Hz), 3.89-3.81(8H,m), 3.27(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 375([M+H]⁺).

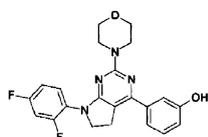
<1751>

실시예 1-B-47

<1752>

3-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(B-47)

<1753>



<1754>

실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로 수법으로 아민으로서 2,4-디플루오로아닐린을 이용하고 4-클로로-7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다(수율 82%). 이어서 실

<1755>

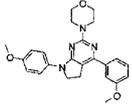
시예 1-B-10과 동일한 수법으로 보론산으로서 3-히드록시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다(수율 17%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.58(1H,m), 7.43(1H,dt,J=7.3,3.8Hz), 7.32(1H,t,J=7.3Hz), 7.15-7.01(1H,m), 6.87(2H,m), 6.38(1H,m), 4.03(2H,t,J=8.3Hz), 3.75(8H,brs), 3.33(2H,t,J=8.3 Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 393([M+H]⁺).

실시예 1-B-48

4-(3-메톡시-페닐)-7-(4-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-48)



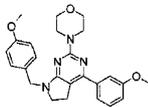
실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 아민으로서 4-메톡시아닐린을 이용하고, 4-클로로-7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다(수율 22%). 이어서 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로, 이를 보론산으로서 3-메톡시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다(수율 37%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.69(2H,d,J=9.2Hz), 7.51(1H,t,J=2.4Hz), 7.46(1H,d,J=7.9Hz), 7.36(1H,t,J=7.9Hz), 6.97-6.95(1H,m), 6.94(2H,d,J=9.2Hz), 4.04(2H,t,J=8.1Hz), 3.87(3H,s), 3.85-3.76(8H,m), 3.82(3H,s), 3.30(2H,t,J=8.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 419([M+H]⁺).

실시예 1-B-49

7-(4-메톡시-벤질)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(B-49)



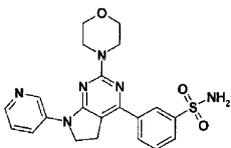
실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 아민으로서 4-메톡시벤질아민을 이용하고, 4-클로로-7-(4-메톡시벤질)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘을 얻었다. 이어서 실시예 1-B-10과 동일한 수법으로, 이를 보론산으로서 3-메톡시페닐보론산을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.50(1H,t,J=1.8Hz), 7.43(1H,d,J=7.8Hz), 7.33(1H,t,J=7.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.5Hz), 6.92(1H,dd,J=8.0,2.7Hz), 6.86(2H,d,J=8.5Hz), 4.55(2H,s), 3.87-3.78(8H,m), 3.85(3H,s), 3.80(3H,s), 3.44(2H,t,J=8.0Hz), 3.14(2H,t,J=8.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 433([M+H]⁺).

실시예 1-B-50

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-50)



4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(48 mg), 아세트산팔라듐(1 mg), S-Phos(3.7 mg), N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-벤젠술폰아미드(118 mg)와 인산칼륨(64 mg)을 디메틸포름아미드(1.5 ml)에 용해시키고, 초음파 조사, 탈기, 아르곤 치환을 3회 반복하였다. 반응액을 100 °C에서 10 시간 동안 교반 후, 물/아세트산에틸(50 ml/50 ml)로 희석하였다.

유기층을 분리하고, 수층을 아세트산에틸(50 ml)로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 포화식염수로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 분취 TLC(디클로로메탄/메탄올=20/1)로 정제하여 황색 결정(20 mg, 20 %)을 얻었다.

<1771> 이를 트리플루오로아세트산(2 ml)에 용해시키고, 40 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(1 ml)을 첨가하고, 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하였다. 침전물을 여과 분취 후, 메탄올/에테르로부터 재결정함으로써, 목적물을 회색 분말로서 얻었다(6 mg, 46 %).

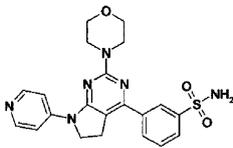
¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,d,J=2.1 Hz),8.40(1H,s),8.27(1H,d,J=5.1 Hz),8.14(1H,d,J=7.6Hz),7.91(1H,d,J=7.6Hz),7.71(1H,t,J=7.6Hz),7.49(2H,s),7.44(2H,m),4.17(2H,t,J=8.2Hz),3.74(8H,m),3.37(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 439 [(M+H)⁺].

<1772>

<1773> 실시예 1-B-51

<1774> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤젠술폰아미드(B-51)



<1775>

<1776> 실시예 1-B-50과 마찬가지로의 수법을 이용하여 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘과 N,N-비스-(4-메톡시-벤질)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-벤젠술폰아미드로부터, 목적물을 회색 분말로서 얻었다.

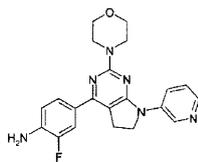
¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.47(2H,d,J=6.1Hz),8.40(1H,s),8.15(1H,d,J=7.3Hz),7.92(1H,d,J=6.9Hz),7.84(2H,d,J=6.1Hz),7.72(1H,t,J=7.8Hz),7.50(1H,s),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.79-3.70(8H,m),3.37(2H,t,J=8.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 439 [(M+H)⁺].

<1777>

<1778> 실시예 1-B-52

<1779> 2-플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-52)



<1780>

<1781> 실시예 1-B-02의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 [2-플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)페닐]-비스-(4-메톡시벤질)-아민을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

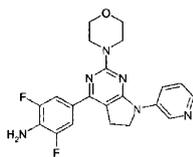
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.07(1H,d,J=2.4Hz),8.23(2H,dd,J=7.8,2.4Hz),7.66(1H,d,J=13.7,2.0Hz),7.55(1H,dd,J=8.5,1.7Hz),7.42-7.38(1H,m),6.84(1H,t,J=8.8Hz),5.59(2H,s),4.10(2H,t,J=8.3Hz),3.75-3.67(8H,m),3.33(2H,t,J=8.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 411 [(M+H)⁺].

<1782>

<1783> 실시예 1-B-53

<1784> 2,6-디플루오로-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-53)



<1785>

<1786> 실시예 1-B-02의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 [2,6-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2] 디옥사볼로란-2-일)페닐]-비스-(4-메톡시벤질)-아민을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.26(1H,d,J=2.4Hz),8.45(1H,d,J=8.5Hz),8.36(1H,d,J=5.1Hz),7.68(1H,dd,J=8.5,5.1Hz),7.55(2H,dd,J=8.3,2.4Hz),4.15(2H,t,J=8.3Hz),3.72(8H,d,J=5.4Hz),3.38(2H,t,J=8.3Hz).

<1787>

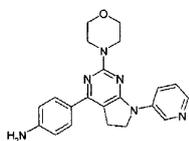
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 411[(M+H)⁺].

<1788>

실시예 1-B-54

<1789>

4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(B-54)



<1790>

<1791> 실시예 1-B-08과 마찬가지로의 수법으로 보론산으로서 (4-아미노페닐)보론산염산염을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):9.03(1H,d,J=2.4Hz),8.23(1H,d,J=3.9Hz),8.10(1H,dq,J=8.4,1.3Hz),7.45(2H,d,J=7.8Hz),7.32(2H,t,J=8.1Hz),7.06(1H,t,J=7.3Hz),4.02(2H,t,J=8.5Hz),3.78(8H,s),2.86(2H,t,J=8.5Hz).

<1792>

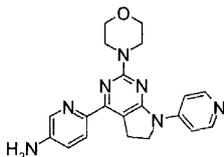
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 375[(M+H)⁺].

<1793>

실시예 1-B-55

<1794>

6-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-3-일아민(B-55)



<1795>

<1796> n-부틸리튬(1.56 M 헥산 용액, 0.23 ml, 0.363 mmol)의 테트라히드로푸란(2 ml) 용액에 0 °C에서 이소프로필마그네슘클로라이드(2M 테트라히드로푸란 용액, 0.09 ml, 0.182 mmol)를 첨가하고 15 분간 교반하였다. 이것에 (6-브로모-피리딘-3-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(50 mg, 0.121 mmol, 1.0 당량)의 테트라히드로푸란(1 ml) 용액을 가하고 1.5 시간 동안 교반하였다. 염화아연(1M 디에틸에테르 용액, 0.55 ml, 0.545 mmol)을 첨가하여 실온에 승온 후 1 시간 동안 교반하였다. 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(38.4 mg, 0.121 mmol)을 첨가하여 2 시간 동안 환류하였다. 물을 첨가하여 아세트산에틸로 추출하고, 포화식염수를 이용하여 유기층을 세정하였다. 황산나트륨으로 건조 후 감압하에 농축하고, 분취 TLC (디클로로메탄/메탄올=40/1)로 정제하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[6-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리딘-3-일]-아민을 얻었다(5.3 mg, 수율 7 %).

<1797>

이것에 TFA(1 ml), 농황산(1 방울)을 첨가하고 40 °C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이를 감압하에 농축하여 물을 가한 후 1M 염산으로 중화하였다. 얻어진 고체를 수세하고, 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(1.5 mg, 수율 46 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):8.41(2H,brs),8.10(1H,d,J=8.3Hz),8.03(1H,brs),7.83-7.79(2H,brm),7.00(1H,d,J=8.3Hz),5.77(2H,s),4.02(2H,t,J=8.5Hz),3.78-3.67(8H,brm),3.45(2H,t,J=8.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 376[(M+H)⁺].

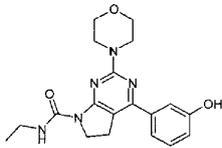
<1798>

<1799> 실시예 1-C

<1800> 이하에 기재하는 실시예 1-C-42, 1-C-43, 1-C-44, 1-C-50, 1-C-51, 1-C-53, 1-C-54, 1-C-55, 1-C-56에 있어서는 얻어진 반응 조 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC에 의한 정제를 행하고, 트리플루오로아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다. 또한, 이하에 기재하는 실시예 1-C-01, 1-C-03, 1-C-07에 있어서 사용하는 4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘은 후술하는 실시예 1-J-01에 따라서 제조하였다.

<1801> 실시예 1-C-01

<1802> 4-(3-히드록시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(에틸아미노카르보닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-01)



<1803>

<1804> 4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(20 mg, 0.056 mmol)을 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(29 μl , 3 당량), 에틸이소시아네이트(13 μl , 3 당량)를 가하여 60 °C에서 2일간 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하여 얻어진 잔사를 트리플루오로아세트산 중 실온에서 30 분간 교반하였다. 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산)로 정제하여 목적물(무색 분말, 1.7 mg, 9 %)을 얻었다.

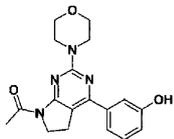
$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):8.99(1H,m),7.27-7.41(3H,m),6.92(1H,m),4.08(2H,br),3.82(8H,m),3.42(2H,m),3.25(2H,br),1.27(3H,t,7.3Hz).

<1805>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 370[(M+H)⁺].

<1806> 실시예 1-C-02

<1807> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에탄논(C-02)



<1808>

<1809> 후술하는 실시예 1-J-01의 공정 E에 따라서 제조한 1-[4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에탄논(20 mg)을 트리플루오로아세트산(500 μl)에 용해시키고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 물(5 ml), 메탄올(1 ml)을 첨가한 후, 포화 중조수로 중화하였다. 석출된 침전을 여과 분취, 건조하여 무색 분말(11 mg, 64 %)을 얻었다.

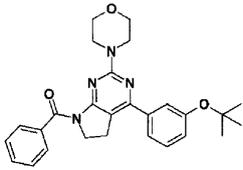
$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.72(1H,s),7.37(1H,d,J=1.8Hz),7.34-7.25(2H,m),6.86(1H,dt,J=7.4,1.8Hz),3.93(2H,t,J=8.2Hz),3.74-3.67(8H,m),3.13(2H,t,J=8.2Hz),2.58(3H,s).

<1810>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 341[(M+H)⁺].

<1811> 실시예 1-C-03

<1812> [4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메탄논(C-03)



<1813>

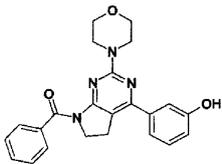
<1814> 4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(36 mg)의 아세트니트릴 용액(2 ml)에 피리딘(25 μl, 3 당량), 디메틸아미노피리딘(약 2 mg, 촉매량) 및 염화벤조일(28 mg, 2 당량)의 아세트니트릴 용액(1 ml)을 병냉하에 첨가하고, 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(20 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(10 mlx2)로 추출하였다. 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 분취 TLC(n-헥산/아세트산에틸 =2/1)로 정제하여 목적물을 무색 분말(42 mg, 90 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):7.58-7.65(3H,m),7.52(1H,t,J=1.8Hz),7.29-7.48(4 H,m),7.11-7.13(1H,m),4.26(2H,t,J=8.4Hz),3.50-3.60(8H,m),3.30(2H,t,J=8.4Hz),1.4 2(9H,s).

<1815> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 459 [(M+H)⁺].

<1816> 실시예 1-C-04

<1817> [4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐메탄논(C-04)



<1818>

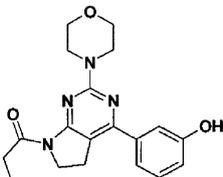
<1819> 실시예 1-C-03에서 얻어진 화합물 C-03(42 mg)을 트리플루오로아세트산(1 ml)에 용해시켰다. 30 분 후, 과잉량의 용매를 감압 농축하고, 잔사를 메탄올(1 ml)에 용해시키고, 물(2 ml)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 포화 중조수로 중화하고, 얻어진 침전을 여과 분취, 수세 후, 에테르로 세정하여 무색 분말(22 mg, 60 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):7.49-7.44(6H,m),7.33(1H,s),7.27(1H,d,J=5.1Hz),6.85(1H,dd,J=7.1,4.3Hz),4.10(2H,t,J=7.9Hz),3.40-3.34(8H,m),3.21(2H,t,J=8.0Hz).

<1820> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 403 [(M+H)⁺].

<1821> 실시예 1-C-05

<1822> 1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]프로판-1-온(C-05)



<1823>

<1824> 실시예 1-C-03 및 1-C-04와 마찬가지로의 수법으로 염화프로피오닐을 이용함으로써 목적물을 무색 분말로서 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.32(1H,d,J=7.4Hz),7.28(1H,t,J=7.6Hz),6.86(1H,d,J=7.4Hz),3.94(2H,t,J=8.2Hz),3.70(8H,brs),3.14(2H,t,J=8.2Hz),3.04(2H,q,J=7.3Hz),1.11(3H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 355[(M+H)⁺].

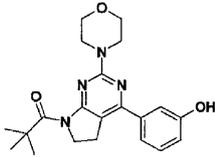
<1825>

<1826>

실시예 1-C-06

<1827>

1-[4-(3-히드록시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온(C-06)



<1828>

<1829>

실시예 1-C-03 및 1-C-04와 마찬가지로의 수법으로 염화피발로일을 이용함으로써 목적물을 무색 분말로서 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):7.63(1H,d,J=7.7Hz),7.51(1H,t,J=2.0Hz),7.41(1H,d,J=7.7Hz),7.34(1H,t,J=7.7Hz),7.30(1H,d,J=0.7Hz),7.17(1H,d,J=7.6Hz),7.10-7.13(1H,m),7.00(1H,dd,J=8.2,2.6Hz),4.25(2H,t,J=8.2Hz),3.85(3H,s),3.56-3.64(8H,m),3.30(2H,t,J=8.2Hz),1.42(9H,s).

<1830>

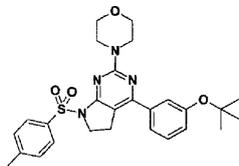
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489[(M+H)⁺].

<1831>

실시예 1-C-07

<1832>

4-(3-t-부톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(C-07)



<1833>

<1834>

4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(11 mg)의 디메틸포름아미드 용액(1 ml)에 60 % 유성 수소화나트륨(1.5 mg, 1.2 당량)을 빙냉하에 첨가한 후, 실온에서 30 분간 교반하였다. 빙냉하에 토실클로라이드(6.6 mg, 1.1 당량)를 첨가하고, 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(5 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(5 mlx2)로 추출하였다. 유기층을 염화암모늄 수용액, 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 분취 TLC(n-헥산/아세트산에틸=2/1)로 정제하여 목적물을 무색 분말(11 mg, 70 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):7.95(2H,d,J=8.4Hz),7.51(1H,d,J=7.8Hz),7.39(1H,t,J=2.0Hz),7.32(1H,t,J=8.1Hz),7.28(2H,d,J=8.4Hz),7.04(1H,dd,J=8.1,1.5Hz),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.74-3.89(8H,m),3.19(2H,t,J=8.2Hz),2.42(3H,s),1.35(9H,s).

<1835>

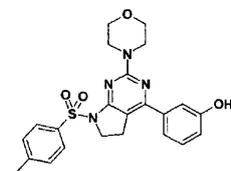
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 509[(M+H)⁺].

<1836>

실시예 1-C-08

<1837>

3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-4-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-08)



<1838>

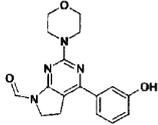
<1839> 실시예 1-C-07에서 얻어진 화합물 C-07(11 mg)을 트리플루오로아세트산(1 ml)에 용해시켰다. 30 분 후, 과잉량의 용매를 감압 농축 후, 잔사에 물(2 ml)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 포화 중조수로 중화하고, 얻어진 침전을 여과 분취, 수세 후, 에테르로 세정하여 무색 분말(6 mg, 61 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.95(2H, d, J=8.2Hz), 7.27-7.32(6H, m), 6.86-6.91(1 H, m), 4.08(2H, t, J=8.2), 3.85(4H, m), 3.75-3.79(4H, m), 3.18(2H, t, J=8.2Hz), 2.41(3H, s).

<1840> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 453 [(M+H)⁺].

<1841> 실시예 1-C-09

<1842> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르발데히드(C-09)



<1843>

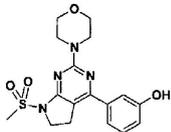
<1844> 실시예 1-C-07의 부생성물로서 얻어진 4-(3-t-부톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르발데히드(5 mg)를 트리플루오로아세트산(1 ml)으로 처리하고, 용매 증류 제거 후에 물(1 ml)로 희석하고, 디클로로메탄(3 ml x 3)으로 추출 후, 감압 농축하여 무색 분말(2 mg, 47 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 9.35(1H, s), 7.46-7.43(2H, m), 7.34(1H, t, J=7.5Hz), 6.94(1H, dq, J=7.8, 1.2Hz), 4.04(2H, t, J=8.1Hz), 3.88-3.78(8H, m), 3.29(2H, t, J=8.1Hz).

<1845> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 327 [(M+H)⁺].

<1846> 실시예 1-C-10

<1847> 3-(7-메탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-10)



<1848>

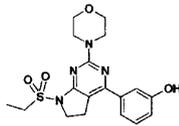
<1849> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 메탄술폰닐클로라이드를 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.33(1H, m), 7.09(1H, m), 7.00(2H, m), 4.23(2H, t, J=7.8Hz), 3.82-3.96(8H, m), 3.36 (3H, s), 3.17(2H, t, J=7.8Hz)

<1850> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 377 [(M+H)⁺].

<1851> 실시예 1-C-11

<1852> 3-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-11)



<1853>

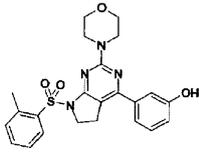
<1854> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 에탄술폰닐클로라이드를 이용하고, 동일한 방법으로 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.33(1H, m), 7.09(1H, m), 6.99(2H, m), 4.24(2H, t, J=8.1Hz), 3.82-3.95(8H, m), 3.56(2H, q, J=7.0Hz), 3.18(2H, t, J=8.1Hz), 1.48(3H, t, J=7.0Hz)

<1855> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 391 [(M+H)⁺].

<1856> 실시예 1-C-12

<1857> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-2-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-12)



<1858>

<1859> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 o-톨릴술포닐클로라이드를 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.16(2H,dd,J=7.8,1.2Hz),7.92(1H,d,J=8.4Hz),
7.61(1H,dt,J=7.6,1.5Hz),7.44(1H,t,J=8.2Hz),7.30-7.25(2H,m),6.86-6.84(1H,m),4.21
(2H,t,J=8.4Hz),3.66-3.56(8H,m),3.30(2H,t,J=8.1Hz),2.55(3H,s).

<1860>

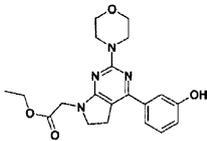
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453[(M+H)⁺].

<1861>

실시예 1-C-13

<1862>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-아세트산에틸에스테르(C-13)



<1863>

<1864> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 브로모아세트산에틸을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):7.38-7.34(2H,m),7.26(1H,t,J=4.0Hz),6.82(1H,dq,
J=8.0,1.2Hz),4.23(2H,q,J=7.1Hz),4.18(2H,s),3.81-3.77(8H,m),3.67(2H,t,J=8.2Hz),3
.19(2H,t,J=8.1Hz),1.29(3H,t,J=7.1Hz).

<1865>

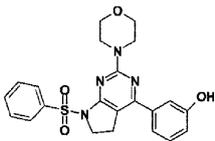
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 385[(M+H)⁺].

<1866>

실시예 1-C-14

<1867>

3-(7-벤젠술포닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(C-14)



<1868>

<1869> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 페닐술포닐클로라이드를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.01-8.06(2H,m),7.70-7.75(1H,m),7.59-7.66(2H,m),7.2
2-7.29(3H,m),6.82-6.86(1H,m),4.09(2H,t,J=8.05Hz),3.61-3.74(8H,m),3.20(2H,t,J=8
.14Hz).

<1870>

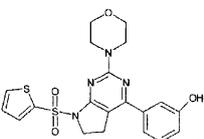
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 439[(M+H)⁺].

<1871>

실시예 1-C-15

<1872>

3-[2-모르폴린-4-일-7-(티오펜-2-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-15)



<1873>

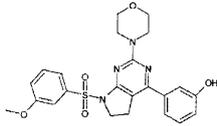
<1874> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화티오펜-2-술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.60(1H,brs.),8.05(1H,dd,5.03,J=1.37Hz),7.86(1H,dd,3.84,J=1.46Hz),7.21-7.32(4H,m),6.82-6.88(1H,m),3.99(2H,t,J=8.05Hz),3.76-3.82(4H,m),3.67-3.71(4H,m),3.20(2H,t,J=8.05Hz).

<1875> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 445[(M+H) $^+$].

<1876> 실시예 1-C-16

<1877> 3-[7-(3-메톡시-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-16)



<1878>

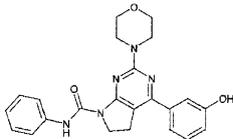
<1879> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화3-메톡시-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.60(1H,brs.),7.44-7.70(3H,m),7.18-7.33(4H,m),6.70-6.91(1H,m),4.07(2H,t,J=8.14Hz),3.82(3H,s),3.59-3.77(8H,m),3.19(2H,t,J=8.05Hz).

<1880> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 469[(M+H) $^+$].

<1881> 실시예 1-C-17

<1882> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페닐아미드(C-17)



<1883>

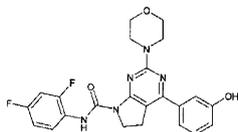
<1884> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 페닐이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):11.02(1H,s),9.63(1H,s),7.53(2H,d,J=7.6Hz),7.40-7.45(1H,m),7.36(3H,t,J=8.0Hz),7.30(1H,t,J=7.8Hz),7.07(1H,t,J=7.4Hz),6.88(1H,dd,J=7.9,1.5Hz),4.04(2H,t,8.4Hz),3.77(8H,d,J=3.0Hz),3.21(1H,t,J=8.4Hz).

<1885> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418[(M+H) $^+$].

<1886> 실시예 1-C-18

<1887> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,4-디플루오로-페닐)-아미드(C-18)



<1888>

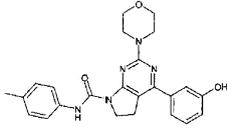
<1889> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 2,4-디플루오로페닐이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):10.91(1H,s),9.63(1H,brs.),8.18-8.30(1H,m),7.32-7.45(3H,m),7.29(1H,t,J=7.8Hz),7.10(1H,t,J=8.8Hz),6.88(1H,dd,J=7.9,1.4Hz),4.04(2H,t,J=8.4Hz),3.73(8H,dd,J=20.9,5.0Hz),3.19(2H,t,J=8.4Hz).

<1890> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 454[(M+H) $^+$].

<1891> 실시예 1-C-19

<1892> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 p-톨릴아미드(C-19)



<1893>

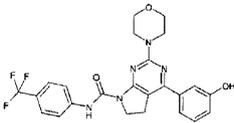
<1894> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 4-메틸페닐이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 10.94(1H,s), 9.64(1H,brs.), 7.38-7.46(3H,m), 7.35-7.39(1H,m), 7.30(1H,t, J=7.9Hz), 7.16(2H,d, J=8.2Hz), 6.88(1H,dd, J=7.9, 1.5Hz), 4.03(2H,t, J=8.3Hz), 3.76(8H,brs.), 3.20(2H,t, J=8.4Hz), 2.27(3H,s).

<1895> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 432 [(M+H)⁺].

<1896> 실시예 1-C-20

<1897> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(C-20)



<1898>

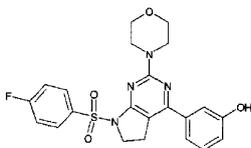
<1899> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 4-트리플루오로메틸페닐이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 11.30(1H,s), 9.64(1H,brs.), 7.72(4H,s), 7.42(1H,s), 7.36(1H,d, J=7.9Hz), 7.29(1H,t, J=7.8Hz), 6.88(1H,d, J=7.9, 1.4Hz), 4.04(2H,t, J=8.4Hz), 3.83(8H,brs.), 3.20(2H,t, J=8.4Hz).

<1900> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 486 [(M+H)⁺].

<1901> 실시예 1-C-21

<1902> 3-[7-(4-플루오로-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-21)



<1903>

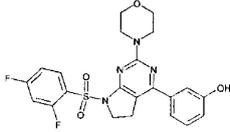
<1904> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화4-플루오로-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.60(1H,brs.), 8.06-8.15(2H,m), 7.44-7.53(2H,m), 7.21-7.30(3H,m), 6.81-6.88(1H,m), 4.09(2H,t, J=8.05Hz), 3.67(8H,dd, J=16.83, 4.94Hz), 3.20(2H,t, J=8.05Hz).

<1905> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 457 [(M+H)⁺].

<1906> 실시예 1-C-22

<1907> 3-[7-(2,4-디플루오로-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-22)



<1908>

<1909> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화2,4-디플루오로-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.60(1H,s),8.15-8.25(1H,m),7.53-7.63(1H,m),7.35-7.43(1H,m),7.21-7.33(3H,m),6.81-6.89(1H,m),4.20(2H,t,J=8.14Hz),3.56(8H,s),3.27(2H,t,J=8.14Hz).

<1910>

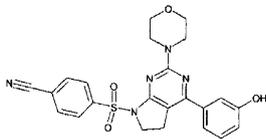
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475 [(M+H)⁺].

<1911>

실시예 1-C-23

<1912>

4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-술포닐]-벤조니트릴(C-23)



<1913>

<1914> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화4-시아노-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.61(1H,s),8.10-8.23(4H,m),7.23-7.30(3H,m),6.82-6.88(1H,m),4.14(2H,t,J=8.14Hz),3.66(8H,d,J=6.77Hz),3.22(2H,t,J=8.14Hz).

<1915>

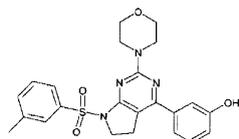
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 464 [(M+H)⁺].

<1916>

실시예 1-C-24

<1917>

3-[2-모르폴린-4-일-7-(톨루엔-3-술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-24)



<1918>

<1919> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화3-메틸-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.60(1H,brs.),7.87(1H,s),7.79-7.85(1H,m),7.47-7.57(2H,m),7.21-7.30(3H,m),6.81-6.87(1H,m),4.08(2H,t,J=8.05Hz),3.68(8H,dd,J=16.92,4.85Hz),3.19(2H,t,J=8.14Hz),2.39(3H,s).

<1920>

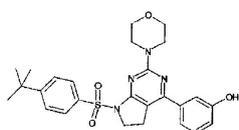
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453 [(M+H)⁺].

<1921>

실시예 1-C-25

<1922>

3-[7-(4-tert-부틸-벤젠술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-25)



<1923>

<1924> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화4-tert-부틸-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.59(1H,s),7.94(2H,d,J=8.60Hz),7.64(2H,d,J=8.60Hz),7.20-7.30(3H,m),6.79-6.86(1H,m),4.06(2H,t,J=8.14Hz),3.58-3.75(8H,m),3.19(2H,t,J=8.14Hz),1.28(9H,s).

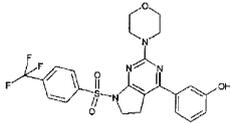
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 495 [(M+H) $^+$].

<1925>

실시예 1-C-26

<1926>

<1927> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-26)



<1928>

<1929> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화4-트리플루오로메틸-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.62(1H,brs.),8.25(2H,d,J=8.23Hz),8.04(2H,d,J=8.42Hz),7.21-7.32(3H,m),6.80-6.90(1H,m),4.14(2H,t,J=8.14Hz),3.66(8H,dd,J=17.11,4.85Hz),3.22(2H,t,J=8.05Hz).

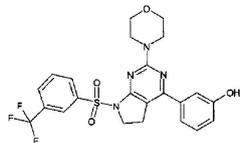
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507 [(M+H) $^+$].

<1930>

실시예 1-C-27

<1931>

<1932> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(3-트리플루오로메틸-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-27)



<1933>

<1934> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화3-트리플루오로메틸-벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.59(1H,brs.),8.31-8.37(2H,m),8.14(1H,d,J=7.68Hz),7.90(1H,t,J=7.78Hz),7.22-7.32(3H,m),6.81-6.88(1H,m),4.15(2H,t,J=8.05Hz),3.65(8H,d,J=1.83Hz),3.22(2H,t,J=8.05Hz).

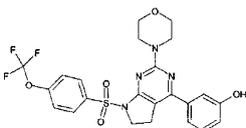
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507 [(M+H) $^+$].

<1935>

실시예 1-C-28

<1936>

<1937> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-트리플루오로메톡시-벤젠술포닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-28)



<1938>

<1939> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화4-트리플루오로메톡시벤젠술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

<1939>

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.60(1H,brs.),8.14-8.22(2H,m),7.64(2H,d,J=7.87Hz),7.21-7.32(3H,m),6.81-6.89(1H,m),4.12(2H,t,J=8.05Hz),3.58-3.73(8H,m),3.22(2H,t,J=8.14Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 523 [(M+H) $^+$].

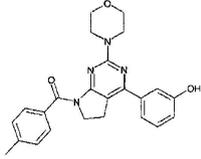
<1940>

<1941>

실시예 1-C-29

<1942>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-p-톨릴-메타논(C-29)



<1943>

<1944>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화4-메틸-벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.62(1H,s),7.13-7.48(7H,m),6.78-6.93(1H,m),4.08(2H,t,J=7.9Hz),2.97-3.53(10H,m),2.34(3H,s).

<1945>

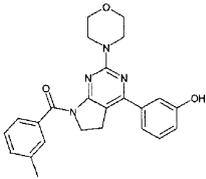
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 417 [(M+H) $^+$].

<1946>

실시예 1-C-30

<1947>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-m-톨릴-메타논(C-30)



<1948>

<1949>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화3-메틸벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.63(1H,brs.),7.15-7.42(7H,m),6.72-6.97(1H,m),4.09(2H,t,J=8.0Hz),2.98-3.58(10H,m),2.32(3H,s).

<1950>

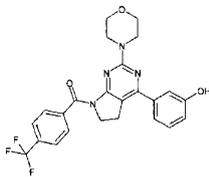
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 417 [(M+H) $^+$].

<1951>

실시예 1-C-31

<1952>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-31)



<1953>

<1954>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화4-트리플루오로메틸벤조일을 이용하고, 동일한 방법으로 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.85(1H,brs.),7.82(2H,d,J=8.2Hz),7.70(2H,d,J=8.2Hz),7.22-7.39(3H,m),6.78-6.93(1H,m),4.12(2H,t,J=8.0Hz),3.38(8H,brs.),3.22(2H,t,J=8.0Hz).

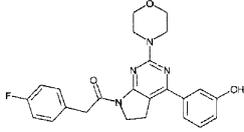
<1955>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 471 [(M+H) $^+$].

<1956>

실시예 1-C-32

<1957> 2-(4-플루오로-페닐)-1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에타논(C-32)



<1958>

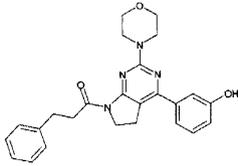
<1959> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화(4-플루오로페닐)아세틸을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.80(1H, brs.), 7.21-7.46(5H, m), 7.13(2H, t, J=8.9Hz), 6.82-6.92(1H, m), 4.47(2H, s), 3.96(2H, t, J=8.2Hz), 3.68(8H, d, J=6.2Hz), 3.14(2H, t, J=8.1Hz).

<1960> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 435 [(M+H)⁺].

<1961> 실시예 1-C-33

<1962> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐-프로판-1-온(C-33)



<1963>

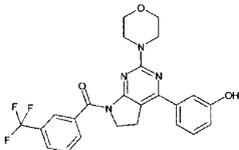
<1964> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화3-페닐프로피오닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 7.03-7.47(8H, m), 6.73-6.92(1H, m), 3.91(2H, t, J=8.2Hz), 3.59(8H, brs.), 3.40(2H, t, J=7.4Hz), 3.09(2H, t, J=8.2Hz), 2.92(2H, t, J=8.3Hz).

<1965> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 431 [(M+H)⁺].

<1966> 실시예 1-C-34

<1967> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(3-트리플루오로메틸-페닐)-메타논(C-34)



<1968>

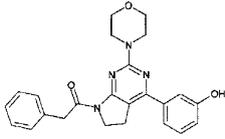
<1969> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화3-트리플루오로메틸벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.85(1H, brs.), 7.74-7.94(3H, m), 7.69(1H, t, J=7.7Hz), 7.35(1H, s), 7.24-7.31(2H, m), 6.83-6.91(1H, m), 4.12(2H, t, J=8.1Hz), 3.38(8H, brs.), 3.22(2H, t, J=8.1Hz).

<1970> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 471 [(M+H)⁺].

<1971> 실시예 1-C-35

<1972> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-페닐-에타논(C-35)



<1973>

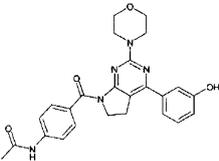
<1974> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화페닐아세틸을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.62(1H,s),7.19-7.42(8H,m),6.84-6.92(2H,m),4.49(2H,s),3.98(2H,t,J=8.3Hz),3.67(8H,dd,20.5,J=5.0Hz),3.15(2H,t,J=8.2Hz).

<1975> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 417 [(M+H) $^+$].

<1976> 실시예 1-C-36

<1977> N-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-페닐}-아세트아미드(C-36)



<1978>

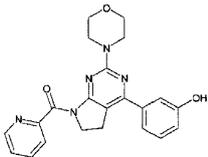
<1979> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화4-아세틸아미노벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):10.14(1H,s),7.60(2H,d,J=8.6Hz),7.46(2H,d,J=8.7Hz),7.33(1H,s),7.26(2H,d,J=4.9Hz),6.79-6.94(1H,m),4.05(2H,t,J=8.0Hz),3.41(8H,brs.),3.18(2H,t,J=8.0Hz),2.08(3H,s).

<1980> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 460 [(M+H) $^+$].

<1981> 실시예 1-C-37

<1982> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일-메타논(C-37)



<1983>

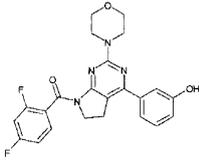
<1984> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화피리딘-2-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.64(1H,s),8.57(1H,d,J=5.3Hz),7.93(1H,t,J=7.7Hz),7.55(1H,d,J=7.8Hz),7.47(1H,dd,J=8.2,5.4Hz),7.35(1H,s),7.24-7.33(2H,m),6.82-6.91(1H,m),4.13(3H,t,J=8.0Hz),3.40(8H,brs.),3.25(2H,t,J=8.1Hz).

<1985> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 404 [(M+H) $^+$].

<1986> 실시예 1-C-38

<1987> (2,4-디플루오로-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논(C-38)



<1988>

<1989> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화2,4-디플루오로벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.67(1H,brs.),7.50-7.65(1H,m),7.24-7.44(4H,m),7.20(1H,t,J=8.5Hz),6.83-6.92(1H,m),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.46(8H,brs.),3.20-3.27(2H,m).

<1990>

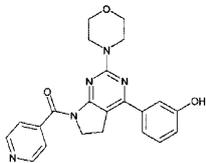
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 439 [(M+H) $^+$].

<1991>

실시예 1-C-39

<1992>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-4-일-메탄올(C-39)



<1993>

<1994> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화피리딘-4-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.64(1H,s),8.67(2H,d,J=5.9Hz),7.45(2H,d,J=5.9Hz),7.35(1H,s),7.25-7.32(2H,m),6.88(1H,d,J=7.0Hz),4.12(2H,t,J=8.1Hz),3.41(8H,brs.),3.23(2H,t,J=8.1Hz),

<1995>

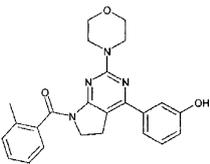
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 404 [(M+H) $^+$].

<1996>

실시예 1-C-40

<1997>

[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-o-톨릴-메탄올(C-40)



<1998>

<1999> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화2-메틸벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.70(1H,brs.),7.12-7.41(7H,m),6.76-6.92(1H,m),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.37(8H,d,J=3.7Hz),3.23(2H,t,J=8.4Hz),2.17(3H,s).

<2000>

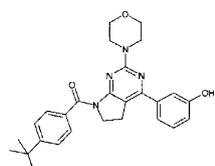
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 417 [(M+H) $^+$].

<2001>

실시예 1-C-41

<2002>

(4-tert-부틸-페닐)-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메탄올(C-41)



<2003>

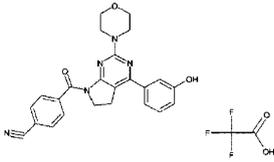
<2004> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화4-tert-부틸벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm):9.60(1H,s),7.44(4H,s),7.23-7.37(3H,m),6.79-6.91(1H,m),4.09(2H,t,J=8.1Hz),3.21(2H,t,J=8.0Hz),3.09-3.50(8H,m),1.30(9H,s).

<2005> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 459 [(M+H)⁺].

<2006> 실시예 1-C-42

<2007> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-벤조니트릴 트리플루오로아세트산염(C-42)



<2008>

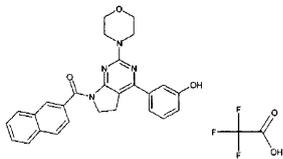
<2009> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화4-시아노벤조일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm):9.62(1H,brs.),7.95(2H,d,J=8.5Hz),7.68(2H,d,J=8.5Hz),7.19-7.41(3H,m),6.87(1H,d,J=7.0Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.32-3.69(8H,m),3.24(2H,t,J=8.0Hz).

<2010> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 428 [(M+H)⁺].

<2011> 실시예 1-C-43

<2012> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일-메탄논 트리플루오로아세트산염(C-43)



<2013>

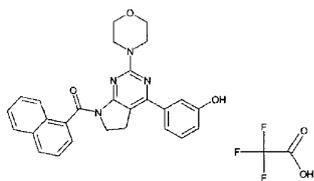
<2014> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화나프탈렌-2-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm):9.61(1H,s),8.10(1H,s),7.92-8.04(3H,m),7.53-7.65(3H,m),7.24-7.38(3H,m),6.79-6.94(1H,m),4.17(2H,t,J=8.1Hz),3.26(2H,t,J=8.1Hz),3.04(8H,brs.).

<2015> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453 [(M+H)⁺].

<2016> 실시예 1-C-44

<2017> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-1-일-메탄논 트리플루오로아세트산염(C-44)



<2018>

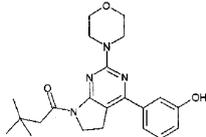
<2019> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화나프탈렌-1-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.61(1H,brs.),7.99(2H,dd,J=7.8,4.3Hz),7.75(1H,d,J=8.2 Hz),7.44-7.60(4H,m),7.22-7.36(3H,m),6.81-6.92(1H,m),4.30(2H,t,J=8.1Hz),3.54(4 H,brs.),3.28(2H,t,J=8.1Hz),3.11(4H,brs.).

<2020> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453 [(M+H)⁺].

<2021> 실시예 1-C-45

<2022> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,3-디메틸-부탄-1-온(C-45)



<2023>

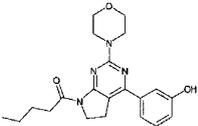
<2024> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화3,3-디메틸부티릴을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.61(1H,s),7.23-7.40(3H,m),6.87(1H,d,J=7.7Hz),3.96(2 H,t,J=8.3Hz),3.72(8H,dd,J=16.3,4.9Hz),3.18(2H,s),3.12(2H,t,J=8.3Hz),1.02(9H,s).

<2025> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 397 [(M+H)⁺].

<2026> 실시예 1-C-46

<2027> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-펜탄-1-온(C-46)



<2028>

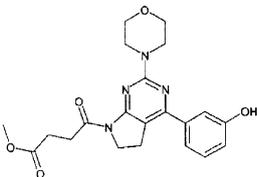
<2029> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 염화펜타노일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.62(1H,brs.),7.23-7.41(3H,m),6.87(1H,d,J=7.7Hz),3.9 3(2H,t,J=8.3Hz),3.70(8H,d,J=7.6Hz),3.13(2H,t,J=8.3Hz),3.05(2H,t,J=15.1Hz),1.54- 1.66(2H,m),1.26-1.42(2H,m),0.90(3H,t,J=7.4Hz).

<2030> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 383 [(M+H)⁺].

<2031> 실시예 1-C-47

<2032> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산메틸에스테르(C-47)



<2033>

<2034> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로 수법으로 3-클로로카르보닐-프로피온산메틸에스테르를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.62(1H,brs.),7.22-7.41(3H,m),6.87(1H,d,J=7.8Hz),3.94(2H,t,J=8.2Hz),3.71(8H,dd,J=14.7,4.7Hz),3.60(3H,s),3.28-3.32(2H,m),3.16(2H,t,J=8.3Hz),2.64(2H,t,J=6.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 413[(M+H)⁺].

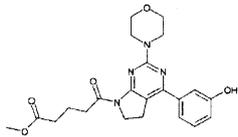
<2035>

실시예 1-C-48

<2036>

5-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-5-옥소-펜탄산메틸에스테르(C-48)

<2037>



<2038>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 4-클로로카르보닐-부티르산메틸에스테르를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

<2039>

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.61(1H,s),7.24-7.40(3H,m),6.87(1H,d,J=7.7Hz),3.94(2H,t,J=8.3Hz),3.70(8H,d,J=3.6Hz),3.58(3H,s),3.01-3.21(4H,m),2.40(2H,t,J=7.3Hz),1.80-1.94(2H,m).

<2040>

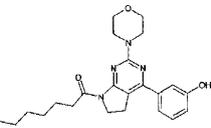
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 427[(M+H)⁺].

<2041>

실시예 1-C-49

<2042>

1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-헵탄-1-온(C-49)



<2043>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화헵타노일을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

<2044>

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.62(1H,brs.),7.17-7.42(3H,m),6.86(1H,d,J=7.7Hz),3.93(2H,t,J=8.2Hz),3.70(8H,d,J=7.8Hz),3.13(2H,t,J=8.3Hz),3.04(2H,t,J=7.6Hz),1.55-1.67(2H,m),1.30(3H,t,J=13.3Hz).

<2045>

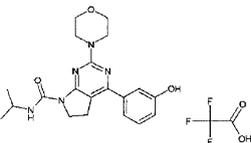
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 411[(M+H)⁺].

<2046>

실시예 1-C-50

<2047>

4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드 트리플루오로아세트산염(C-50)



<2048>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 이소프로필이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

<2049>

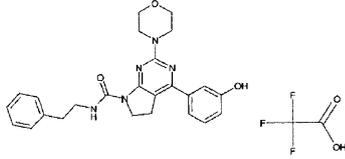
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.59(1H,s),8.69(1H,d,J=7.0Hz),7.23-7.44(3H,m),6.86(1H,d,J=7.8Hz),3.93(2H,t,J=8.4Hz),3.81-3.90(1H,m),3.69(8H,d,J=7.1Hz),3.15(2H,t,J=8.4Hz),1.18(6H,d,J=6.5 Hz).

<2050>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 384[(M+H)⁺].

<2051> 실시예 1-C-51

<2052> 4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페네틸-아미드트리플루오로아세트산염(C-51)



<2053>

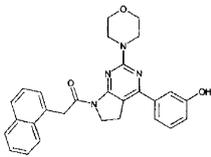
<2054> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 2-페닐에틸이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.61(1H,brs.),8.61(1H,t,J=5.8Hz),7.14-7.44(8H,m),6.86(1H,d,J=7.7Hz),3.95(2H,t,J=8.4Hz),3.31-3.65(10H,m),3.14(2H,t,J=8.4Hz),2.81(2H,J=t,6.6Hz).

<2055> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 446[(M+H) $^+$].

<2056> 실시예 1-C-52

<2057> 1-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-나프탈렌-1-일-에탄논(C-52)



<2058>

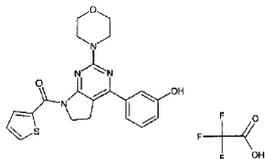
<2059> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화나프탈렌-1-일-아세틸을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.63(1H,brs.),7.90-8.03(2H,m),7.84(1H,d,J=7.9Hz),7.22-7.59(7H,m),6.88(1H,d,J=8.0Hz),4.91(2H,s),4.05(2H,t,J=8.1Hz),3.49(8H,dd,J=16.8,4.0Hz),3.21(2H,t,J=7.4Hz).

<2060> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 467[(M+H) $^+$].

<2061> 실시예 1-C-53

<2062> [4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티오펜-2-일-메타논 트리플루오로아세트산염(C-53)



<2063>

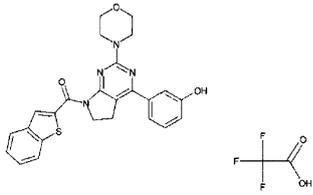
<2064> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화티오펜-2-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):9.61(1H,brs.),7.85(1H,d,J=4.9Hz),7.70(1H,d,J=4.9Hz),7.24-7.43(3H,m),7.15(1H,dd,J=4.9,3.8Hz),6.88(1H,d,J=7.4Hz),4.09(2H,t,J=8.0Hz),3.39-3.58(8H,m),3.20(2H,t,J=8.0Hz).

<2065> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 409[(M+H) $^+$].

<2066> 실시예 1-C-54

<2067> 벤조[β]티오펜-2-일-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-메타논 트리플루오로아세트산염(C-54)



<2068>

<2069>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화벤조[β]티오펜-2-카르보닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 9.63(1H,s), 8.05(1H,d,J=7.8Hz), 7.98(1H,s), 7.95(1H,d,J=7.1Hz), 7.41-7.53(2H,m), 7.26-7.37(3H,m), 6.88(1H,d,J=7.4Hz), 4.15(2H,t,J=8.0Hz), 3.14-3.32(10H,m).

<2070>

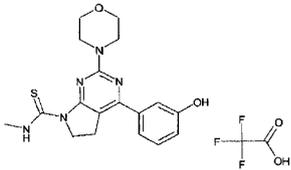
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 459 [(M+H) $^+$].

<2071>

실시예 1-C-55

<2072>

4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산메틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-55)



<2073>

<2074>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 이소티오시아네이트 메탄을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 10.88(1H,s), 9.63(1H,brs.), 7.23-7.45(3H,m), 6.88(1H,d,J=7.9Hz), 4.29(2H,t,J=8.3Hz), 3.70(8H,d,J=3.0Hz), 3.15-3.23(2H,m), 3.14(3H,d,J=4.5Hz).

<2075>

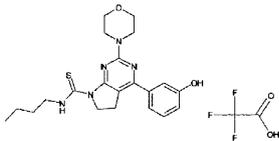
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 372 [(M+H) $^+$].

<2076>

실시예 1-C-56

<2077>

4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산부틸아미드 트리플루오로아세트산염(C-56)



<2078>

<2079>

실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 이소티오시아네이트부탄을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 10.96(1H,s), 7.23-7.45(3H,m), 6.88(1H,d,J=7.9Hz), 4.28(2H,t,J=8.7Hz), 3.69(8H,d,J=7.2Hz), 3.59-3.65(2H,m), 3.17(2H,t,J=8.3Hz), 1.56-1.67(2H,m), 1.30-1.43(2H,m), 0.91(3H,t,J=7.4 Hz).

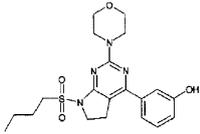
<2080>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 414 [(M+H) $^+$].

<2081>

실시예 1-C-57

<2082> 3-[7-(부탄-1-술포닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀(C-57)



<2083>

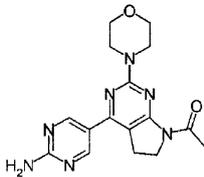
<2084> 실시예 1-C-07 및 1-C-08과 마찬가지로의 수법으로 염화부틸술포닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

<2085> 실시예 1-D

<2086> 이하에 기재하는 실시예 1-D-01, 1-D-02, 1-D-03, 1-D-04, 1-D-07, 1-D-08, 1-D-16, 1-D-17, 1-D-18, 1-D-19, 1-D-21, 1-D-23 내지 1-D-335에서 사용하는 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민은 후술하는 실시예 1-J-02에 따라서 제조하였다.

<2087> 실시예 1-D-01

<2088> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에탄논(D-01)



<2089>

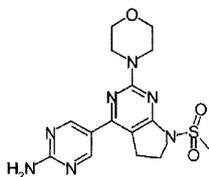
<2090> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg, 0.185 mmol)의 디클로로에탄 용액(2 ml)에 피리딘(45 μ l, 0.556 mmol)과 N,N-디메틸아미노피리딘(2.3 mg, 0.0185 mmol)을 첨가하고, 추가로 무수 아세트산(52 μ l, 0.556 mmol)을 첨가하여 3 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 와트맨 튜브(whatman tube)를 통과시켰다. 얻어진 유기상을 감압하에 농축하여 1-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에탄논을 조 생성물로서 얻었다. 이것에 TFA(2 ml)와 농황산(2 방울)을 가하여 40 $^{\circ}$ C에서 4 시간 동안 교반하였다. TFA를 감압하에 농축 후, 물을 가하여 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 고체를 여과 분취 후 디클로로메탄(5 ml)을 첨가하여 실온에서 30 분간 교반하고, 고체를 여과 분취하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(29.3 mg, 수율 46 %).

1 H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),7.15(2H,s),3.93(2H,t,J=8.3Hz),3.73-3.65(8 H,m),3.16(2H,t,J=8.3Hz),2.57(3H,s).

<2091> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 342[(M+H)⁺].

<2092> 실시예 1-D-02

<2093> 5-(7-메탄술포닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-02)



<2094>

<2095> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg, 0.185 mmol)의 테트라히드로푸란 용액(2 ml)에 60 % 수소화나트륨(222 mg, 5.56 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 이것에 메실클로라이드(430 μ l, 5.56 mmol)를 첨가하여 6 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 와트맨 튜브를 통과시켰다. 얻어진 유기상을 감압하에 농축하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=200/1)에 의해 정제하고, [5-(7-메탄술포닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-비스-(4-메톡시-벤질)-아민을 얻었다(80.2 mg, 수율 70 %). 이것에 트리플루오로아세트산(1 ml)과 농황산(2 방울)을 가하여

40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산을 감압하에 농축 후, 물을 가하여 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 고체를 여과 분취 후 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M 암모니아메탄올=30/1)에 의해 정제하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(14.9 mg, 수율 31 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.79(2H,s),7.15(2H,s),3.98(2H,t,J=8.3Hz),3.74-3.65(8H,m),3.23(3H,t,J=8.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 378[(M+H)⁺].

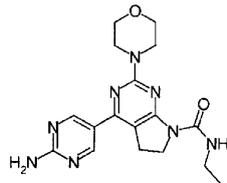
<2096>

<2097>

실시예 1-D-03

<2098>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸아미드(D-03)



<2099>

<2100>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg, 0.185 mmol)의 디클로로에탄 용액(2 ml)에 트리에틸아민(780 μl, 5.56 mmol), 에틸이소시아네이트(780 μl, 5.56 mmol)를 첨가하여 6 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 와트맨 튜브를 통과시켰다. 얻어진 유기층을 감압하에 농축하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1)에 의해 정제하고, 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸아미드를 얻었다(110.1 mg, 수율 97 %). 이것에 트리플루오로아세트산(1 ml)과 농황산(2 방울)을 가하여 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. TFA를 감압하에 농축 후, 물을 가하여 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 고체를 여과 분취 후 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M 암모니아메탄올=50/1)에 의해 정제하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(20.9 mg, 수율 31 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),8.62(1H,t,J=4.9Hz),7.13(2H,s),3.94(2H,t,J=8.5Hz),3.72-3.64(8H,m),3.37-3.33(3H,m),3.17(2H,t,J=8.5Hz),1.14(2H,t,J=7.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 371[(M+H)⁺].

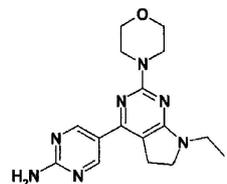
<2101>

<2102>

실시예 1-D-04

<2103>

5-(7-에틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-04)



<2104>

<2105>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(54 mg)을 디메틸포름아미드(5 ml)에 용해시키고, 빙냉하에 60 % 유성 수소화나트륨(5 mg)을 첨가하고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 요오드화에틸(9 μl)을 적하한 후, 추가로 반응액을 10 시간 동안 교반 후, 물(20 ml)로 희석하고, 아세트산에틸(10 mlx2)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=20/0 내지 10/1)로 정제하고, [5-(7-에틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 무색 고체(49 mg, 86 %)를 얻었다. 상기 무색 고체를 트리플루오로아세트산(2 ml)에 용해시키고, 농황산(1 방울)을 첨가하고, 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 농축하여 얻어진 잔사를 물(2 ml)로 희석하고, 생성된 침전을 여과 분취 후, 물로 세정하였다. 조 생성물을 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 무색 분말(18 mg, 64 %)을

얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.84(2H,s),5.23(2H,s),3.83-3.74(8H,m),3.59(2H,t,J=8.1Hz),3.45(2H,q,J=7.2Hz),3.13(2H,t,J=8.1Hz),1.18(2H,t,J=7.2Hz).

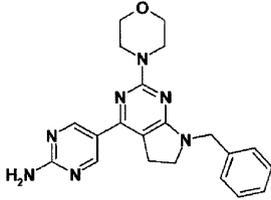
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 328[(M+H)⁺].

<2106>

실시예 1-D-05

<2107>

<2108> 5-(7-벤질-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-05)



<2109>

<2110> 실시예 1-D-04와 마찬가지로의 수법에 의해, 브롬화벤질을 이용하여 목적물을 무색 분말로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.86(1H,s),7.32(5H,m),5.22(2H,s),4.61(2H,s),3.85-3.76(8H,m),3.50(2H,t,J=8.2Hz),3.12(2H,t,J=8.2Hz).

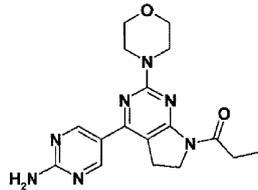
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390[(M+H)⁺].

<2111>

실시예 1-D-06

<2112>

<2113> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-프로판-1-온(D-06)



<2114>

<2115> 실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법으로 염화프로피오닐을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.88(2H,s),5.28(2H,s),4.10(2H,t,J=8.3Hz),3.75-3.80(8H,m),3.16(2H,d,J=8.3Hz),3.10(2H,q,J=7.3Hz),1.24(2H,t,J=7.3Hz).

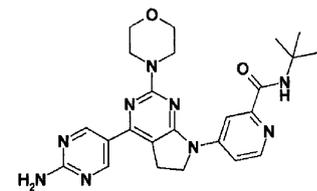
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 356[(M+H)⁺].

<2116>

실시예 1-D-07

<2117>

<2118> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸아미드(D-07)



<2119>

<2120> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg), 아세트산팔라듐(1.7 mg), S-Phos(6.2 mg), 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드(64 mg), 인산칼륨(64 mg) 을 디메틸포름아미드(1.5 ml) 중, 아르곤 기류하에 100 °C에서 2일간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 물(20 ml)로 희석하고, 아세트산에틸(10 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그

래피(헥산/아세트산에틸=5/0 내지 3/1)로 정제하여 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-카르복실산 tert-부틸아미드의 담황색 고체(44 mg, 41 %)를 얻었다. 상기 화합물을 트리플루오로아세트산(3 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(33 mg, 3.3 당량) 존재하에 5 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 물(2 ml)을 가한 후, 포화 중조수로 중화하였다. 생성된 침전을 여과 분취 건조 후, 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 무색 분말(17 mg, 58 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.84(2H,s),8.47(1H,m),8.09-8.05(1H,m),7.16(1H,s),4.16(2H,t,J=8.2Hz),3.72(8H,m),3.25(2H,t,J=8.2Hz),1.42(9H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 476[(M+H)⁺].

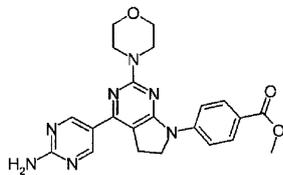
<2121>

<2122>

실시예 1-D-08

<2123>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산메틸에스테르(D-08)



<2124>

<2125>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(200 mg, 0.370 mmol), 4-브로모벤조산메틸에스테르(95 mg, 0.444 mmol), 아세트산팔라듐(10.0 mg, 0.0444 mmol), S-Phos(36.4 mg, 0.0888 mmol), 인산칼륨(157 mg, 0.740 mmol)의 디메틸포름아미드(3 ml) 용액을 초음파 조사하에 탈기하고, 100 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하여 침전물을 여과 분취한 후 디클로로메탄에 용해, 황산나트륨으로 건조하여 감압하에 농축하였다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=200/1)로 정제하여 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산메틸에스테르를 황색 분말로서 얻었다(143.5 mg, 수율 57 %).

<2126>

이전 공정의 생성물(43.5 mg)에 TFA(1 ml)와 농황산(2 방울)을 첨가하여 40 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축하고, 물을 가한 후에 1 M 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 얻어진 고체를 여과 분취 후, 디클로로메탄을 첨가하여 실온에서 30 분간 교반하고, 고체를 여과 분취하여 목적 화합물을 얻었다(17.6 mg, 수율 63 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),7.99-7.98(4H,brm),7.08(2H,s),4.13(2H,t,J=8.3Hz),3.83(3H,s),3.76-3.67(8H,m),3.32-3.29(2H,brm).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 434[(M+H)⁺].

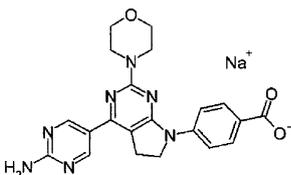
<2127>

<2128>

실시예 1-D-09

<2129>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산나트륨염(D-09)



<2130>

<2131>

실시예 1-D-08에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산메틸에스테르의 테트라히드로푸란/5M 수산화나트륨 수용액/30 % 과산화수소수=4/2/1 용액을 철야 환류하고, 6M 염산으로 중화하였다. 침전물을 여과 분취 후, 트리플루오로아세트산(1 ml)과 농황산(2 방울)을 첨가하여 40 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축하고, 물을 가한 후에

1M 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 얻어진 고체를 여과 분취 후, 디클로로메탄/헥산=9/1을 첨가하여 실온에서 30 분간 교반하고, 고체를 여과 분취하였다. 이것에 수산화나트륨 1 당량분의 1M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 실온에서 10 분간 교반한 후, 감압하에 농축하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),7.85(2H,d,J=8.8Hz),7.70(2H,d,J=8.8Hz),7.03(2H,s),4.09(2H,t,J=7.8Hz),3.75-3.65(8H,m).
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 420[(M+H)⁺].

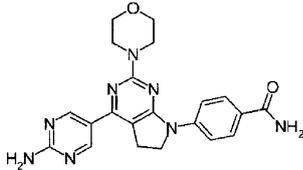
<2132>

<2133>

실시예 1-D-10

<2134>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤즈아미드(D-10)



<2135>

<2136>

실시예 1-D-09에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(30 mg, 0.0468 mmol)의 디메틸포름아미드(1 ml) 용액에 휴니히(Hunig) 염기(41 μl, 0.234 mmol), HOBt · 일수화물(8.3 mg, 0.0468 mmol), WSC · 염산염(17.6 mg, 0.0702 mmol), 염화암모늄(5.0 mg, 0.0936 mmol)을 첨가하고, 80 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물(5 ml)을 첨가하여 고체를 여과 분취하였다. 이것에 트리플루오로아세트산(1 ml)과 농황산(2 방울)을 가하여 40 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. TFA를 감압하에 농축 후, 물을 가하여 1 N 수산화나트륨 수용액으로 중화하였다. 고체를 여과 분취 후 디클로로메탄/헥산=9/1에 현탁시켜 30 분간 실온에서 교반한 후, 고체를 여과 분취하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),7.95-7.82(4H,m),7.22-7.06(2H,m),4.14(2H,t,J=8.5Hz),3.76-3.67(8H,m),3.31(2H,t,J=8.5Hz).
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 419[(M+H)⁺].

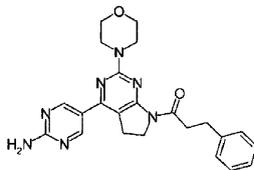
<2137>

<2138>

실시예 1-D-11

<2139>

1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-페닐프로판-1-온(D-11)



<2140>

<2141>

실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법으로 3-페닐프로판오일클로라이드를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm):9.22(2H,s),7.30-7.15(5H,m),4.34(2H,br.t),4.02-3.91(8H,m),3.33(4H,m),3.07(2H,br.t).
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 432[(M+H)⁺].

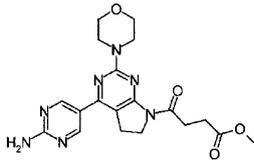
<2142>

<2143>

실시예 1-D-12

<2144>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산 메틸에스테르(D-12)



<2145>

<2146>

실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법으로 메틸4-클로로-4-옥소부티레이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm):9.25(2H,s),4.42(2H,m),4.04(8H,m),3.81(3H,s),3.38-3.27(4H,m),2.90(2H,m).

<2147>

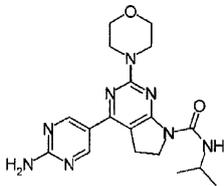
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 414[(M+H)⁺].

<2148>

실시예 1-D-13

<2149>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산이소프로필아미드(D-13)



<2150>

<2151>

실시예 1-D-03과 마찬가지로의 수법으로 이소프로필이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.71(1H,d,J=7.3Hz),5.32(2H,s),4.13(2H,t,J=8.1Hz),4.07(1H,m),3.79(8H,m),3.17(2H,t,J=8.1Hz),1.25(6H,d,J=6.5Hz).

<2152>

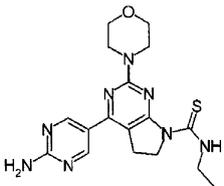
ESI(LC-MS포지티브모드)m/z 385[(M+H)⁺].

<2153>

실시예 1-D-14

<2154>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-티오카르복실산에틸아미드(D-14)



<2155>

<2156>

실시예 1-D-03과 마찬가지로의 수법으로 에틸티오이소시아네이트를 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm):9.20(2H,s),4.59(2H,br.t),4.07-3.95(8H,m),3.71(2H,m),3.29(2H,br.t),1.30(2H,t,J=7.3Hz).

<2157>

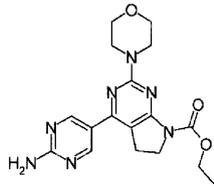
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 387[(M+H)⁺].

<2158>

실시예 1-D-15

<2159>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산에틸에스테르(D-15)



<2160>

<2161>

실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법으로 클로로포름산에틸을 이용하여 목적 화합물을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),5.28(2H,s),4.33(2H,q,J=7.3Hz),4.07(2H,t,J=8.6 Hz),3.89-3.76(8H,m),3.18(2H,t,J=8.6Hz),1.38(2H,t,J=7.3Hz).

<2162>

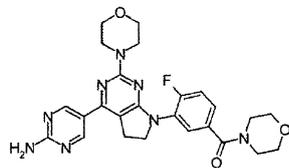
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 372[(M+H)⁺].

<2163>

실시예 1-D-16

<2164>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-16)



<2165>

<2166>

3-브로모-4-플루오로벤조산(200 mg, 0.694 mmol)의 디클로로메탄 용액(4 ml)에 WSCI(262 mg, 1.37 mmol), 모르폴린(95.5 μl, 1.10 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘(112 mg, 0.917 mmol)을 가하여 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 이를 아세트산에틸(10 ml)로 희석하고, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액(10 ml)과 포화 염화나트륨 수용액(10 ml)으로 순차 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축함으로써 (3-브로모-4-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 무색 고체(274 mg)로서 얻었다.

<2167>

얻어진 (3-브로모-4-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논 조 생성물(56.1 mg), 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70.0 mg, 0.130 mmol), 아세트산팔라듐(2.9 mg, 0.013 mmol), X-Phos(12.4 mg, 0.0261 mmol), 인산칼륨(55.1 mg, 0.260 mmol)의 디메틸포름아미드 용액(2 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 100 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 포화 염화나트륨 수용액(10 ml)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하고, [3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-플루오로-페닐]-모르폴린-4-일-메타논을 담갈색 고체로서 얻었다(90.0 mg, 93 %).

<2168>

이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(43.3 mg, 0.265 mmol)을 가하여 5 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1)로 정제하고, {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논을 황색 분말로서 얻었다(44.0 mg, 67 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.78(2H,s),7.70(1H,dd,J=7.4,1.8Hz),7.48-7.18(4H,m),4.12(2H,t,J=7.7Hz),3.83-3.50(16H,m),3.33(2H,t,J=7.7Hz).

<2169>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507(M+H)⁺.

<2170>

실시예 1-D-17

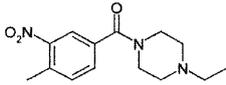
<2171>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-17)

<2172>

공정 A

<2173> (4-에틸-피페라진-1-일)-(4-메틸-3-니트로-페닐)-메타논



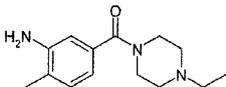
<2174>

<2175> 4-메틸-3-니트로-벤조산(730 mg, 4.03 mmol), WSCI(930 mg, 4.85 mmol), HOBT(110 mg, 0.674 mmol) 및 N-에틸 피페라진(608 μ l, 4.79 mmol)에 디클로로메탄(8 ml)을 첨가하고, 13 시간 동안 교반하였다. 반응액을 염화암모늄수로 세정 후 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 (4-에틸-피페라진-1-일)-(4-메틸-3-니트로-페닐)-메타논(1.06 g, 95 %)을 얻었다.

<2176> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 278(M+H)⁺.

<2177> 공정 B

<2178> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논



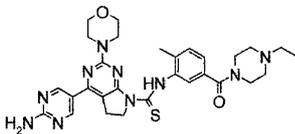
<2179>

<2180> 공정 A에서 얻어진 (4-에틸-피페라진-1-일)-(4-메틸-3-니트로-페닐)-메타논(1.06 g, 3.82 mmol)을 10 % 팔라듐카본 존재하, 수소 분위기하에 메탄올 중(20 ml) 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과한 후, 여과액을 감압 농축하여 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논(1.0 g, quant.)을 얻었다.

<2181> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 248(M+H)⁺.

<2182> 공정 C

<2183> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-17)



<2184>

<2185> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg, 0.185 mmol), 피리딘(30 μ l, 0.37 mmol), 티오포스젠(28 μ l, 0.37 mmol)의 디클로로메탄 용액(3 ml)을 40 분간 교반하였다. 이를 감압하에 농축 건조 후, 공정 B에서 얻어진 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논(90 mg, 0.390 mmol)을 가하여 디클로로메탄(3 ml) 중 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 염화암모늄수로 세정 후 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제 제거, 농축 건조 후 이것에 TFA(2 ml)를 첨가하여 80 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TFA를 감압하에 제거 후, 디클로로메탄을 가하여 탄산수소나트륨수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축을 행하여 조 생성물을 얻었다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=10/1)로 정제하여 담황색 분말의 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(42 mg, 39 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 12.5(1H,s), 8.91(2H,s), 7.54(1H,s), 7.30(2H,s), 5.32(2H,s), 4.58(2H,t, J=8.1Hz), 3.75-3.61(12H,m), 3.25(2H,t, J=8.1Hz), 2.49-2.41(6H,m), 2.32(3H,s), 1.10(3H,t, J=7.3Hz).

<2186> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 589(M+H)⁺.

<2187> 실시예 1-D-18

<2188> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피

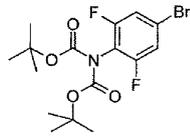
페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-18)

<2189>

공정 A

<2190>

N,N-디-Boc-4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아민



<2191>

<2192>

4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아민(10 g, 48 mmol)을 DMF(100 ml)에 용해시키고, (Boc)₂O(23.1 g, 106 mmol)와 DMAP(176 mg, 1.44 mmol)를 가하여 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 물 200 ml를 첨가하고, 생성된 고체를 여과 분취하여 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(18.3 g, 93 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):7.14(2H,ddd,J=11.2,3.2,2.1Hz),1.43(18H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 408,410 (M+H)⁺.

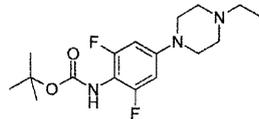
<2193>

<2194>

공정 B

<2195>

N-Boc-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민



<2196>

<2197>

공정 A에서 얻어진 N,N-디-Boc-4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아민(9.0 g, 22.0 mmol), 아세트산팔라듐(49 mg, 0.218 mmol), S-Phos(181 mg, 0.441 mmol), tert-부톡시칼륨(4.45 g, 39.7 mmol)의 톨루엔(100 ml) 용액에 1-에틸-피페라진(4.20 ml, 33.1 mmol)을 첨가하고, 60 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. 실온에 냉각한 후, 물 100 ml를 첨가하고, 아세트산에틸(100 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 10/1)로 정제함으로써, 목적물을 얻었다(2.4 g, 32 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :6.42(2H,dt,J=17.4,3.3Hz),5.74(1H,s),3.21-3.15(4H,m),2.60-2.5

4(4H,m),2.46(2H,q,J=7.3Hz),1.49(9H,s),1.12(3H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 342 (M+H)⁺.

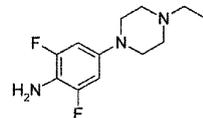
<2198>

<2199>

공정 C

<2200>

4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민



<2201>

<2202>

공정 B에서 얻어진 N-Boc-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민(2.4 g, 7.03 mmol)의 아세트산에틸(20 ml) 용액에 6M-HCl 수용액(10 ml)을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이것에 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 8로 한 후, 아세트산에틸(50 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 20/1)로 정제하였다. 또한 최소량의 디클로로메탄에 용해시키고, n-헥산을 첨가하여 유상 성분을 제외하고 목적물을 갈색 고체로서 얻었다(1.33 g, 78 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :6.44(2H,ddd,J=20.4,10.7,2.9Hz),3.37(2H,s),3.07-3.04(4H,m),2.6

1-2.55(4H,m),2.46(2H,q,J=7.2Hz),1.12(3H,t,J=7.2 Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 242 (M+H)⁺.

<2203>

<2204> 공정 D

<2205> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-18)



<2206>

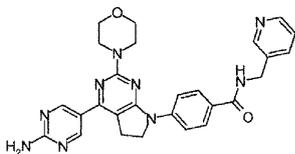
<2207> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (2.48 g, 4.59 mmol)의 디클로로메탄(50 ml) 용액에 피리딘(743 μ l, 9.19 mmol)을 가하고 0 $^{\circ}$ C로 냉각하였다. 이것에 트리포스젠(2.73 g, 9.19 mmol)을 가하여 실온에 승온 후, 1 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후 다시 디클로로메탄(50 ml)에 용해시켰다. 이것에 공정 C에서 얻어진 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민(1.33 g, 5.51 mmol)의 디클로로메탄(50 ml) 용액을 30 분에 걸쳐 적하하고, 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(100 ml)을 가한 후, 실온에서 추가로 19 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 100 ml를 첨가하고, 실리카 겔에 흡착시킨 후에 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 10/1)로 정제하고, 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 이를 TFA(45 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(1.49 g, 9.15 mmol)을 가하여 6 시간 동안 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 8로 하고, 생성된 고체를 증조수(50 ml), 물(50 ml), 메탄올(50 ml)로 세정한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 10/1)로 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(1.34 g, 52 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$ δ : 10.15(1H,s), 8.84(2H,s), 7.22(2H,s), 6.73(2H,d, J=11.7Hz), 4.01(2H,t, J=8.0Hz), 3.67(8H,s), 3.26(2H,t, J=8.0Hz), 3.22-3.16(4H,m), 2.48-2.44(4H,m), 2.36(2H,q, J=7.1Hz), 1.03(3H,t, J=7.1Hz).

<2208> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 567 (M+H) $^+$.

<2209> 실시예 1-D-19

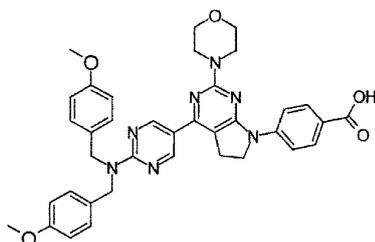
<2210> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-19)



<2211>

<2212> 공정 A

<2213> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산



<2214>

<2215> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민

(700 mg, 1.30 mmol), 4-브로모벤조산(313 mg, 1.56 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(29.7 mg, 0.0324 mmol), X-Phos(61.8 mg, 0.130 mmol), 인산칼륨(881 mg, 4.15 mmol)의 디메틸포름아미드 용액(15 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후 6M 염산(2 ml) 및 물(15 ml)을 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 여과 분취하고, 아세트산에틸(10 ml)을 가하여 초음파를 조사하였다. 고체를 여과 분취하고, 아세트산에틸로 세정함으로써 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산을 황색 고체로서 얻었다(855 mg, 100 %).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 660 (M+H)⁺.

공정 B

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-19)

공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 3-(아미노메틸)피리딘(18.4 μl, 0.182 mmol), WSCI(34.9 mg, 0.182 mol), HOBt(12.3 mg, 0.0909 mmol), N-에틸디이소프로필아민(63.4 μl, 0.364 mmol)을 가하여 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응액을 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(10 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축함으로써 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(115 mg).

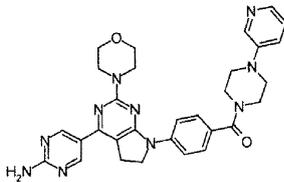
이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(32.7 mg, 0.200 mmol)을 가하여 16 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=15/1)로 정제하고, 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드를 황색 분말로서 얻었다(34.0 mg, 73 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.04(1H,m),8.82(2H,s),8.64(1H,s),8.55(1H,d,J=4.3Hz), 7.95(4H,s),7.87(1H,m),7.52(1H,m),7.14(2H,brs),4.53(2H,d,J=4.3Hz),4.13(2H,t,J=8.2 Hz),3.78-3.66(8H,m),3.32(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 510(M+H)⁺.

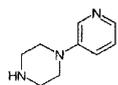
실시예 1-D-20

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-20)



공정 A

1-피리딘-3-일-피페라진



3-브로모피리딘(300 mg, 1.89 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(389 mg, 2.09 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(43.4 mg, 0.0474 mmol), Xantphos(54.9 mg, 0.0949 mmol), 칼륨 tert 부톡시드(469 mg, 4.18 mmol)의 톨루엔 용액(6 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 80 °C에서 17 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후 물(20 ml)을 가하여 디클로로메탄(20 ml)으로 2회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올

=30/1)로 정제하여 4-피리딘-3-일-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 액체로서 얻었다(510 mg).

<2229> 이것에 TFA(5 ml)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 SCX 수지에 흡착시켜 메탄올(20 ml)로 세정한 후, 2M 암모니아메탄올 용액(20 ml)으로 용출시켰다. 용출액을 감압 농축하고, 1-피리딘-3-일-피페라진을 황색 액체로서 얻었다(181 mg, 58 %).

<2230> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 164(M+H)⁺.

<2231> (Chem. Pharm. Bull. 49(19)1314-1320을 참고로 하여도 합성할 수 있음)

<2232> 공정 B

<2233> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-20)

<2234> 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어지는 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 1-피리딘-3-일-피페라진(29.7 mg, 0.182 mmol), WSCI(34.9 mg, 0.182 mol), HOBt(12.3 mg, 0.0909 mmol), N-에틸디이소프로필아민(63.4 μl, 0.364 mmol)을 가하여 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응액을 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(10 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축함으로써 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(121 mg).

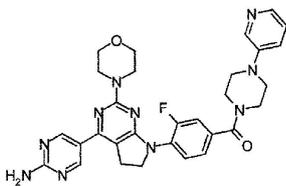
<2235> 이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(32.7 mg, 0.200 mmol)을 가하여 16 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=15/1)로 정제하고, {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논을 황색 분말로서 얻었다(39.7 mg, 77 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.16(2H,s),8.78-8.47(2H,m),8.27(2H,d,J=8.9Hz),8.23-7.94(2H,m),7.85(2H,d,J=8.9Hz),7.46(2H,brs),4.53-3.59(20H,m).

<2236> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 565(M+H)⁺.

<2237> 실시예 1-D-21

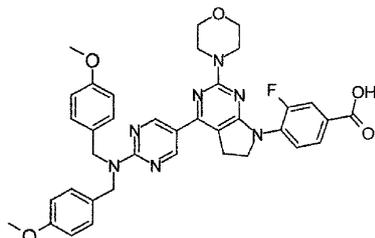
<2238> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-21)



<2239>

<2240> 공정 A

<2241> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산



<2242>

<2243> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민

(700 mg, 1.30 mmol), 4-브로모-3-플루오로벤조산(341 mg, 1.56 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(29.7 mg, 0.0324 mmol), X-Phos(61.8 mg, 0.130 mmol), 인산칼륨(881 mg, 4.15 mmol)의 디메틸포름아미드 용액(15 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 100 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후 6M 염산(2 ml) 및 물(15 ml)을 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 석출된 고체를 여과 분취하고, 아세트산에틸(15 ml)을 가하여 초음파를 조사하였다. 고체를 여과 분취하고, 아세트산에틸로 세정함으로써 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산을 황색 고체로서 얻었다(679 mg, 77 %).

<2244> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 678(M+H)⁺.

<2245> 공정 B

<2246> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-21)

<2247> 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 실시예 1-D-20의 공정 A에서 얻어지는 1-피리딘-3-일-피페라진(38.5 mg, 0.235 mmol), WSCI(45.3 mg, 0.236 mol), HOBT(16.0 mg, 0.118 mmol), N-에틸디이소프로필아민(102 μl, 0.472 mmol)을 가하여 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응액을 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(10 ml)로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 감압 농축함으로써 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(145 mg).

<2248> 이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(42.4 mg, 0.260 mmol)을 가하여 20 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=15/1)로 정제하고, {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논을 황색 분말로서 얻었다(60.2 mg, 88 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm):8.81(2H,s),8.44(1H,d,J=2.5Hz),8.20(1H,d,J=4.9Hz),7.90(1H,dd,J=8.7,2.5Hz),7.78(1H,t,J=7.9Hz),7.71(1H,dd,J=8.7,11.5Hz),7.46(1H,d,J=11.5 Hz),7.34(1H,d,J=7.9Hz),7.16(2H,brs),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.77-3.41(16H,m),3.31(2H,t,J=8.2Hz).

<2249> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 583(M+H)⁺.

<2250> 실시예 1-D-22

<2251> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-22)



<2252>

<2253> 1-D-21의 공정 A에서 얻어지는 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(120 mg, 0.177 mmol), WSCI(68 mg, 0.35 mmol), HOBT(24 mg, 0.15 mmol) 및 모르폴린(31 μl, 0.35 mmol)에 디클로로메탄(4 ml)을 가하여 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 세정 후 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제 제거, 농축 건조 후 이것에 TFA(2 ml)를 가하여 80 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. TFA를 감압하에 제거 후, 디클로로메탄을 가하여 탄산수소나트륨수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하고, 여과, 농축을 행하여 조 생성물을 얻었다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=10/1)로 정제하여 {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논을 무색 고체로서 얻었다(86 mg, 96 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.81(2H,s), 7.75(1H,t, J=8.1Hz), 7.41(1H,m), 7.29(1H,m), 7.09(2H,s), 4.13-4.06(2H,m), 3.71-3.45(10H,m), 3.36-3.33(8H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 507(M+H)⁺.

<2254>

<2255>

실시예 1-D-23

<2256>

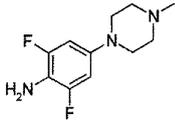
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-23)

<2257>

공정 A

<2258>

4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민



<2259>

<2260>

실시예 1-D-18의 공정 A에서 얻어지는 N,N-디-Boc-4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아민(5.59 g, 13.7 mmol), 아세트산팔라듐(308 mg, 1.37 mmol), S-Phos(1.12 g, 27.4 mmol), 탄산세슘(8.93 g, 27.4 mmol)의 톨루엔(100 ml) 용액에 1-메틸-피페라진(6.08 ml, 54.8 mmol)을 첨가하고, 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온에 냉각한 후, 아세트산에틸 100 ml를 첨가하고, 이를 물(100 ml), 포화 염화암모늄 수용액(100 ml)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 25/1)로 정제함으로써, N-Boc-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민을 1-Boc-4-메틸피페라진과의 혼합물로서 얻었다. 이를 아세트산에틸(60 ml)에 용해시키고, 6M-HCl 수용액(30 ml)을 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 8로 한 후, 아세트산에틸(100 ml×2)로 추출하고, 유기층을 포화식염수로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 20/1)로 정제하여 목적물을 갈색 고체로서 얻었다(2.16 g, 69 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 6.51-6.38(2H,m), 3.38(2H,s), 3.09-3.03(4H,m), 2.58-2.52(4H,m), 2.34(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 228 (M+H)⁺.

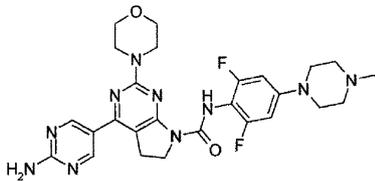
<2261>

<2262>

공정 B

<2263>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-23)



<2264>

<2265>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(2.40 g, 4.45 mmol)의 디클로로메탄(40 ml) 용액에 피리딘(719 μl, 8.89 mmol)을 가하고 0 °C로 냉각하였다. 이것에 트리포스젠(2.64 g, 8.89 mmol)을 가하여 실온에 승온 후, 2 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후 재차 디클로로메탄(50 ml)에 용해시켰다. 이것에 상기 공정 A에서 얻어진 4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민(1.52 g, 6.67 mmol)의 디클로로메탄(40 ml) 용액을 15 분에 걸쳐 적하하고, 1 시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(250 ml)을 첨가하고, 실리카 겔에 흡착시킨 후에 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 10/1)로 정제하고, 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 이를 TFA(40 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(1.45 g, 8.90 mmol)을 가하여 13 시간 동안 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거

한 후, 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 8로 하고, 생성된 고체를 물(50 ml), 메탄올(50 ml)로 세정한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 10/1)로 정제하고, 추가로 메탄올(100 ml)로 세정하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(1.46 g, 59 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$: 10.15(1H,s), 8.84(2H,s), 7.23(2H,s), 6.74(2H,d, J=11.7Hz), 4.01(2H,t, J=8.2Hz), 3.67(8H,s), 3.29-3.18(6H,m), 2.46-2.40(4H,m), 2.22(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 553 (M+H)⁺.

<2266>

<2267>

실시예 1-D-24

<2268>

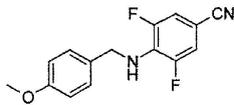
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-24)

<2269>

공정 A

<2270>

3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조니트릴



<2271>

<2272>

3,4,5-트리플루오로-벤조니트릴(15.0 g, 95.5 mmol)의 아세트니트릴 용액(500 ml)에 N-에틸디소프로필아민(33.3 ml, 191 mmol)과 4-메톡시-벤질아민(24.9 ml, 191 mmol)을 첨가하고, 21 시간 동안 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하고, 아세트산에틸(500 ml)에 용해시켜 포화 염화나트륨 수용액(200 ml)으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 목적물을 얻었다(26.2 g, quant.).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.28-7.21(2H,m), 7.10(2H,dd, J=7.3, 2.5Hz), 6.92-6.85(2H,m), 4.55(2H,d, J=6.1Hz), 4.34(1H,brs), 3.80(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 275 (M+H)⁺.

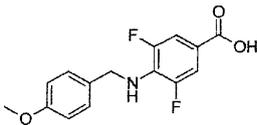
<2273>

<2274>

공정 B

<2275>

3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조산



<2276>

<2277>

공정 A에서 얻어진 3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조니트릴(26.2 g, 95.5 mmol)에 메탄올(300 ml), 5M-NaOH 수용액(150 ml)을 가하여 58 시간 동안 가열 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하고, 디클로로메탄(200 ml)을 가하여 1M-NaOH 수용액(200 ml×3)으로 추출하였다. 수층에 6M-HCl 수용액을 첨가하여 pH 6으로 한 후, 아세트산에틸(300 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 얻어지는 고체를 n-헥산으로 세정하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(25.6 g, 91 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.54(2H,dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.26(2H,d, J=8.7Hz), 6.89(2H,d, J=8.7Hz), 4.57(2H,s), 3.81(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 292 (M-H)⁺.

<2278>

<2279>

공정 C

<2280> [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논



<2281>

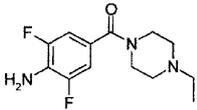
<2282> 공정 B에서 얻어진 3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조산(9.00 g, 30.7 mmol)의 아세트니트릴(150 ml) 용액에 N-에틸디소프로필아민(16.0 ml, 92.1 mmol), HOBt(4.15 g, 30.7 mmol), WSCI(5.88 g, 30.7 mmol)를 가하고 실온에서 10 분간 교반하였다. 이것에 1-에틸-피페라진(4.68 ml, 368 mmol)을 첨가하고, 실온에서 62 시간 동안 교반하였다. 또한 N-에틸디소프로필아민(5.35 ml, 30.7 mmol), HOBt(2.07 g, 15.3 mmol), WSCI(2.94 g, 15.3 mmol)을 가하여 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하고, 아세트산에틸(300 ml)에 용해시키고, 포화 염화나트륨 수용액(100 ml), 포화 탄산수소나트륨 수용액(100 ml)으로 세정한 후, 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 25/1)로 정제하여 목적물을 갈색의 오일로서 얻었다(11.8 g, 99 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :7.25(2H,dd,J=6.4,2.0Hz),6.93(2H,dd,J=8.1,2.0Hz),6.90-6.85(2H,m),4.48(2H,s),3.80(3H,s),3.63(4H,s),2.49-2.41(6H,m),1.10(3H,t,J=7.2Hz).

<2283> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390 (M+H)⁺.

<2284> 공정 D

<2285> (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논



<2286>

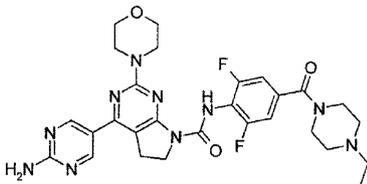
<2287> 공정 C에서 얻어진 [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(11.8 g, 30.4 mmol)의 메탄올(150 ml) 용액에 팔라듐블랙을 첨가하고, 수소 가스 분위기하에 24 시간 동안 교반하였다. 아세트산(15 ml)을 가한 후, 추가로 17 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이를 셀라이트 여과하고, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 10/1)로 정제하여 목적물을 갈색의 고체로서 얻었다(7.42 g, 91 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :6.96(2H,dd,J=6.6,2.1Hz),3.95(2H,s),3.63(4H,brs),2.51-2.39(6H,m),1.10(3H,t,J=7.2Hz).

<2288> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 270 (M+H)⁺.

<2289> 공정 E

<2290> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드(D-24)



<2291>

<2292> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(2.50 g, 4.63 mmol)의 디클로로메탄(50 ml) 용액에 피리딘(749 ml, 9.27 mmol)을 첨가하고, 빙냉하에 트리포스젠(2.75 g, 9.27 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이것에 디클로로메탄(100 ml)을 첨가하고, 공정 D에서 얻어진 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(4.99 g, 18.5 mmol)을 첨가하여 14 시간 동안 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1 내지 10/1)로 정제하고, 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤

질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2,6-디플루오로-페닐]-아미드를 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논과의 혼합물로서 얻었다. 이를 TFA(40 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(1.13 g, 6.95 mmol)을 가하여 14 시간 동안 환류하였다. 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 8로 하고, 물(500 ml를 가하고), 디클로로메탄(11×3)으로 추출하여 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=40/1 내지 10/1)로 정제하고, 추가로 메탄올(100 ml)로 세정하여 목적 화합물을 황색 고체로서 얻었다(1.31 g, 51 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 10.88(1H,s), 8.91(2H,s), 7.07(2H,dd,J=11.2,3.6Hz), 5.33(2H,s), 4.23(2H,t,J=8.4Hz), 3.84-3.73(10H,brm), 3.56-3.49(2H,brm), 3.26(2H,t,J=8.4Hz), 2.59-2.38(6H,m), 1.11(3H,t,J=7.2Hz).

ESI(LC-MS포지티브모드)m/z 595 (M+H)⁺.

<2293>

<2294>

실시예 1-D-25

<2295>

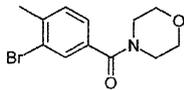
{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-25)

<2296>

공정 A

<2297>

(3-브로모-4-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



<2298>

<2299>

3-브로모-4-메틸벤조산(50 mg, 0.23 mmol)의 디클로로메탄 용액(2 ml)에 WSCI(67 mg, 0.348 mmol), 모르폴린(24 μl, 0.278 mmol), N,N-디메틸아미노피리딘(28 mg, 0.232 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제함으로써, (3-브로모-4-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논을 황갈색 고체로서 얻었다(68 mg, 100 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 7.59(1H,d,J=1.5Hz), 7.26(1H,s), 7.25(1H,d,J=1.5Hz), 3.69(8H,s), 2.42(3H,s).

ESI(LC-MS포지티브모드)m/z 284,286(M)⁺.

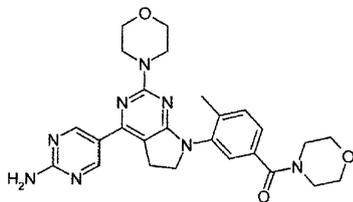
<2300>

<2301>

공정 B

<2302>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-25)



<2303>

<2304>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg, 0.093 mmol), 공정 A에서 얻어진 (3-브로모-4-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(68 mg, 0.232 mmol), Pd₂dba₃(8.5 mg, 0.0093 mmol), S-Phos(7.6 mg, 0.0186 mmol), 인산칼륨(39 mg, 0.186 mmol)의 디메틸포름아미드(1 ml) 용액을 초음파 조사하에 탈기하고, 100 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제함으로써, [3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린

-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논을 갈색 유상 물질로서 얻었다(70 mg, 100 %).

<2305> 이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(30 mg, 0.184 mmol) 존재하에 4 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/아세톤=5/1 내지 2/1)로 정제함으로써, 목적 화합물을 황갈색 분말로서 얻었다(20 mg, 43 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.33(2H,d,J=8.2Hz),7.27(1H,d,J=0.7Hz),7.25(2H,dd,J=7.7,1.5Hz),5.39(2H,s),3.98(2H,t,J=8.2Hz),3.68(16H,brs),3.32(2H,t,J=8.2Hz),2.29(3H,s).

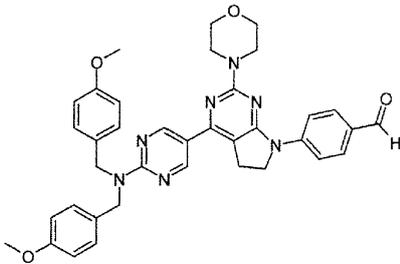
<2306> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

<2307> 실시예 1-D-26

<2308> 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-26)

<2309> 공정 A

<2310> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤즈알데히드



<2311>

<2312> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (300 mg, 0.556 mmol), 2-(4-브로모-페닐)-[1,3]디옥솔란(178 mg, 0.778 mmol), Pd₂dba₃(13 mg, 0.014 mmol), X-Phos(27 mg, 0.056 mmol), 인산칼륨(236 mg, 1.112 mmol)의 디메틸포름아미드(5 ml) 용액을 초음파 조사하에 탈기하고, 100 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(50 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(50 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 {5-[7-(4-[1,3]디옥솔란-2-일-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 갈색 유상 물질로서 얻었다(367 mg, 96 %).

<2313> 이를 THF(6 ml)에 용해시키고, 1M 염산(2 ml)을 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(50 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(50 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=30/1)로 정제함으로써, 목적 화합물을 다갈색 분말로서 얻었다(345 mg, 96 % 2 steps).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ (ppm):9.87(1H,s),8.99(2H,s),8.06(2H,d,J=8.8Hz),7.91(2H,d,J=8.8Hz),7.21(4H,d,J=8.3Hz),6.89(4H,d,J=8.3Hz),4.79(4H,s),3.73(6H,s),3.34(4H,s).

<2314> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 644(M+H)⁺.

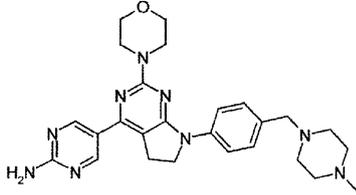
<2315> 공정 A의 목적 화합물은 이하의 방법에서도 합성할 수 있다.

<2316> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg, 0.093 mmol), 4-브로모-벤즈알데히드(22 mg, 0.121 mmol), Pd₂dba₃(8.5 mg, 0.0093 mmol), S-Phos(7.6 mg, 0.0186 mmol), 인산칼륨(39 mg, 0.186 mmol)의 디메틸포름아미드(1 ml) 용액을 초음파 조사하에 탈기하고, 100 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압

증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 에테르로 세정함으로써, 목적 화합물을 다갈색 분말로서 얻었다(29 mg, 49 %).

<2317> 공정 B

<2318> 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-26)



<2319>

<2320> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤즈알데히드(76 mg, 0.118 mmol)의 디클로로메탄(2 ml) 용액에 1-메틸피페라진(40 μ l, 0.354 mmol), 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드(100 mg, 472 mmol), 아세트산(12.6 μ l, 0.236 mmol)을 첨가하고, 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸(10 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화식염수(10 ml)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M-암모니아메탄올=100/1 내지 30/1)로 정제함으로써, 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민을 갈색 분말로서 얻었다(44 mg, 51 %).

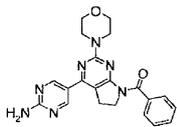
<2321> 이를 TFA(1 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(20 mg, 120 mmol) 존재하에 4 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M-암모니아메탄올=100/1 내지 10/1)로 정제함으로써, 목적 화합물을 황갈색 분말로서 얻었다(26 mg, 90 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$ δ (ppm):8.81(2H,s),7.82(2H,d,J=8.3Hz),7.33(2H,d,J=8.3Hz),7.08(2H,s),4.08(2H,t,J=7.3Hz),3.70 (4H,s),3.56(2H,s),3.34(10H,brs),3.00(4H,s),2.63(3 H,s).

<2322> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 488(M+H) $^+$.

<2323> 실시예 1-D-27

<2324> [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐-메타논(D-27)



<2325>

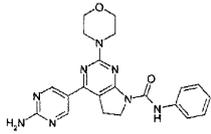
<2326> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg)과 무수 아세트산 대신에 염화벤조일(32 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법을 이용하여 (4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-27)의 황색 고체를 얻었다(3.8 mg, 20 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ :8.79(2H,s),7.49-7.39(5H,m),7.15(2H,s),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.42-3.27(8Hm),3.24(2H,t,J=8.1Hz).

<2327> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 404 (M+H) $^+$.

<2328> 실시예 1-D-28

<2329> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페닐아미드(D-28)



<2330>

<2331>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 에틸이소시아네이트 대신에 페닐이소시아네이트(30 μ l)를 이용하고, 실시예 1-D-03과 마찬가지로 수법을 이용하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산페닐아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호법 1'에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-28)의 황색 고체를 얻었다(4.2 mg, 25 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 8.85(2H,s), 7.53(2H,d,J=7.8Hz), 7.36(2H,t,J=8.1Hz), 7.19(2H,s), 7.07(1H,t,J=7.6Hz), 4.05(2H,t,J=8.5Hz), 3.79-3.73(8H,m), 3.23(2H,t,J=8.5Hz).

<2332>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 419 (M+H) $^+$.

<2333>

실시예 1-D-29

<2334>

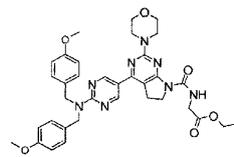
{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산에틸에스테르(D-29)

<2335>

공정 A

<2336>

[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산에틸에스테르



<2337>

<2338>

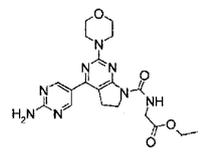
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)의 디클로로에탄 용액(2 ml)에 트리에틸아민(260 μ l), 이소시아네이트아세트산에틸에스테르(208 μ l)를 첨가하여 3 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 와트맨 튜브를 통과시켰다. 얻어진 유기층을 감압하에 농축하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=)칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=1/0 내지 100/1)에 의해 정제하여 목적물의 조 생성물을 얻었다(127 mg, 쿼트).

<2339>

공정 B

<2340>

{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산에틸에스테르(D-29)



<2341>

<2342>

공정 A에서 얻어지는 [(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산에틸에스테르(30 mg)를 이용하여 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-29)의 황색 고체를 얻었다(8.5 mg, 수율 31 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 8.98(1H,t,J=5.4Hz), 8.82(2H,s), 7.15(2H,s), 4.15(2H,q,J=7.3Hz), 4.11(2H,d,J=3.9Hz), 3.95(2H,t,J=8.5Hz), 3.71(8H,dd,J=16.6,4.9Hz), 3.20(2H,t,J=8.5Hz), 1.21(3H,t,J=7.3Hz).

<2343>

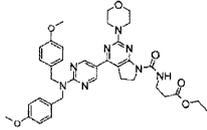
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 429 (M+H) $^+$.

<2344> 실시예 1-D-30

<2345> 3-[[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노]-프로피온산에틸에스테르(D-30)

<2346> 공정 A

<2347> 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산에틸에스테르

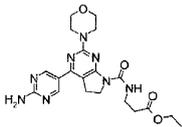


<2348>

<2349> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 이소시아네이트아세트산에틸에스테르 대신에 3-이소시아네이트-프로피온산에틸에스테르(244 μl)를 이용하고, 실시예 1-D-29의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물의 조 생성물을 얻었다(114 mg, 쿼트).

<2350> 공정 B

<2351> 3-[[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노]-프로피온산에틸에스테르(D-30)



<2352>

<2353> 공정 A에서 얻어지는 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산에틸에스테르(30 mg)를 이용하여, 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-30)의 황색 고체를 얻었다(3.7 mg, 19 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.80(2H,s), 7.15(2H,s), 4.07(2H,q, J=7.3Hz), 3.94(2H,t, J=8.5Hz), 3.70(8H,s), 3.51(2H,q, J=6.1Hz), 3.17(2H,t, J=8.5Hz), 2.56(2H,t, J=6.1Hz), 1.17(3H,t, J=7.3Hz).

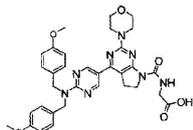
<2354> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 443 (M+H)⁺.

<2355> 실시예 1-D-31

<2356> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산카르바모일메틸-아미드(D-31)

<2357> 공정 A

<2358> [(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산

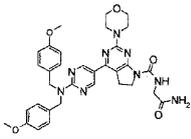


<2359>

<2360> 실시예 1-D-29의 공정 A에서 얻어지는 [(4-{2'-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-[2,5']비피리미디닐-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산에틸에스테르(97 mg)의 THF 용액(3 ml)에 5M-NaOH 수용액(1.5 ml)을 첨가하여 1 시간 동안 환류하였다. 생성된 고체를 여과 분취하여 목적물을 조 생성물로서 얻었다(51 mg, 54 %).

<2361> 공정 B

<2362> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산카르바모일메틸-아미드

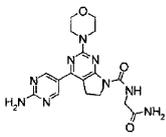


<2363>

<2364> 공정 A에서 얻어지는 [(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산(30 mg)의 DMF 용액(1 ml)에 염화암모늄(5.0 mg), N-에틸디이소프로필아민(41 μl), HOBt(6.3 mg), WSCI(13.4 mg)를 첨가하고, 80 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 생성된 고체를 여과 분취하여 목적물의 조 생성물을 얻었다(27 mg, 91 %).

<2365> 공정 C

<2366> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산카르바모일메틸-아미드(D-31)



<2367>

<2368> 공정 B에서 얻어지는 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산카르바모일메틸-아미드(27 mg)를 이용하여 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB화를 하여 목적 화합물 (D-31)의 황색 분말을 얻었다(13.8 mg, 수율 81 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 9.10(1H,t,J=4.4Hz), 8.81(2H,s), 7.54(1H,brs), 7.23(1H,brs), 7.13(2H,s), 3.94(2H,t,J=8.5Hz), 3.90(2H,d,J=4.4Hz), 3.81(4H,t,J=4.4Hz), 3.67(4H,t,J=4.4 Hz), 3.18(2H,t,J=8.5 Hz).

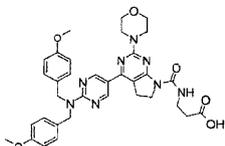
<2369> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 400 (M+H)⁺.

<2370> 실시예 1-D-32

<2371> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드(D-32)

<2372> 공정 A

<2373> 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산

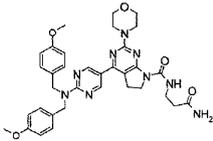


<2374>

<2375> 실시예 1-D-30의 공정 A에서 얻어지는 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산에틸에스테르(84 mg)의 THF 용액(3 ml)에 5M-NaOH 수용액(1.5 ml)을 첨가하여 1 시간 동안 환류하였다. 생성된 고체를 여과 분취하여 목적물을 조 생성물로서 얻었다(78.2 mg, 97 %)

<2376> 공정 B

<2377> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드



<2378>

<2379>

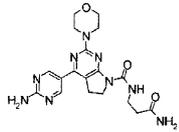
공정 A에서 얻어지는 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산(40 mg)의 DMF 용액(1 ml)에 염화암모늄(6.5 mg), N-에틸디소프로필아민(53 μ l), HOBt(8.3 mg), WSCI(17.6 mg)를 첨가하고, 80 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 생성된 고체를 여과 분취하여 목적물의 조 생성물을 얻었다(33.5 mg, 84 %).

<2380>

공정 C

<2381>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드(D-32)



<2382>

<2383>

공정 B에서 얻어지는 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-카르바모일-에틸)-아미드(33.5 mg)를 이용하여 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB 화를 행하여 목적 화합물 (D-32)의 황색 분말을 얻었다(17.5 mg, 수율 83 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 8.80(2H,s), 8.75(1H,t, J=5.6Hz), 7.34(1H,brs), 7.13(2H,s), 6.83(1H,brs), 3.93(2H,t, J=8.5Hz), 3.69(8H,brs), 3.48-3.43(2H,m), 3.16(2H,t, J=8.5Hz), 2.33-2.31(2H,m).

<2384>

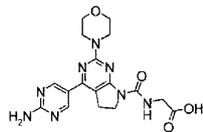
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 414 (M+H) $^+$.

<2385>

실시예 1-D-33

<2386>

{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-아세트산(D-33)



<2387>

<2388>

실시예 1-D-31의 공정 A에서 얻어지는 [(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-아세트산(20 mg)을 이용하여 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-33)의 황색 개체를 얻었다(10.8 mg, 수율 86 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 9.02(1H,s), 8.81(2H,s), 7.14(2H,s), 3.97-3.91(4H,m), 3.80-3.75(4H,m), 3.69-3.65(4H,m), 3.18(2H,t, J=8.3Hz).

<2389>

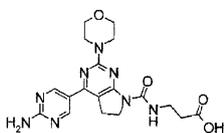
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 401 (M+H) $^+$.

<2390>

실시예 1-D-34

<2391>

3-{[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노}-프로피온산(D-34)



<2392>

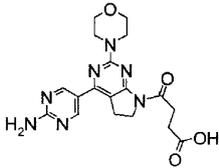
<2393> 실시예 1-D-32의 공정 A에서 얻어지는 3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-프로피온산(38 mg)을 이용하여 탈보호법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-34)의 황색 개체를 얻었다(12.5 mg, 수율 52 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :8.80(2H,s),7.13(2H,s),3.93(2H,t,J=8.5Hz),3.68(8H,brs),3.44-3.46(2H,m),3.15(2H,t,J=8.5Hz),2.45(2H,t,J=5.9Hz).

<2394> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 415 (M+H)⁺.

<2395> 실시예 1-D-35

<2396> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(D-35)



<2397>

<2398> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg, 0.185 mmol), 무수 숙신산(36 mg, 0.37 mmol)의 디클로로에탄 용액(2 ml)을 80 °C에서 15 시간 동안 교반하였다. 디클로로에탄을 감압으로 제거하고, 잔사에 메탄올을 첨가하여 현탁한 혼합물을 여과함으로써 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산의 무색 고체의 조 생성물을 100 mg 얻었다. ESI(LC-MS 포지티브 모드) m/z 640(M+H)⁺.

<2399> 얻어진 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산 조 생성물(40 mg)을 TFA(2 ml)에 용해시키고 4.5 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 탄산수소나트륨수를 첨가하고, 디클로로메탄으로 세정하였다. 수층을 1M-HCl 수용액으로 증화하여 발생된 침전을 여과 분취 후, 물로 세정하여 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산을 무색 분말로서 얻었다(16 mg, 67 %).

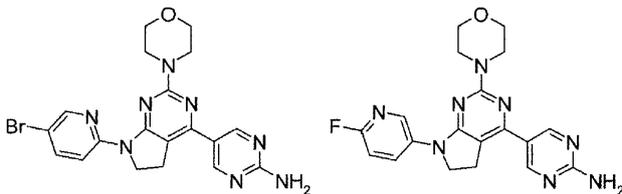
¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :9.05(2H,s),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.93-3.73(8H,m),3.36(2H,t,=6.4Hz),2.72-2.67(2H,m),3.20(2H,t,J=8.2Hz),2.72-2.64(2H,m).

<2400> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 400(M+H)⁺.

<2401> 실시예 1-D-36, 1-D-37

<2402> 5-[7-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-36)

<2403> 5-[7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-37)



<2404>

<2405> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과 2-플루오로-5-브로모피리딘(30 μl)으로부터 실시예 1-D-25의 공정 B와 마찬가지로 {5-[7-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민, {5-[7-(6-플루오로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 각각을 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-36)의 무색 분말(5 mg, 32 %) 및 무색 분말(D-37: 7 mg, 63 %)을 얻었다.

<2406>

D-36:

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.83 (2H,s),8.57(1H,d,J=8.7Hz),8.46(1H,d,J=2.5Hz),8.0
2(1H,dd,J=8.7,2.5Hz),4.20(3H,t,J=7.9Hz),3.72(8H,m),3.26(2H,t,J=7.9Hz).

ESI(LC-MS 양성 모드)m/z 455,457(M+H)⁺.

D-37:

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82 (2H,d,J=1.2Hz),8.62 (1H,s),8.49(1H,t,J=7.9Hz),7.
24(1H,m),7.12(2H,s),4.11(2H,t,J=8.2Hz),3.70(8H,s),3.37(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 양성 모드)m/z 395(M+H)⁺.

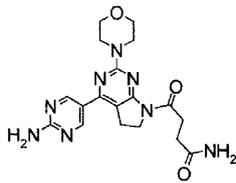
<2407>

<2408>

실시예 1-D-38

<2409>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드
(D-38)



<2410>

<2411>

실시예 1-D-35에서 얻어진 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-
-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(50 mg, 0.078 mmol), 모르폴린 대신에 염화암모늄(0.23 mmol)
을 이용하여 실시예 1-D-22와 마찬가지로의 방법으로 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모
르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드의 무색 고체의 조 생성물을 얻었다.

<2412>

ESI(LC-MS 양성 모드) m/z 639(M+H)⁺.

<2413>

얻어진 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리
미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드 조 생성물을 상기 탈보호 반응 방법 2에 준하여 탈보호를 행하였다. 즉, TFA(2
ml)에 용해시켜 4 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그
래피(디클로로메탄/메탄올=10/1)로 정제하여 무색 분말의 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-
디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부틸아미드(3 mg, 10 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CF₃COOD) δ :9.28(2H,brs),4.50-4.41(2H,m),4.19-3.89(10H,m),3.55-3.34(
2H,m),3.11-2.76(2H,m).

ESI(LC-MS 양성 모드)m/z 399(M+H)⁺.

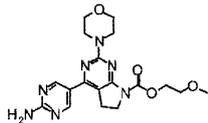
<2414>

<2415>

실시예 1-D-39

<2416>

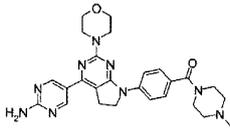
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 2-메톡시-에틸
에스테르(D-39)



<2417>

<2418>

실시예 1-D-01과 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-
d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(40 mg), 무수 아세트산 대신에 클로로포름산-2-메톡시-에틸(0.021 ml)을
이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리
미딘-7-카복실산 2-메톡시-에틸 에스테르의 무색 유상 조 생성물(60 mg)을 얻었다. 얻어진 4-(2-비스-(4-메
톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산 2-메톡
시-에틸 에스테르의 무색 유상 조 생성물(60 mg)을 상기 탈보호 반응 방법 2에 준하여 탈보호 반응을 행하여 4-



<2432>

<2433>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어지는 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(53.4 mg)과 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-메틸-피페라진(18 μ l)을 이용하여 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올을 조 생성물로서 얻었다. 또한 실시예 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-42)의 무색 고체를 얻었다(9.0 mg, 22 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 8.80(2H,s), 7.89(2H,d,J=8.8Hz), 7.42(2H,d,J=8.8Hz), 7.04(2H,s), 4.10(2H,t,J=8.3Hz), 3.74-3.65(8H,m), 3.55-3.45(4H,brm), 3.45-3.42(2H,m), 2.34-2.27(4H,brm), 2.18(3H,s).

<2434>

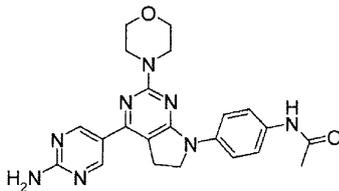
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502 (M+H) $^+$.

<2435>

실시예 1-D-43

<2436>

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-43)



<2437>

<2438>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 아세트-(4-브로모-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(아세토니트릴 중, DMAP 존재하에 N-(4-브로모-페닐)-아세트아미드와 탄산디-t 부틸로부터 제조하였다. 94 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 아세트-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-카르복산 tert-부틸 에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-43)의 담황색 분말(7 mg, 17 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 9.87(1H,s), 8.80(2H,s), 7.74(2H,J=9.2Hz), 7.58(2H,J=9.2 Hz), 7.06(2H,s), 4.05(2H,t,J=7.6Hz), 3.69(8H,brs), 3.27(2H,t,J=7.6Hz), 2.03(3H,s).

<2439>

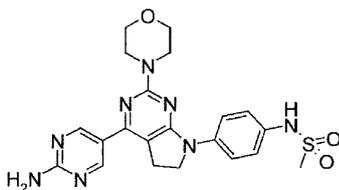
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 433(M+H) $^+$.

<2440>

실시예 1-D-44

<2441>

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(D-44)



<2442>

<2443>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 메실-(4-브로모-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(아세토니트릴 중, DMAP 존재하에 N-(4-브로모-페닐)-메탄술폰아미드와 탄산디-t 부틸로부터 제조하였다.

105 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-[4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-44)의 담황색 분말(12 mg, 10 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.56(1H,s),8.81(2H,s),7.82(2H,d,J=8.9Hz),7.24(2H,d,J=8.9Hz),7.08(2H,s),4.06(2H,t,J=8.5Hz),3.70(8H,brs),3.29(2H,t,J=8.5Hz),2.95(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 469(M+H)⁺.

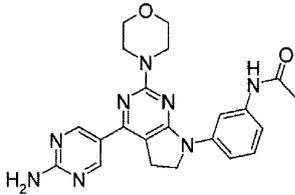
<2444>

실시예 1-D-45

<2445>

<2446>

N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아세트아미드(D-45)



<2447>

<2448>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 아세트-(3-브로모-페닐)-카르복산 tert-부틸 에스테르(아세트니트릴 중, DMAP 존재하에 N-(3-브로모-페닐)-아세트아미드와 탄산디t-부틸로부터 제조하였다. 94 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 아세트-[3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-카르복산 tert-부틸 에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-45)의 담황색 분말(5 mg, 8 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.92(1H,s),8.81(2H,s),8.30(1H,s),7.48(1H,d,J=8.1Hz),7.28(1H,t,J=8.1Hz),7.12(1H,s),7.09(2H,s),4.05(2H,t,J=8.3Hz),3.75-3.63(8H,m),3.26(2H,t,J=8.3Hz),2.05(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 433(M+H)⁺.

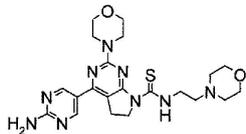
<2449>

실시예 1-D-46

<2450>

<2451>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-46)



<2452>

<2453>

실시예 1-D-03과 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(40 mg), 에틸이소시아네이트 대신에 (2-모르폴린-4-일-에틸)-티오이소시아네이트(0.38 ml)를 이용하여, 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산의 조 생성물(18 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 반응 방법 2에 준하여 탈보호를 행하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(7 mg, 21 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ : 11.02(1H,brs), 8.84(2H,s), 7.27(2H,brs), 4.30(2H,t, J=8.4Hz), 4.19-3.32(20H, m), 3.23(2H,t, J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 472(M+H)⁺.

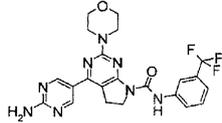
<2454>

실시예 1-D-47

<2455>

<2456>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드(D-47)



<2457>

<2458>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(54 mg)과 에틸이소시아네이트 대신에 3-트리플루오로메틸-페닐이소시아네이트(56.1 μl)를 이용하고, 실시예 1-D-03과 마찬가지로의 수법을 이용하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1'에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-47)의 무색 고체를 얻었다(8.2 mg, 17 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ : 9.26(2H,s), 7.76-7.71(2H,m), 7.68-7.64(2H,m), 4.59(2H,t, J=7.8 Hz), 4.26-4.14(9H,m), 3.42(2H,t, J=7.8Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 487 (M+H)⁺.

<2459>

<2460>

실시예 1-D-48

<2461>

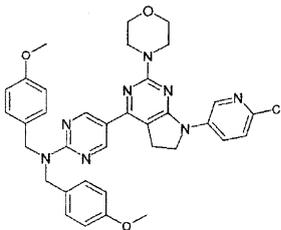
N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-48)

<2462>

공정 A

<2463>

{5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민



<2464>

<2465>

2-클로로-5-요오드피리딘(67 mg, 0.27 mmol), 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg, 0.18 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(19 mg, 0.018 mmol), BINAP(17 mg, 0.02 mmol), 탄산세슘(181 mg, 0.55 mmol)의 톨루엔 용액(10 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 100 °C에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하여 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 황산마그네슘으로 건조 후 황산마그네슘을 여과 제거하였다. 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=3/1)로 정제하여 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 황색 고체(43 mg, 36 %)를 얻었다.

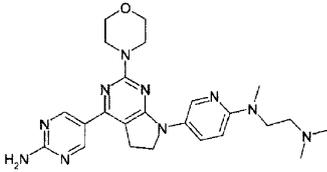
¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm): 8.99(s,2H), 8.92(d,1H, J=3.1Hz), 8.14(dd,1H, J=3.1Hz, J=8.8 Hz), 7.61(dd,1H, J=3.1Hz, J=8.8Hz), 7.17(d,4H, J=8.7Hz), 6.86(d,4H, J=8.7Hz), 4.81(s,4 H), 4.11(m,2H), 3.80(s,14H), 3.36(t,2H, J=8.0Hz).

<2466>

<2467>

공정 B

<2468> N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일]-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-48)



<2469>

<2470> 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.30 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민(60 μ l, 46 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃(20 mg, 0.019 mmol), 나트륨-tert-부톡시드(44 mg, 0.45 mmol), 2,8,9-트라이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸(31 mg, 0.092 mmol)의 톨루엔 용액(60 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 14 시간 동안 환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 황산마그네슘을 여과 제거 후 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=30/1)로 정제하여 N-[5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일]-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민의 조 생성물을 황색 개체(110 mg)로서 얻었다. 또한 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물의 황색 분말(40 mg, 54 %)을 얻었다.

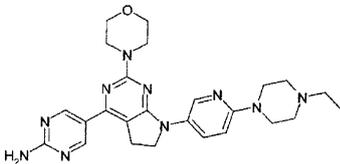
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.84(2H,s),8.38(1H,d,J=2.6Hz),8.06(1H,dd,J=2.6,9.5Hz),6.63(1H,d,J=9.1Hz),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.80(8H,s),3.71(2H,t,J=7.2Hz),3.30(2H,t,J=8.2Hz),3.08(3H,s),2.67(2H,t,J=7.2Hz),2.42(6H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 477(M+H)⁺.

<2471>

<2472> 실시예 1-D-49

<2473> 5-{7-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-49)



<2474>

<2475> 실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.307 mmol)과, N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N-에틸피페라진(59 μ l, 0.461 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 (5-{7-[6-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 황색 고체(160 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-49)의 황색 분말(61 mg, 57 %)을 얻었다.

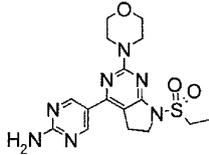
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),8.50(1H,d,J=2.9Hz),8.07(1H,dd,J=2.8,9.1Hz),6.47(1H,d,J=8.9Hz),5.34(2H,s),4.06(2H,t,J=8.2Hz),3.80(8H,s),3.56(4H,t,J=5.0Hz),3.28(2H,t,J=8.0Hz),2.64(4H,t,J=5.0Hz),2.52(2H,q,J=7.2Hz),2.42(3H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489(M+H)⁺.

<2476>

<2477> 실시예 1-D-50

<2478> 5-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-50)



<2479>

<2480> 실시예 1-D-02와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(40 mg), 메실클로라이드 대신에 에탄술폰닐클로라이드(0.70 ml)를 이용하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 조 생성물(10 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2의 수법에 준하여 탈 PMB화를 행하여 5-(7-에탄술폰닐-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(4 mg, 65 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$ δ : 8.79(2H,s), 7.20(2H,s), 4.00(2H,t, J=8.3Hz), 3.73(2H,q, J=7.3Hz), 3.72-3.63(8H,m), 3.26(2H,t, J=8.3Hz), 1.24(2H,t, J=7.3Hz).

<2481>

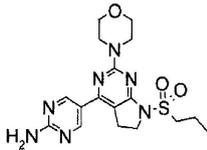
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 392(M+H) $^+$.

<2482>

실시예 1-D-51

<2483>

5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-51)



<2484>

<2485> 실시예 1-D-02와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(40 mg), 메실클로라이드 대신에 프로판-1-술폰닐클로라이드(0.70 ml)를 이용하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물(12 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 5-[2-모르폴린-4-일-7-(프로판-1-술폰닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(5.4 mg, 77 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-D}_6\text{)}$ δ : 8.79(2H,s), 7.19(2H,s), 3.99(1H,t, J=8.2Hz), 3.73-3.64(8H,m), 3.57(2H,t, J=7.7Hz), 3.25(2H,t, J=8.2Hz), 1.80-1.69(2H,m), 0.97(3H,t, J=7.5Hz).

<2486>

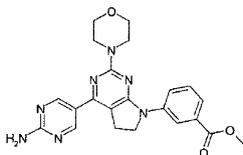
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 406(M+H) $^+$.

<2487>

실시예 1-D-52

<2488>

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조산메틸에스테르(D-52)



<2489>

<2490> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(15.0 mg, 0.0278 mmol), 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 3-브로모벤조산메틸에스테르(7.1 mg, 0.033 mmol)를 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산메틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추

가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-52)의 황색 분말(10.4 mg, 86 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.00(1H,s),8.80(2H,s),7.74(1H,d,J=8.1Hz),7.60(1H,d,J=7.3Hz),7.51(1H,dd,J=8.1, 7.3Hz),7.16(2H,brs),4.10(2H,t,J=7.6Hz),3.84(3H,s),3.79-3.66(8H,m),3.28(2H,t,J=7.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 434(M+H)⁺.

<2491>

<2492>

실시예 1-D-53

<2493>

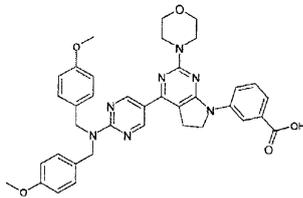
{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-53)

<2494>

공정 A

<2495>

3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산



<2496>

<2497>

실시예 1-D-52에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산메틸에스테르(224 mg, 0.332 mmol)를 이용하고, 실시예 1-D-09와 마찬가지로 가수분해를 행하여 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산을 황색 고체(207.5 mg, 95 %)를 얻었다.

<2498>

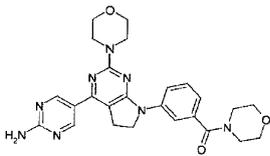
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 660(M+H)⁺.

<2499>

공정 B

<2500>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-53)



<2501>

<2502>

4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(38.2 mg, 0.0579 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 모르폴린(10.1 μl, 0.116 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 아미드화를 행하여 {3-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 황색 액체(37 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-53)의 황색 분말(22.3 mg, 78 %)을 얻었다.

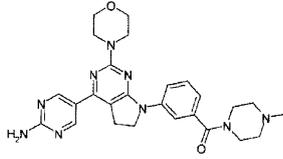
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2.0H,s),7.90(1H,d,J=7.6Hz),7.89(1H,brs),7.47(1H,dd,J=8.1,7.6Hz),7.20(2H,brs),7.07(1H,d,J=8.1Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.78-3.37(16H,m),3.30(2H,t,J=8.2Hz).

<2503>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489(M+H)⁺.

<2504> 실시예 1-D-54

<2505> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올(D-54)



<2506>

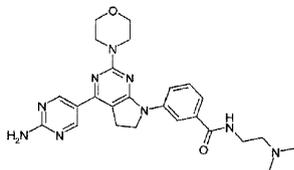
<2507> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 실시예 1-D-53의 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(38.2 mg, 0.0579 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-메틸피페라진(13.0 μ l, 0.116 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아마이드화를 행하여 {3-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올의 조 생성물을 황색 액체(31 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-54)의 황색 분말(20.0 mg, 68 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.82(2H,s),8.02(1H,d,J=8.1Hz),7.87(1H,s),7.50(1H,dd,J=8.2,7.6Hz),7.18-7.04(3H,m),4.11(2H,t,J=7.9Hz),3.79-3.65(8H,m),3.43-2.99(10H,m),2.83(3H,s).

<2508> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502(M+H) $^+$.

<2509> 실시예 1-D-55

<2510> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드(D-55)



<2511>

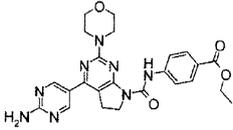
<2512> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 실시예 1-D-53의 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(38.2 mg, 0.0579 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N,N-디메틸에틸렌디아민(15.1 μ l, 0.116 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아마이드화를 행하여 3-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 액체(29 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-55)의 황색 분말(17.2 mg, 61 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.83(2H,s),8.77-7.44(4H,m),7.11(2H,brs),5.01(1H,m),4.13(2H,t,J=7.3Hz),3.83-3.17(14H,m),2.87(6H,s).

<2513> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490(M+H) $^+$.

<2514> 실시예 1-D-56

<2515> 4-[[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐]-아미노]-벤조산에틸에스테르(D-56)



<2516>

<2517>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 에틸이소시아네이트 대신에 4-이소시아네이트-벤조산에틸에스테르(206 μ l)를 이용하고, 실시예 1-D-03과 마찬가지로 수법을 이용하여 4-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-벤조산에틸에스테르의 조 생성물을 얻었다. 또한 이 화합물(20 mg)을 이용하여 상기 탈보호 방법 1'에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-56)의 무색 고체를 얻었다(8.6 mg, 64 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{TFA-d}_1) \delta$:9.11(2H,s),8.08(2H,d,J=8.6Hz),7.50(2H,d,J=8.6Hz),4.48-4.37(4H,m),4.13-4.00(8H,m),3.26(2H,t,J=6.9Hz),1.39(3H,t,J=7.3Hz).

<2518>

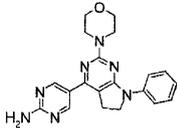
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 491 (M+H) $^+$.

<2519>

실시예 1-D-57

<2520>

5-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-57)



<2521>

<2522>

4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2일]-모르폴린(100 mg)과 4-아미노피리딘 대신에 아닐린(233 mg)을 이용하고, 실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로 수법으로 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 유백색 분말을 얻었다(123 mg, 78 %).

<2523>

이 화합물(63.4 mg)을 이용하고, 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-7-페닐-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민을 조 생성물로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1'에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-57)의 황색 고체를 얻었다(19.4 mg, 25 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{TFA-d}_1) \delta$:9.10(2H,s),7.59-7.42(4H,m),7.35(1H,t,J=7.7Hz),4.41(2H,t,J=7.4Hz),4.08-3.89(8H,m),3.31(2H,t,J=7.4Hz).

<2524>

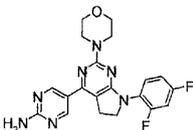
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 376 (M+H) $^+$.

<2525>

실시예 1-D-58

<2526>

5-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민 (D-58)



<2527>

<2528>

4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2일]-모르폴린(100 mg)과 4-아미노피리딘 대신에 2,4-디플루오로아닐린(323 mg)을 이용하고, 실시예 1-B-01의 공정 C와 마찬가지로 수법으로 4-클로로-7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 유백색 분말을 얻었다(145 mg, 82 %).

<2529>

이 화합물(70.6 mg)을 이용하고, 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로 수법으로 {5-[7-(2,4-디플루오로-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민을 조 생성물로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1'에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-58)의 무색 고체를 얻었다(15.4 mg, 18 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.04(2H,s),7.40-7.26(1H,m),6.99-6.87(2H,m),4.23(2H,t,J=7.3 Hz),3.94-3.74(8H,m),3.29(2H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 412 (M+H)⁺.

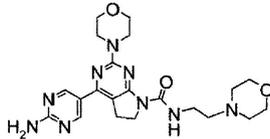
<2530>

실시예 1-D-59

<2531>

<2532>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드(D-59)



<2533>

<2534>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), 피리딘(45 μl), N,N-디메틸아미노피리딘(5 mg), 클로로포름산-4-니트로-페닐 에스테르(112 mg)의 디클로로에탄 용액(5 ml)을 실온에서 26 시간 동안 교반하였다. 이것에 (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(0.04 ml), 트리에틸아민(0.05 ml)을 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 세정하고, 유기층을 황산 나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드의 조 생성물(60 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(40 mg, 100 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :8.83(2H,s),8.76-8.76(1H,m),7.21(2H,brs),3.96(2H,t,J=7.6Hz),3.75-3.30(20H,m),3.21(2H,t,J=7.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 456(M+H)⁺.

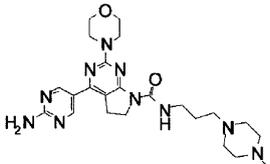
<2535>

실시예 1-D-60

<2536>

<2537>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드(D-60)



<2538>

<2539>

실시예 1-D-59와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아민(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드의 조 생성물(37 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(15 mg, 63 %).

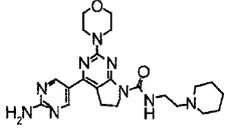
¹H-NMR(CD₃OD) δ :9.01(1H,t,J=5.8Hz),8.86(2H,s),4.89(2H,brs),4.05(2H,t,J=8.1Hz),3.49-3.26(8H,m),3.41-3.45(2H,m),3.29-3.32(13H,m),3.21(2H,t,J=8.1Hz),1.92-1.74(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 483(M+H)⁺.

<2540>

<2541> 실시예 1-D-61

<2542> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드(D-61)



<2543>

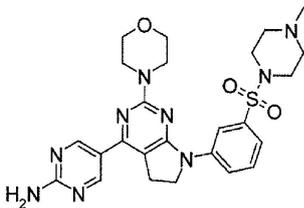
<2544> 실시예 1-D-59와 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아민(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드의 조 생성물(31 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(21 mg, 100 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :8.82(2H,s),8.78(1H,t,J=5.4Hz),7.18(2H,brs),3.98(2H,t,J=8.1 Hz),3.37-3.31(12H,m),3.21(10H,t,J=8.1Hz),3.00-2.84(6H,m),1.92-1.63(6H,m).

<2545> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 454(M+H)⁺.

<2546> 실시예 1-D-62

<2547> 5-{7-[3-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-62)



<2548>

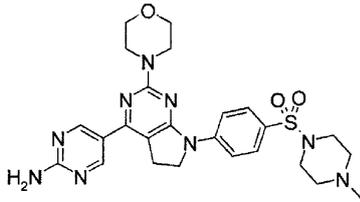
<2549> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(88 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-메틸-피페라진(아세트나이트릴 중, 3-브로모-벤젠술포닐클로라이드와 N-메틸피페라진으로부터 제조함. 53 mg)으로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-{7-[3-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-62)의 무색 분말(9 mg, 7 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.87(2H,s),7.69(2H,s),7.61(1H,d,J=1.2Hz),7.59(1H,d,J=2.5Hz),7.37-7.40(1H,m),4.18(2H,t,J=8.2Hz),3.80-3.91(8H,m),3.38(2H,t,J=8.2Hz),3.08(4H,m),2.56(4H,m),2.30(3H,s).

<2550> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H)⁺.

<2551> 실시예 1-D-63

<2552> 5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-63)



<2553>

<2554>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (44 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(4-브로모-벤젠술포닐)-4-메틸-피페라진 (아세트오니트릴 중, 4-브로모-벤젠술포닐클로라이드와 N-메틸피페라진으로부터 제조함. 26 mg)으로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-63)의 무색 분말(4 mg, 9 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.88(2H,s),8.07

(2H,d,J=9.1Hz),7.78(2H,d,J=9.1Hz),7.60(2H,s),4.20(2H,t,J=8.4Hz),3.88-3.83(8H,m),3.38(2H,t,J=8.4Hz),3.18-3.11(4H,m),2.76-2.68(4H,m),2.42(3H,s).

<2555>

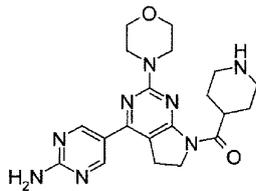
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H)⁺.

<2556>

실시예 1-D-64

<2557>

[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피페리딘-4-일-메타논(D-64)



<2558>

<2559>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (87 mg)과 4-(4-브로모-페닐카르바모일)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(4-브로모아닐린, WSCI 및 피페리딘-1,4-디카르복실산 모노-tert-부틸 에스테르, 이어서 탄산디tert 부틸로부터 제조, 80 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-64)의 무색 분말(11 mg, 10 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.86(2H,s),7.49(1H,s),4.10(2H,t,J=8.3Hz),3.86-3.82(8H,m),3.21-3.17(3H,m),2.68(1H,td,J=12.4,2.6Hz),1.98-1.27(7H,m).

<2560>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 411(M+H)⁺.

<2561>

실시예 1-D-65

<2562>

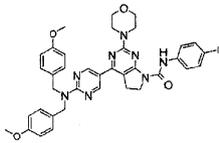
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-65)

<2563>

공정 A

<2564>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-요오드-페닐)-아미드



<2565>

<2566>

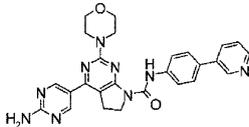
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)의 디클로로에탄 용액(2 ml)에 DMAP(2.4 mg), 1-요오드-4-이소시아네이트-벤젠(120 mg)을 첨가하여 3 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 물을 가하여 와트맨 튜브를 통과시켜 목적물을 조 생성물로서 얻었다(70.2 mg, 45 %).

<2567>

공정 B

<2568>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-65)



<2569>

<2570>

공정 A에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-요오드-페닐)-아미드(35 mg), 피리딘-3-보론산(11 mg), 아세트산팔라듐(1.0 mg), S-Phos(3.7 mg), 인산칼륨(9.5 mg)을 DMF 중(4.5 ml) 100 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하여 고체를 여과 분취한 후 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 50/1)로 정제하고, 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-3-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 이것에 N-아세틸시스테인(11 mg)을 첨가하고, TFA(1 ml) 중 4 시간 동안 환류하였다. TFA를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 50/1)로 정제하여 목적 화합물 (D-65)의 무색 고체를 얻었다(5.0 mg, 23 %, 상기 탈보호 방법 3에 준한 탈보호 방법).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.13(2H,s),8.96(1H,s),8.77(1H,d,J=7.7Hz),8.70(1H,d,J=5.4Hz), 8.10(1H,t,J=7.0Hz),7.74-7.61(5H,m),4.51-4.39(2.0H,brm),4.14-3.99(8H,m),3.36-3.21(2H,brm).

<2571>

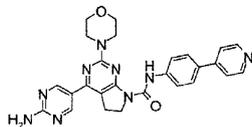
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 496 (M+H)⁺.

<2572>

실시예 1-D-66

<2573>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드(D-66)



<2574>

<2575>

실시예 1-D-65의 공정 A에서 얻어지는 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-요오드-페닐)-아미드(25 mg), 피리딘-3-보론산 대신에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리딘(13 mg)을 이용하여 실시예 1-D-65의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-피리딘-4-일-페닐)-아미드를 얻었다. 또한 상기 탈보호 방법 3에 준한 실시예 1-D-65의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-66)의 무색 고체(8.9 mg, 40 %)를 얻었다.

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.12(2H,s),8.68(2H,d,J=6.6Hz),8.22(2H,d,J=6.6Hz),7.89(2H,d,J=8.0Hz),7.69(2H,d,J=8.0Hz),4.49-4.38(2H,brm),4.16-3.99(8H,m),3.35-3.21(2H,br m).

ESI(LC-MS포지티브모드)m/z 496 (M+H)⁺.

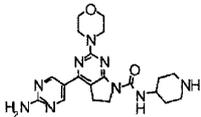
<2576>

<2577>

실시예 1-D-67

<2578>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 피페리딘-4-일아미드(D-67)



<2579>

<2580>

실시예 1-D-59와 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 4-아미노-1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일아미드의 조 생성물(46 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 피페리딘-4-일아미드를 무색 분말로서 얻었다(12 mg, 48 %).

¹H-NMR(CD₃OD) δ :9.15(1H,d,J=6.6Hz),8.87(2H,s),7.68(2H,s),4.11(2H,t,J=8.2Hz),3.86-3.74(8H,m),3.55-3.01(4H,m),3.25(2H,t,J=8.2Hz),2.35-2.26(1H,m),1.90-1.59(2H,m),1.32-1.20(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 426(M+H)⁺.

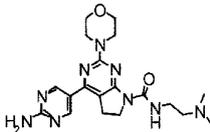
<2581>

<2582>

실시예 1-D-68

<2583>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드(D-68)



<2584>

<2585>

실시예 1-D-59와 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 (2-디메틸아미노-에틸)-아민(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드의 조 생성물(37 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-디메틸아미노-에틸)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(23 mg, 100 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :8.82(2H,s),8.77(1H,t,J=5.6Hz),7.20(2H,s),3.96(2H,t,J=8.2Hz),3.75-3.58(8H,m),3.21(2H,t,J=8.2 Hz),2.85-2.70(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 414(M+H)⁺.

<2586>

<2587>

실시예 1-D-69

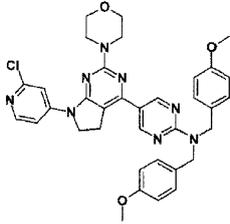
<2588>

5-(2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미

딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-69)

<2589> 공정 A

<2590> {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민



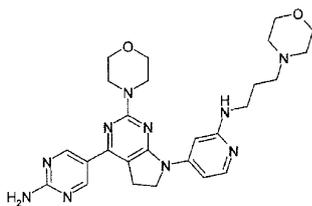
<2592> 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (1.65 g, 3.05 mmol)을 디메틸포름아미드(20 ml)에 현탁시키고, 2-클로로-4-요오드피리딘(805 mg, 3.36 mmol), 아세트산팔라듐(35 mg, 0.156 mmol), 트리페닐포스핀(81 mg, 0.309 mmol) 및 인산칼륨(1.95 g, 14.1 mmol)을 첨가하고, 초음파 조사하면서 아르곤 가스를 10 분간 취입하였다. 반응액을 100 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각한 후, 물(50 ml)을 첨가하였다. 혼합액을 아세트산에틸(100 ml), 디클로로메탄(100 ml)으로 추출하고, 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하고, 잔사를 아세트산에틸/헥산(10 ml/50 ml)에 현탁시켰다. 침전물을 여과 분취, 헥산 세정하고, 감압하에 건조하여 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 황색 분말(1.75 g, 88 %)을 얻었다.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.99(2H,s),8.27(1H,d,J=5.7Hz),7.82(1H,d,J=1.9Hz),7.71(1H,dd,J=1.9,5.7Hz),7.20(4H,d,J=8.4Hz),6.86(4H,d,J=8.4Hz),4.84(4H,s),4.08(2H,t,J=8.4Hz),3.81-3.89(8H,m),3.80(6H,s),3.36(2H,t,J=8.4Hz).

<2593> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 651[(M+H)⁺].

<2594> 공정 B

<2595> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-69)



<2597> {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민 대신에 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.31 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N-(3-아미노프로필)모르폴린(54 μl, 0.37 mmol)을 이용하여 실시예 1-D-48의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 황색 고체(100 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-69)의 황색 분말(27 mg, 17 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.04(1H,d,J=5.8Hz),7.02(1H,dd,J=1.9,6.1Hz),6.93(1H,d,J=1.9Hz),5.24(2H,s),4.08(2H,m),3.83(8H,m),3.73(4H,m),3.34(2H,m),3.28(2H,m),2.47(6H,m),1.82(2H,m),1.25(1H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 519(M+H)⁺.

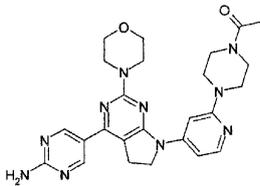
<2598>

<2599>

실시예 1-D-70

<2600>

1-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-70)



<2601>

<2602>

{5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민 대신에 실시예 1-D-69의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.31 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N-아세틸피페라진(59 mg, 0.46 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하여 1-{4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-피페라진-1-일}-에타논의 조 생성물을 황색 고체(194 mg, 85 %)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-70)의 황색 분말(71 mg, 46 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.13(1H,d,J=5.7Hz),7.34(1H,d,J=1.5Hz),7.02(1H,dd,J=1.9,6.1Hz),5.26(2H,s),4.09(2H,m),3.88(8H,s),3.76(2H,m),3.67(2H,m),3.50(2H,m),3.30(2H,m),2.15(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

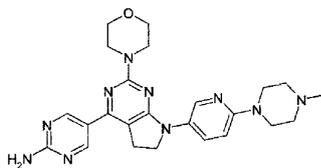
<2603>

<2604>

실시예 1-D-71

<2605>

5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-71)



<2606>

<2607>

실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.31 mmol)과 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N-메틸피페라진(46 mg, 0.46 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하여 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[6-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 무색 고체(220 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-71)의 황색 고체(35 mg, 24 %)를 얻었다.

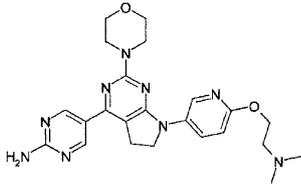
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.84(2H,s),8.51(1H,d,J=2.6Hz),8.08(1H,dd,J=2.6,9.1Hz),6.78(1H,d,J=9.1Hz),4.08(2H,t,J=8.0Hz),3.57(4H,m),3.44(2H,m),3.30(2H,t,J=8.4Hz),2.67(4H,m),2.42(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475(M+H)⁺.

<2608>

<2609> 실시예 1-D-72

<2610> 5-{7-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-72)



<2611>

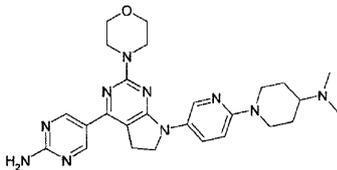
<2612> N,N-디메틸에탄올아민(139 μ l, 0.138 mmol), 실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(150 mg, 0.23 mmol)의 톨루엔 용액(2 ml)에 60 % 유성 NaH(46 mg)를 가하여 4 시간 동안 환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각하여 물로 희석하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고, 황산마그네슘을 여과 제거 후 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하여 (5-{7-[6-(2-디메틸아미노-에톡시)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 황색 고체(67 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-72)의 황색 분말(12 mg, 29 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.84(2H,s),8.47(1H,d,J=2.6Hz),8.20(1H,dd,J=2.6,9.1Hz),6.86(1H,d,J=9.1Hz),4.44(2H,m),4.11(4H,m),3.81(8H,m),3.33(2H,m),2.83(2H,t,J=5.7Hz),2.39(6H,s).

<2613> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 464(M+H) $^+$.

<2614> 실시예 1-D-73

<2615> {5'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(D-73)



<2616>

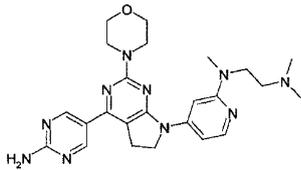
<2617> 실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.31 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 4-디메틸아미노피페리딘(59 mg, 0.46 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하여, [5'-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일]-디메틸-아민의 조 생성물을 황색 고체(197 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-73)의 황색 분말(32 mg, 24 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.84(2H,s),8.48(1H,d,J=2.7Hz),8.07(1H,dd,J=2.7,9.5Hz),6.81(1H,d,J=9.2Hz),4.28(2H,m),4.05(2H,m),3.80(8H,s),3.72(2H,s),3.30(2H,t,J=8.4Hz),2.84(2H,m),2.47(1H,m),2.36(6H,s),2.00(2H,m),1.60(2H,m).

<2618> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H) $^+$.

<2619> 실시예 1-D-74

<2620> N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민(D-74)



<2621>

<2622>

{5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민 대신에 실시예 1-D-69의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(100 mg, 0.154 mmol)과 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민(30 μ l, 0.23 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하여 N-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-N,N',N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민의 조 생성물을 다갈색 고체(55 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-74)의 황색 분말(25 mg, 68 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.88(2H,s),8.08(1H,d,J=5.7Hz),7.13(1H,d,J=1.5Hz),6.90(1H,dd,J=1.5,5.7Hz),5.24(2H,s),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.81(10H,m),3.28(2H,t,J=8.2Hz),3.09(3H,s),2.62(2H,t,J=7.2Hz),2.37(6H,s) .

<2623>

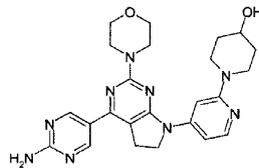
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 477(M+H) $^+$.

<2624>

실시예 1-D-75

<2625>

4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-올(D-75)



<2626>

<2627>

{5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민 대신에 실시예 1-D-69의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.307 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 4-[(테트라히드로-2-H-피란-2-일)옥시]피페리딘(86 mg, 0.46 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(테트라히드로-피란-2-일옥시)-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 황색 비정질(180 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 THP화를 행한 목적물 (D-75)의 담황색 분말(35 mg, 33 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.81(2H,s),7.99(1H,d,J=5.7Hz),7.45(1H,m),7.09(2H,s),6.92(1H,dd,J=1.5,5.7Hz),4.68(1H,d,J=3.8Hz),4.02(4H,m),3.71(8H,m),3.25(2H,m),3.07(3H,m),1.77(2H,m),1.37(2H,m).

<2628>

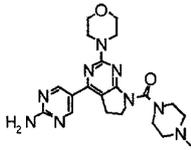
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 476(M+H) $^+$.

<2629>

실시예 1-D-76

<2630>

[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-76)



<2631>

<2632>

실시예 1-D-59와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 1-메틸-피페라진(0.04 ml)을 이용하여 [4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 얻었다. 이 [4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물(48 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 [4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논을 무색 분말로서 얻었다(23 mg, 77 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$: 8.78(2H,s), 7.14(2H,s), 3.83(2H,t, J=8.2Hz), 3.74-3.62(8H,m), 3.35(5H,m), 3.24-3.09(4H,m), 2.83-2.68(4H,m).

<2633>

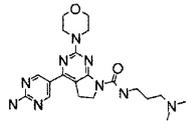
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 426(M+H)⁺.

<2634>

실시예 1-D-77

<2635>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드(D-77)



<2636>

<2637>

실시예 1-D-59와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 3-디메틸아미노-프로필-아민(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드의 조 생성물(33 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-디메틸아미노-프로필)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(15 mg, 71 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$: 8.82(2H,s), 8.71(1H,t, J=5.3Hz), 7.20(2H,s), 3.95(2H,t, J=8.1Hz), 3.72-3.67(8H,m), 3.42-3.38(2H,m), 3.19(2H,t, J=8.1Hz), 3.01(2H,t, J=6.6Hz), 2.72(6H,s), 1.92-1.78(2H,m).

<2638>

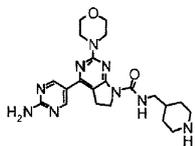
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 428(M+H)⁺.

<2639>

실시예 1-D-78

<2640>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피페리딘-4-일메틸)-아미드(D-78)



<2641>

<2642>

실시예 1-D-59와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 4-아미노메틸-1-tert-부톡

시카르보닐-피페리딘(0.04 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-tert-부톡시카르보닐-피페리딘-4-일메틸)-아미드의 조 생성물(29 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피페리딘-4-일메틸)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(9.2 mg, 58 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ δ : 8.81(2H,s), 8.76(1H,t, J=5.6Hz), 7.20(2H,s), 3.94(2H,t, J=7.6Hz), 3.72-3.66(8H,m), 3.33-3.14(6H,m), 2.90-2.74(2H,m), 1.89-1.68(1H,m), 1.40-1.18(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 440(M+H)⁺.

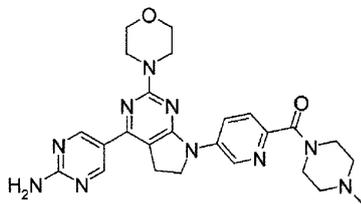
<2643>

<2644>

실시예 1-D-79

<2645>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-79)



<2646>

<2647>

(공정 A)

<2648>

2,5-디브로모피리딘(4.7 g)을 용해시킨 -78 °C의 톨루엔 용액(300 ml)에 n-부틸리튬헥산 용액(1.6 M)을 적하하고, -78 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액에 드라이 아이스(약 50 g)를 첨가하고, 추가로 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 물(100 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(100 mlx2) 세정한 수층을 빙냉하에 5M-HCl 수용액으로 중화하여 얻어진 침전을 여과 분취 건조하고, 5-브로모-피리딘-2-카르복실산의 무색 분말(2.0 g, 50 %)을 얻었다. 이어서, 5-브로모-피리딘-2-카르복실산(202 mg), N-메틸피페라진(124 μl), WSCI(230 mg), HOBt(149 mg) 및 트리에틸아민(140 μl)을 아세트니트릴(10 ml)에 용해시키고, 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(10 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 (5-브로모-피리딘-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 황색 유상 물질(70 mg, 25 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.65(1H,d, J=2.3Hz), 7.94(1H,dd, J=8.2, 2.3Hz), 7.58(1H,d, J=8.2Hz), 3.82(2H,t, J=5.0Hz), 3.62(2H,t, J=5.0Hz), 2.52(2H,t, J=5.0Hz), 2.41(2H,t, J=5.0 Hz), 2.33(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 284(M+H)⁺.

<2649>

<2650>

(공정 B)

<2651>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 상기 공정 A에서 얻어진 (5-브로모-피리딘-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(52 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 상술한 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-79)의 무색 분말(26 mg, 35 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.83(2H,s),8.38(1H,dd,J=9.0,2.0Hz),7.65(1H,d,J=9.0Hz),7.13(2H,s),4.15(2H,t,J=8.1Hz),3.71(8H,brs),3.59(4H,m),3.34(2H,t,J=8.1Hz),2.33(4H,m),2.20(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

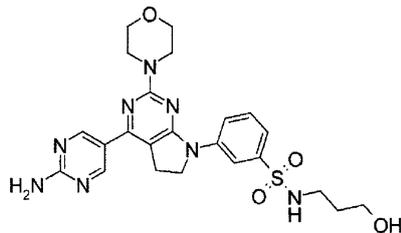
<2652>

<2653>

실시예 1-D-80

<2654>

3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-80)



<2655>

<2656>

(공정 A)

<2657>

피리딘, 3-아미노프로판올 및 3-브로모벤젠술폰닐클로라이드를 아세트니트릴 중에서 반응시켜 얻어진 3-브로모-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(266 mg)를 DMAP(10 mg) 존재하에 탄산디tert-부틸(226 mg)과 아세트니트릴(5 ml) 중에서 작용시켜 3-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드의 무색 유상 물질(267 mg, 72%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):7.77(4H,d,J=8.7Hz),7.67(4H,d,J=8.7Hz),3.98(2H,t,J=6.4Hz),3.72(2H,t,J=5.8Hz),2.02-1.93(2H,m),1.37(9H,s).

<2658>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 394,396(M+H)⁺.

<2659>

(공정 B)

<2660>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 상기 공정 A에서 얻어진 3-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(71 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 3-(4-{비스-(4-메톡시-벤질)-아미노}-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-80)의 무색 분말(9 mg, 13%)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.84(1H,s),8.83(2H,s),7.72(1H,d,J=9.1Hz),7.60(1H,t,J=7.8Hz),7.49(1H,brs),7.41(1H,d,J=7.7Hz),7.12(2H,s),4.43(1H,t,J=6.1Hz),4.13(2H,t,J=7.9Hz),3.78-3.65(8H,m),3.25(2H,brs),3.18-3.20(2H,m),2.83-2.75(2H,m),1.57-1.47(2H,m).

<2661>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 513(M+H)⁺.

<2662>

실시예 1-D-81

<2663>

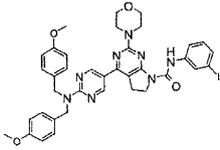
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-81)

<2664>

공정 A

<2665>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-요오드-페닐)-아미드



<2666>

<2667>

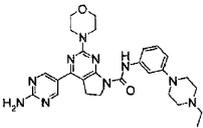
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (540 mg)의 디클로로에탄 용액(10 ml)에 DMAP(12.2 mg), 1-요오드-3-이소시아네이트-벤젠(490 mg)을 첨가하여 17 시간 동안 환류하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 디클로로메탄(40 ml)을 첨가하고, 포화 염화암모늄 수용액(30 ml)으로 세정한 후, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후 감압하에 용매를 증류 제거하고 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/ 디클로로메탄/아세트산에틸=4/4/1 내지 1/2/1)로 정제하여 목적물을 조 생성물로서 얻었다(404 mg, 51 %).

<2668>

공정 B

<2669>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-81)



<2670>

<2671>

공정 A에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-요오드-페닐)-아미드(48 mg), 1-에틸-피페라진(77.5 μl), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(5.5 mg), S-Phos(5.0 mg), 인산칼륨(26.0 mg)을 DMF 중(5 ml) 100 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 이것에 물을 첨가하여 고체를 여과 분취한 후 디클로로메탄에 용해시킨 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 20/1)로 정제하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 이 화합물(23.1 mg)에 N-아세틸시스테인(10 mg)을 첨가하고, TFA(1 ml) 중 6 시간 동안 환류하였다. TFA를 증류 제거하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M-암모니아메탄올=1/0 내지 20/1)로 정제하고, 추가로 얻어지는 개체를 포화 탄산수소나트륨 수용액(3 ml), 물(3 ml), 아세트니트릴(3 ml)로 세정하여 목적 화합물 (D-81)의 황색 고체를 얻었다(12.5 mg, 79 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.11(2H,s),8.48(1H,s),7.64-7.55(1H,m),7.48-7.42(1H,m),7.26-7.19(1H,m),4.48-4.34(4H,m),4.31-4.12(4H,m),4.12-3.99(8H,m),3.91(2H,t,J=12.6Hz),3.50(2H,q,J=7.3Hz),3.28(2H,t,J=7.4Hz),1.46(3H,t,J=7.3Hz).

<2672>

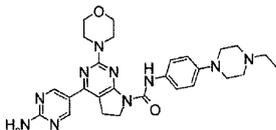
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 531 (M+H)⁺.

<2673>

실시예 1-D-82

<2674>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-82)



<2675>

<2676>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-요오드-페닐)-아미드 대신에 실시예 1-D-65의 공정 A에서 얻어지는 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-요오드-페닐)-아미드(100 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-81의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 실시예 1-D-81의 공정과 마찬가지로의 수법으로 목적 화합

물 (D-82)의 황색 고체를 얻었다(10.9 mg, 16 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{TFA-d}_1) \delta$:9.11(2H,s),7.75-7.63(4H,m),4.47-4.27(4H,m),4.23-4.11(4H,m),4.11-3.96(8H,m),3.89(2H,t,J=12.5Hz),3.48(2H,q,J=7.3Hz),3.26(2H,t,J=7.5Hz),1.45(3H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 531 (M+H)⁺.

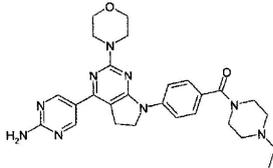
<2677>

<2678>

실시예 1-D-83

<2679>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-83)



<2680>

<2681>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(48.0 mg, 0.0728 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-에틸피페라진(37.0 μl , 0.291 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 갈색 고체(37 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-83)의 황색 분말(25.0 mg, 67 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):8.82(2H,s),7.93(2H,d,J=8.2Hz),7.50(2H,d,J=8.2Hz),7.11(2H,s),4.12(2H,t,J=7.4Hz),3.95-2.61(20H,m),1.17(3H,t,J=7.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490(M+H)⁺.

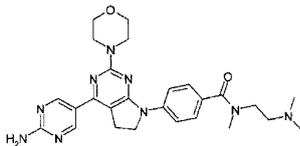
<2682>

<2683>

실시예 1-D-84

<2684>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드(D-84)



<2685>

<2686>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(46.5 mg, 0.0705 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민(36.7 μl , 0.282 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 액체(29.7 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-84)의 무색 분말(14.0 mg, 39 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.88(2H,s),7.81(2H,d,J=8.6Hz),7.48(2H,d,J=8.6Hz),5.32(2H,brs),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.94-3.72(10H,m),3.29(2H,t,J=8.1Hz),3.09(3H,s),2.68-2.06(8H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 504(M+H)⁺.

<2687>

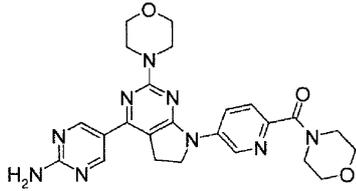
<2688>

실시예 1-D-85

<2689>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-모

르폴린-4-일-메타논(D-85)



<2690>

<2691>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 실시예 1-D-79의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 얻어진 (5-브로모-피리딘-2-일)-모르폴린-4-일-메타논(45 mg)을 이용하여 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-85)의 무색 분말(37 mg, 50 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.83(2H,s),8.39(1H,dd,J=8.1,2.5Hz),7.69(1H,d,J=8.2Hz),7.12(2H,s),4.16(2H,t,J=8.2Hz),3.78-3.56(16H,m),3.28(2H,brs)

<2692>

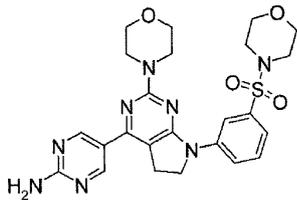
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490(M+H)⁺.

<2693>

실시예 1-D-86

<2694>

5-{7-[3-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-86)



<2695>

<2696>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (44 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 4-(3-브로모-벤젠술폰닐)-모르폴린(아세트니트릴 중, 3-브로모벤젠술폰닐클로라이드, 모르폴린 및 피리딘으로부터 제조함. 51 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(7-[3-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-86)의 황색 분말(59 mg, 73 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.96(1H,s),8.83(2H,s),7.73-7.64(2H,m),7.35(1H,d,J=7.1Hz),7.12(2H,s),4.16(2H,t,J=8.0Hz),3.76-3.65(12H,m)3.37(2H,brs),2.88-2.85(4H,m)

<2697>

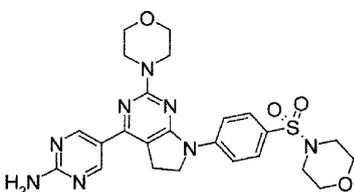
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 525(M+H)⁺.

<2698>

실시예 1-D-87

<2699>

5-{7-[4-(모르폴린-4-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-87)



<2700>

<2701> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (44 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 4-(4-브로모-벤젠술포닐)-모르폴린(아세트오니트릴 중, 4-브로모벤젠술포닐클로라이드, 모르폴린 및 피리딘으로부터 제조함. 51 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[4-(모르폴린-4-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-87)의 황색 분말(53 mg, 68 %)을 얻었다.

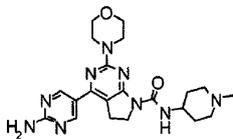
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.84(2H,s),8.14(2H,d,J=8.6Hz),7.74(2H,d,J=8.6Hz),7.13(2H,s),4.15(2H,t,J=8.5Hz),3.78-3.60(12H,m),3.29(2H,brs),2.86(4H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 525(M+H)⁺.

<2702>

<2703> 실시예 1-D-88

<2704> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드(D-88)



<2705>

<2706> 실시예 1-D-59와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(60 mg), (2-모르폴린-4-일-에틸)-아민 대신에 4-아미노-1-메틸-피페리딘 (0.03 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 조 생성물(70 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(32 mg, 86 %).

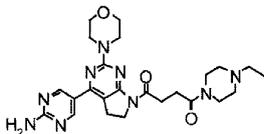
¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :8.82(2H,s),8.81-8.77(1H,m),7.21(2H,s),3.94(8H,t,J=7.9Hz),3.76-3.58(8H,m),3.33(3H,s),3.24-3.15(3H,m),2.79-2.67(4H,m),2.27-2.07(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 440(M+H)⁺.

<2707>

<2708> 실시예 1-D-89

<2709> 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온(D-89)



<2710>

<2711> 실시예 1-D-35에서 얻어진 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(70 mg), 모르폴린 대신에 1-에틸-피페라진(0.025 ml)을 이용하여 실시예 1-D-22와 마찬가지로의 방법으로 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온의 무색 유상의 조 생성물을 얻었다. 이 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온의 조 생성물(73 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-부탄-1,4-디온을 무색 분말로서 얻었다(49 mg, 100 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm):8.82(2H,s), 7.19(2H,brs),3.93(2H,t,J=8.2Hz),3.71-3.33(1
2H,m),3.18(2H,t,J=8.2Hz), 2.72-2.49(10H,m),1.20(3H,br.t).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 496(M+H)⁺.

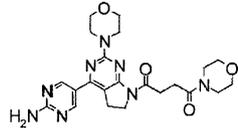
<2712>

<2713>

실시예 1-D-90

<2714>

1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온(D-90)



<2715>

<2716>

실시예 1-D-35에서 얻어진 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-옥소-부티르산(70 mg), 모르폴린(0.025 ml)을 이용하여 실시예 1-D-22와 마찬가지로 방법으로 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온의 무색 고체의 조 생성물을 얻었다. 이 4-[4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온의 조 생성물(70 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-모르폴린-4-일-부탄-1,4-디온을 무색 분말로서 얻었다(28 mg, 61 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.77(2H,br.s),8.28(2H,br.s),4.14(2H,m),3.77-3.63(16H,m), 3.48(2H,m), 3.19(2H,m),2.80(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 469(M+H)⁺.

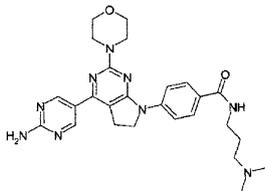
<2717>

<2718>

실시예 1-D-91

<2719>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드(D-91)



<2720>

<2721>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(50.0 mg, 0.0758 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민(19.0 μl, 0.152 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(41.5 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-91)의 무색 분말(25.8 mg, 68 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),8.43(1H,t,J=5.6Hz),7.91(2H,d,J=9.1Hz),7.8
8(2H,d,J=9.1Hz),7.10(2H,s),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.76-3.22(14H,m),2.33(6H,s),1.77-
1.65(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 504(M+H)⁺.

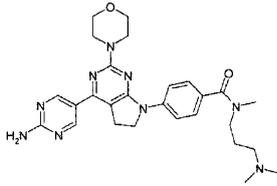
<2722>

<2723>

실시예 1-D-92

<2724>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드(D-92)



<2725>

<2726>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(50.0 mg, 0.0758 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민(22.2 μ l, 0.152 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-디메틸아미노-프로필)-N-메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 액체(37.5 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-92)의 황색 분말(25.5 mg, 65 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.82(2H,s),7.89(2H,d,J=8.4Hz),7.43(2H,d,J=8.4Hz),7.10(2H,s),4.11(2H,t,J=8.6Hz),3.82-3.58(10H,m),2.96(3H,s),2.32-1.54(10H,m),1.28-0.79(2H,m).

<2727>

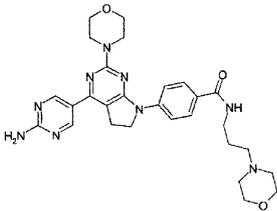
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 518(M+H) $^+$.

<2728>

실시예 1-D-93

<2729>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-93)



<2730>

<2731>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(50.0 mg, 0.0758 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-(3-아미노프로필)모르폴린(22.1 μ l, 0.152 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(44.8 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-93)의 황색 분말(29.3 mg, 71 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.83(2H,s),7.95(2H,d,J=8.9Hz),7.89(2H,d,J=8.9Hz),7.29(1H,m),7.11(2H,s),4.13(2H,t,J=7.9Hz),3.80-3.52(22H, m).

<2732>

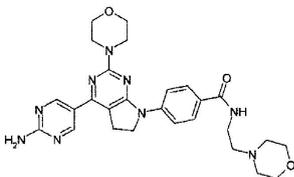
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 532(M+H) $^+$.

<2733>

실시예 1-D-94

<2734>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-94)



<2735>

<2736>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-

5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(50.0 mg, 0.0758 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-(아미노에틸)모르폴린(19.7 mg, 0.152 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(33.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-94)의 황색 분말(20.7 mg, 51 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.83(2H,s),7.95(2H,d,J=8.9Hz),7.89(2H,d,J=8.9Hz),7.29(1H,m),7.11(2H,s),4.13(2H,t,J=7.9Hz),3.80-3.52(22H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 532(M+H)⁺.

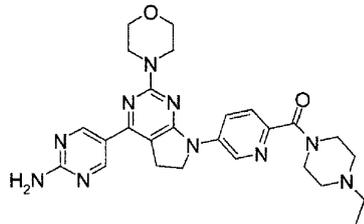
<2737>

실시예 1-D-95

<2738>

<2739>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-95)



<2740>

<2741>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 실시예 1-D-79의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 얻어진 (5-브로모-피리딘-2-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(61 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-95)의 유백색 분말(52 mg, 54 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.04(1H,d,J=2.5Hz),8.83(2H,s),8.37(1H,dd,J=8.9,2.5Hz),7.64(1H,d,J=8.9Hz),7.13(2H,s),4.15(2H,t,J=8.4Hz),3.71(8.0H,brs),3.64-3.54(4H,m),3.37(2H,brs),2.46-2.42(4H,m),2.35(2H,q,J=7.0Hz),1.01(3H,t,J=7.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 517(M+H)⁺.

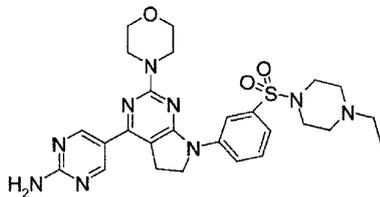
<2742>

실시예 1-D-96

<2743>

<2744>

5-{7-[3-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-96)



<2745>

<2746>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(3-브로모-벤젠술폰닐)-4-에틸-피페라진(아세트니트릴 중, 3-브로모-벤젠술폰닐클로라이드와 N-에틸피페라진으로부터 제조함. 68 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 (5-{7-[3-(4-에틸-피페라진-1-술폰닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-96)의 유백색 분말(45 mg, 43 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.94(1H,s),8.83(2H,s),7.70-7.63(2H,m),7.34(1H,d,J=6.9Hz),7.12(2H,s),4.15(2H,t,J=7.5Hz),3.75-3.70(8H,m),3.30(2H,brs),2.88(4H,brs),2.41(4H,brs),2.28(2H,q,J=7.0Hz),0.91(3H,t,J=7.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 552(M+H) $^+$.

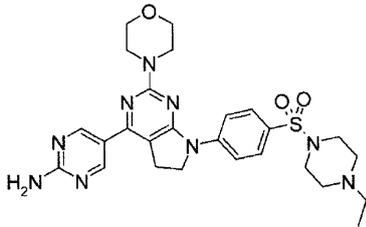
<2747>

<2748>

실시예 1-D-97

<2749>

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-97)



<2750>

<2751>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(4-브로모-벤젠술폰일)-4-에틸-피페라진(아세토니트릴 중, 4-브로모-벤젠술폰일클로라이드와 N-에틸피페라진으로부터 제조함. 68 mg)으로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 (5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-96)의 유백색 분말(70 mg, 69 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.83(2H,s),8.12(2H,d,J=9.1Hz),7.73(2H,d,J=9.1Hz),7.13(2H,s),4.15(2H,t,J=8.1Hz),3.77-3.66(8H,m),3.38(2H,brs),2.86(4H,brs),2.41(4H,brs),2.29(2H,dd,J=14.8,7.1Hz),0.92(3H,t,J=7.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 552(M+H) $^+$.

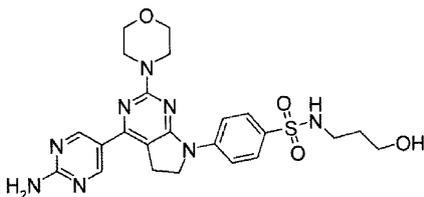
<2752>

<2753>

실시예 1-D-98

<2754>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(D-98)



<2755>

<2756>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (120 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 실시예 1-D-80과 마찬가지로의 방법으로 얻어진 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드(105 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-98)의 황색 분말(19 mg, 17 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.83(2H,s),8.06(2H,d,J=8.9Hz),7.78(2H,d,J=8.9Hz),7.37(1H,t,J=4.9Hz),7.13(2H,s),4.42(1H,t,J=5.1Hz),4.14(2H,t,J=8.0Hz),3.74-3.70(10H,brm),3.30(2H,brs),2.77(2H,dd,J=13.4,6.7Hz),1.58-1.48(2H,m).

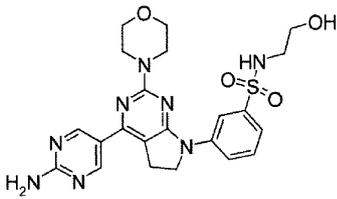
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 513(M+H) $^+$.

<2757>

<2758>

실시예 1-D-99

<2759> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(D-99)



<2760>

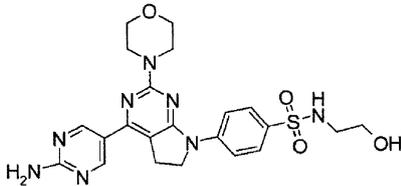
<2761> 실시예 1-D-98의 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드 대신에 3-브로모-N-Boc-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(113 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 방법으로 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-99)의 황색 분말(14 mg, 13 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.05(1H,s),8.85(1H,s),8.83(2H,s),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.60(1H,t,J=7.9Hz),7.42(1H,d,J=8.2Hz),7.12(2H,s),4.71(1H,t,J=5.5Hz),4.13(2H,t,J=8.3Hz),3.79-3.65(8H,m),3.38(2H,t,J=5.8Hz),3.30(2H,brs),2.52-2.49(2H,m).

<2762> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 499(M+H)⁺.

<2763> 실시예 1-D-100

<2764> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(D-100)



<2765>

<2766> 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 방법으로 처리하여 목적물 (D-100)의 황색 분말(8 mg, 7 %)을 얻었다. 실시예 1-D-98의 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드 대신에 4-브로모-N-Boc-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드(106 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 조작을 행하여 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-(2-히드록시-에틸)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-100)의 황색 분말(8 mg, 7 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.48(2H,s),7.61(2H,d,J=9.1Hz),7.48(2H,d,J=9.1Hz),3.80(2H,t,J=8.0Hz),3.56(2H,brs),3.50-3.45(8H,m),3.24(2H,t,J=5.3Hz),2.65(2H,t,J=5.3Hz).

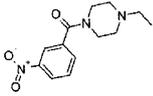
<2767> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 499(M+H)⁺.

<2768> 실시예 1-D-101

<2769> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-101)

<2770> 공정 A

<2771> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논

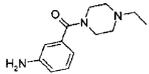


<2772>

<2773> 3-니트로-벤조산(334 mg), N-에틸다이소프로필아민(1 ml)의 DMF 용액(10 ml)에 HOBt(270 mg), WSCI(575 mg)를 가하고 실온에서 10 분간 교반하였다. 이것에 1-에틸-피페라진(305 μl)을 첨가하고, 실온에서 22 시간 동안 교반하였다. 포화식염수(30 ml)를 첨가하고, 아세트산에틸(30 ml×2)로 추출하고, 황산나트륨으로 유기층을 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 20/1)로 정제하여, 목적 화합물을 얻었다(365.3 mg, 69 %).

<2774> 공정 B

<2775> (3-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논

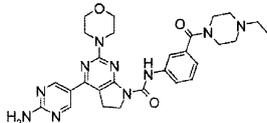


<2776>

<2777> 공정 A에서 얻어진 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논(365.3 mg)의 메탄올 용액(5 ml)에 팔라듐블랙을 첨가하고, 수소 가스 분위기하에 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 이를 셀라이트 여과한 후 감압하에 용매를 증류 제거하여 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다(241.8 mg, 51 %).

<2778> 공정 C

<2779> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-101)



<2780>

<2781> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (3-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(93.3 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-101)의 무색 고체를 얻었다(51.4 mg, 46 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 11.12(1H,s), 8.92(2H,s), 7.81(1H,s), 7.49-7.44(2H,m), 7.20-7.15(1H,m), 4.06(2H,t, J=7.9Hz), 3.83-3.71(8H,m), 3.62-2.98(10H,brm), 2.49-2.48(2H,brm), 1.23(3H,t, J=7.3Hz).

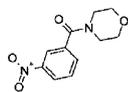
<2782> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 559 (M+H)⁺.

<2783> 실시예 1-D-102

<2784> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-102)

<2785> 공정 A

<2786> 모르폴린-4-일-(3-니트로-페닐)-메타논



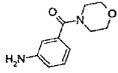
<2787>

<2788> 3-니트로-벤조산(334 mg)과 1-에틸-피페라진 대신에 모르폴린(209 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와

마찬가지의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(340 mg, 72 %).

<2789> 공정 B

<2790> (3-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논

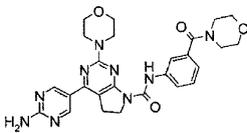


<2791>

<2792> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 모르폴린-4-일-(3-니트로-페닐)-메타논(340 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(206.5 mg, 69 %).

<2793> 공정 C

<2794> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-102)



<2795>

<2796> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (3-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(82.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-102)의 무색 고체를 얻었다(48.8 mg, 46 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.16(2H,s),7.93(1H,s),7.61-7.53(1H,m),7.47-7.36(2H,m),4.47(2H,t,J=7.9Hz),4.17-4.02(12H,m),4.02-3.95(2H,brm),3.81-3.74(2H,brm),3.32(2H,t,J=7.9Hz).

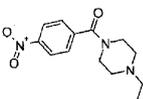
<2797> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 532 (M+H)⁺.

<2798> 실시예 1-D-103

<2799> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-103)

<2800> 공정 A

<2801> (4-에틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-페닐)-메타논

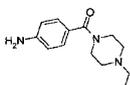


<2802>

<2803> 3-니트로-벤조산 대신에 4-니트로-벤조산(334 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와 마찬가지로 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(256.4 mg, 49 %).

<2804> 공정 B

<2805> (4-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논



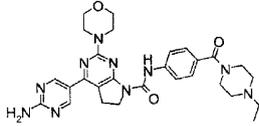
<2806>

<2807> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 (4-에틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-

페닐)-메타논(256.4 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(240.9 mg, 쿼트).

<2808> 공정 C

<2809> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-103)



<2810>

<2811> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(93.3 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-103)의 무색 고체를 얻었다(13.9 mg, 12 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 11.16(1H,s), 8.98(2H,s), 7.64(2H,d,J=8.6Hz), 7.51(2H,d,J=8.6 Hz), 4.08(2H,t,J=8.0Hz), 3.84-3.72(8H,brm), 3.57-3.46(4H,brm), 3.33-3.01(6H,m), 2.6 2-2.57(2H,brm), 1.24(3H,t,J=7.3Hz).

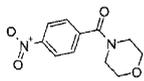
<2812> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 559 (M+H) $^+$.

<2813> 실시예 1-D-104

<2814> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-104)

<2815> 공정 A

<2816> 모르폴린-4-일-(4-니트로-페닐)-메타논

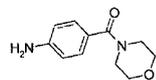


<2817>

<2818> 3-니트로-벤조산 대신에 4-니트로-벤조산(334 mg), 1-에틸-피페라진 대신에 모르폴린(209 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다(363.5 mg, 77 %).

<2819> 공정 B

<2820> (4-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논

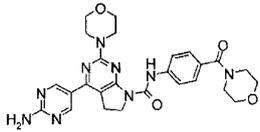


<2821>

<2822> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(363.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(241.8 mg, 77 %).

<2823> 공정 C

<2824> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-104)



<2825>

<2826>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(82.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-104)의 황색 고체를 얻었다(26.4 mg, 25 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.12(2H,s),7.65-7.53(4H,m),4.43(2H,t,J=7.2Hz),4.14-3.99(12 H,m),3.98-3.88(2H,m),3.81-3.69(2H,m),3.27(2H,t,J=7.2Hz).

<2827>

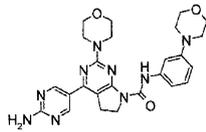
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 532 (M+H)⁺.

<2828>

실시예 1-D-105

<2829>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-105)



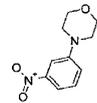
<2830>

<2831>

공정 A

<2832>

4-(3-니트로-페닐)-모르폴린



<2833>

<2834>

1-브로모-3-니트로-벤젠(303 mg), 아세트산팔라듐(9.0 mg), BINAP(37 mg), 탄산세슘(978 mg)의 톨루엔 용액(10 ml)에 모르폴린(209 μl)을 첨가하고, 초음파를 조사하면서 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 6 시간 동안 교반한 후, 물(20 ml)을 가하여 아세트산에틸(20 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 20/1)로 정제하여 목적물을 얻었다(236.7 mg, 57 %).

<2835>

공정 B

<2836>

3-모르폴린-4-일-페닐아민



<2837>

<2838>

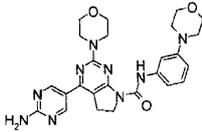
(4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 4-(3-니트로-페닐)-모르폴린(236.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(61.4 mg, 30 %).

<2839>

공정 C

<2840>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-105)



<2841>

<2842>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 3-모르폴린-4-일-페닐아민(61.4 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-페닐)-아미드]를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-105)의 무색 고체를 얻었다(37.4 mg, 37 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 11.13(1H,s), 9.19(2H,s), 8.37-8.29(2H,m), 7.37-7.31(1H,m), 7.17-7.09(1H,m), 4.29(2H,t, J=8.1Hz), 4.20-4.13(4H,brm), 3.93-3.89(8H,brm), 3.78-3.71(4H,m), 3.31(2H,t, J=8.1Hz).

<2843>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 504 (M+H)⁺.

<2844>

실시예 1-D-106

<2845>

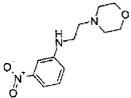
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-106)

<2846>

공정 A

<2847>

(2-모르폴린-4-일-에틸)-(3-니트로-페닐)-아민



<2848>

<2849>

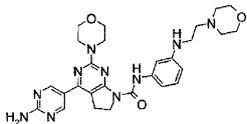
1-브로모-3-니트로-벤젠(303 mg)과 모르폴린 대신에 2-모르폴린-4-일-에틸아민(315 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(374.6 mg, 74 %).

<2850>

공정 B

<2851>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-106)



<2852>

<2853>

공정 A에서 얻어진 (2-모르폴린-4-일-에틸)-(3-니트로-페닐)-아민(374.6 mg)의 DMF 용액(5 ml)에 이탄산-di-tert-부틸(650 mg)과 DMAP(18.2 mg)를 첨가하고, 50 °C에서 20 시간 동안 교반하였다. 물(20 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(20 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매로 증류 제거하여 (2-모르폴린-4-일-에틸)-(3-니트로-페닐)-카르복산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다.

<2854>

이를 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄은 대신에 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 (3-아미노-페닐)-(2-모르폴린-4-일-에틸)-카르복산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다.

<2855>

이를 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 이용하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)을 이용하여 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드]를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-106)의 황색 고체를 얻었다(17 mg, 16 %).

%) .

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.31(2H,s),8.59(1H,s),7.79-7.70(1H,m),7.62-7.54(1H,m),7.42-7.36(1H,m),4.60(2H,t,J=7.7Hz),4.52-4.40(4H,m),4.33-4.20(8H,m),4.19-3.97(6H,m),3.60(2H,t,J=12.0Hz),3.48(2H,t,J=7.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 547 (M+H)⁺.

<2856>

<2857>

실시예 1-D-107

<2858>

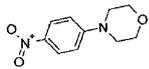
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-107)

<2859>

공정 A

<2860>

4-(4-니트로-페닐)-모르폴린



<2861>

<2862>

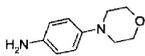
1-브로모-3-니트로-벤젠 대신에 1-요오드-4-니트로-벤젠(498 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로 수법으로 목적물을 얻었다(109.1 mg, 26 %).

<2863>

공정 B

<2864>

4-모르폴린-4-일-페닐아민



<2865>

<2866>

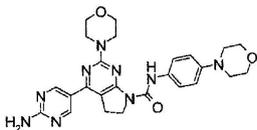
(4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄올 대신에 공정 A에서 얻어진 4-모르폴린-4-일-페닐아민(109.1 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로 수법으로 목적물을 얻었다(45.4 mg, 49 %).

<2867>

공정 C

<2868>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-107)



<2869>

<2870>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 4-모르폴린-4-일-페닐아민(45.4 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-107)의 황색 고체를 얻었다(20 mg, 20 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :9.20(2H,s),7.68(2H,d,J=9.1Hz),7.57(2H,d,J=9.1Hz),4.30(2H,t,J=8.4Hz),4.20-4.12(4H,brn),3.97-3.88(8H,brn),3.74-3.66(4H,brn),3.30(2H,t,J=8.4Hz).

<2871>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 504 (M+H)⁺.

<2872>

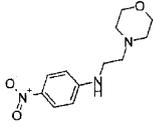
실시예 1-D-108

<2873>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-108)

<2874> 공정 A

<2875> (2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민

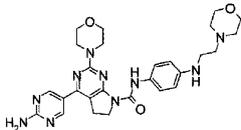


<2876>

<2877> 1-브로모-3-니트로-벤젠 대신에 1-요오드-4-니트로-벤젠(498 mg)과, 모르폴린 대신에 2-모르폴린-4-일-에틸아민(315 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(301.1 mg, 60 %).

<2878> 공정 B

<2879> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드(D-108)



<2880>

<2881> 공정 A에서 얻어진 (2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민(301.1 mg)의 DMF 용액(5 ml)에 이탄산디-tert-부틸(544 mg)과 DMAP(18.2 mg)를 첨가하고, 50 °C에서 20 시간 동안 교반하였다. 물(20 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(20 ml \times 2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매로 증류 제거하여 (2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-카르복산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다.

<2882> 이를 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄 대신에 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 (4-아미노-페닐)-(2-모르폴린-4-일-에틸)-카르복산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다.

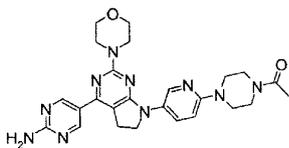
<2883> 이를 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 이용하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)을 이용하고 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(2-모르폴린-4-일-에틸아미노)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-108)의 황색 고체를 얻었다(9.3 mg, 9 %).

$^1\text{H-NMR(TFA-d}_1\text{)}$ δ : 8.94(2H,s), 7.50(2H,d,J=8.6Hz), 7.41(2H,d,J=8.6Hz), 4.25(2H,t,J=7.7Hz), 4.15-3.95(4H,m), 3.94-3.79(8H,m), 3.76-3.55(6H,m), 3.22(2H,t,J=10.8Hz), 3.09(2H,t,J=7.7Hz).

<2884> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 547 (M+H) $^+$.

<2885> 실시예 1-D-109

<2886> 1-(4-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에타논(D-109)



<2887>

<2888> 실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.307 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N-아세틸피페라진(59 mg, 0.461 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48과 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하여 1-{4-[5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피

롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일]-피페라진-1-일}-에타논의 조 생성물을 황색 고체(120 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-109)의 황색 분말(46 mg, 57 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.80(2H,s),8.54(1H,d,J=2.9Hz),8.10(1H,dd,J=2.7,9.3Hz),7.05(2H,s),6.94 (1H,d,J=9.2Hz),4.05(2H,t,J=8.3Hz),3.68(8H,s),3.49(8H,m),3.27(2H,m),2.05(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

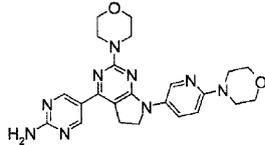
<2889>

<2890>

실시예 1-D-110

<2891>

5-[2-모르폴린-4-일-7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-110)



<2892>

<2893>

실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.307 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 모르폴린(40.2 mg, 0.462 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 아미노화를 행하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-{5-[2-모르폴린-4-일-7-(6-모르폴린-4-일-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-아민의 조 생성물을 황색 고체(160 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-110)의 황색 분말(56 mg, 53 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),8.52(1H,d,J=2.6Hz),8.09(1H,dd,J=2.8,9.2Hz),6.72(1H,d,J=9.3Hz),5.22(2H,s),4.07(2H,t,J=8.2Hz),3.83(12H,s),3.48(4H,m),3.29(2H,t),J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 462(M+H)⁺.

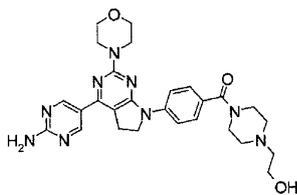
<2894>

<2895>

실시예 1-D-111

<2896>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-111)



<2897>

<2898>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(70.0 mg, 0.106 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-피페라진에탄올(26.0 μl, 0.212 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 황색 고체(68.1 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-111)의 황색 분말(24.7 mg, 44 %)을 얻었다.

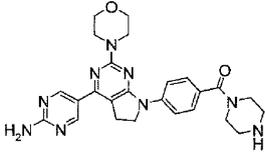
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.84(2H,d,J=8.9Hz),7.47(2H,d,J=8.9Hz),5.25(2H,s),4.12(2H,t,J=8.3Hz),3.88-3.77(12H,m),3.66(2H,t,J=5.3Hz),3.31(2H,t,J=8.3Hz),2.59(2H,t,J=5.3Hz),2.60-2.50(4H,brm),1.63(1H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 532(M+H)⁺.

<2899>

<2900> 실시예 1-D-112

<2901> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-피페라진-1-일-메타논(D-112)



<2902>

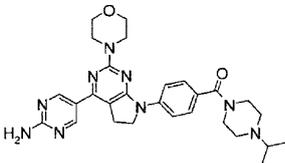
<2903> 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(70.4 mg, 0.107 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-Boc-피페라진(31.7 mg, 0.170 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-{4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 고체(74.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-112)의 무색 분말(41.4 mg, 80 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.89(2H,s),7.84(2H,d,J=8.4Hz),7.47(2H,d,J=8.4Hz),5.22(2H,s),4.12(1H,t,J=8.2Hz),3.89-3.52(12H, m),3.31(2H,t,J=8.2Hz),2.94-2.87(4H,brn),1.58(1H,brs).

<2904> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 488(M+H)⁺.

<2905> 실시예 1-D-113

<2906> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-메타논(D-113)



<2907>

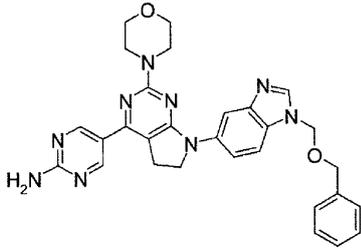
<2908> 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산, 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-이소프로필피페라진(30.4 μl , 0.212 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-이소프로필-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(64.4 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-113)의 무색 분말(38.7 mg, 69 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.89(2H,s),7.83(2H,d,J=8.7Hz),7.48(2H,d,J=8.7Hz),5.25(2H,s),4.12(2H,t,J=8.1Hz),3.89-3.65(12H,m),3.31(2H,t,J=8.1 Hz),2.91-2.49(5H,m),1.09(6H,d,J=6.6Hz).

<2909> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<2910> 실시예 1-D-114

<2911> 5-[7-(1-벤질옥시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-114)



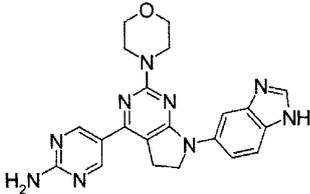
<2912>

<2913>

실시예 1-D-115

<2914>

5-[7-(1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-115)



<2915>

<2916>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (142 mg)과 (3-브로모-4-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메탄올 대신에 1-벤질옥시메틸-5-브로모-1H-벤조이미다졸(5-브로모벤조이미다졸, 60 % 유성 수소화나트륨, 벤질옥시메틸클로라이드로부터 제조함. 100 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-25와 마찬가지로 {5-[7-(1-벤질옥시메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행한 후, 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/2M-암모니아 메탄올=100/1 내지 20/1)로 정제하여 목적물 (D-114)의 유백색 분말(5 mg, 4 %)과 목적물 (D-115)의 유백색 분말(22 g, 17 %)을 얻었다.

<2917>

D-114:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.91(2H,s), 8.44(1H,d,J=2.0Hz), 7.89(1H,s), 7.81(1H,d,J=8.7 Hz), 7.53(1H,dd,J=8.7,2.0Hz), 7.40-7.26(5H,m), 5.57(2H,s), 5.23(2.0H,s), 4.44(2H,s), 4.21(2H,t,J=8.2Hz), 3.82-3.72(8H,m), 3.33(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 536(M+H)⁺.

D-115:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 12.40(1H,s), 8.82(2H,s), 8.17(1H,brs), 8.12(1H,brs), 7.95 (1H,brs), 7.62-7.59(1H,m), 7.07(2H,s), 4.15(2H,t,J=8.0Hz), 3.70(8H,brs), 3.30(2H,brs).

<2918>

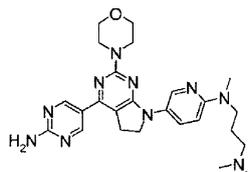
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 416(M+H)⁺.

<2919>

실시예 1-D-116

<2920>

N-{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(D-116)



<2921>

<2922>

실시예 1-D-48의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(6-클로로-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(200 mg, 0.307 mmol), N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 대신에 N,N,N'-트리메틸-1,3-프로판디아민(67 μl , 0.46 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-48의 공정 B와

마찬가지의 수법으로 아미노화를 행하여 N-[5-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민의 조 생성물을 담황색 고체(162 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-116)의 무색 분말(67 mg, 57 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃) δ (ppm):8.87(2H,s),8.35(1H,d,J=2.6Hz),8.04(1H,dd,J=2.6,9.1Hz),6.

59(1H,d,J=9.1Hz),5.25(2H,s),4.04(2H,t,J=8.0Hz),3.79(10H,s),3.57(2H,t,J=7.2Hz),3.

26(2H,t,J=8.3Hz),3.05(3H,s),2.38(2H,t,J=6.8Hz),2.28(s,6H).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 491(M+H)⁺.

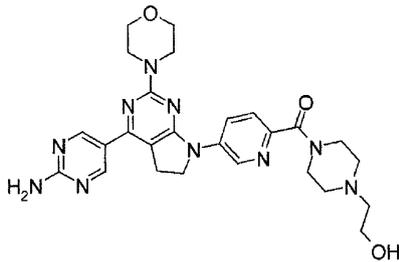
<2923>

실시예 1-D-117

<2924>

<2925>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-117)



<2926>

<2927>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 실시예 1-D-79의 공정 A와 마찬가지로 얻어진 (5-브로모-피리딘-2-일)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(70 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-117)의 황색 분말(23 mg, 23 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.05(1H,d,J=2.3Hz),8.83(2H,s),8.37(1H,dd,J=8.6,2.3Hz

),7.65(1H,d,J=8.6Hz),7.13(2H,s),4.44(1H,t,J=5.1Hz),4.16(2H,t,J=7.9Hz),3.74-3.70(

8H,brn),3.65-3.62(2H,m),3.29(2H,brs),2.42(2H,t,J=6.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 533(M+H)⁺.

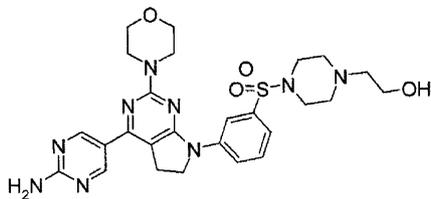
<2928>

실시예 1-D-118

<2929>

<2930>

2-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-118)



<2931>

<2932>

실시예 1-D-98의 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술포나미드 대신에 3-브로모-벤젠술포닐-4-(2-히드록시-에틸)피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 방법으로 2-(4-{3-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-에탄올의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-118)의 황색 분말 (14 mg, 13 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.94(1H,s),8.83(2H,s),7.73-7.67(2H,m),7.34(1H,d,J=6.8Hz),7.12(2H,s),4.35(1H,t,J=5.4 Hz),4.15(2H,t,J=7.7Hz),3.76-3.69(8H,m),3.41-3.39(4H,m),3.29(2H,brs),2.88(4H,brs),2.34(2H,t,J=6.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 568(M+H)⁺.

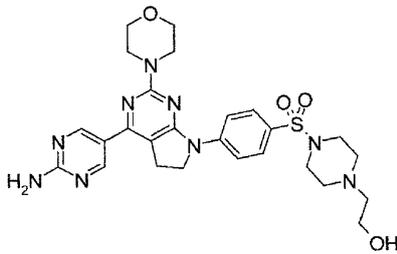
<2933>

<2934>

실시예 1-D-119

<2935>

2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-119)



<2936>

<2937>

실시예 1-D-98의 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술포아미드 대신에 4-브로모-벤젠술포닐-4-(2-히드록시에틸)피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-98과 마찬가지로 방법으로 2-{4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤젠술포닐}-피페라진-1-일}-에탄올의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-119)의 황색 분말 (28 mg, 27 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.83(2H,s),8.12(2H,d,J=8.7Hz),7.73(2H,d,J=8.7Hz),7.13(1H,s),4.36(1H,t,J=5.4Hz),4.15(2H,t,J=8.0Hz),3.73-3.71(8H,m),3.41(4H,q,J=5.3Hz),3.28(2H,brs),2.86(4H,brs),2.35(2H,t,J=5.9Hz)

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 568(M+H)⁺.

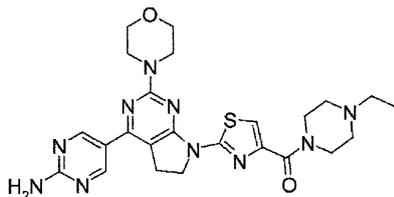
<2938>

<2939>

실시예 1-D-120

<2940>

{2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄올(D-120)



<2941>

<2942>

(공정 A)

<2943>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 2-브로모-티아졸-4-카르복실산에틸에스테르(96 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로 방법으로 2-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-카르복실산에틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 THF 중, 5M-NaOH 수용액을 작용시켜 2-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-카르복실산의 유백색 분말(154 mg, 63 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.03(2H,s),7.77(1H,s),7.21(2H,d,J=8.2Hz),6.89(2H,d,J=8.2Hz),4.34(2H,t,J=8.2Hz),3.83-3.81(8H,m),3.42(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 667(M+H)⁺.

<2944>

<2945>

(공정 B)

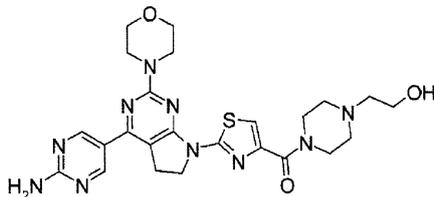
<2946> 2-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-카르복실산(77 mg)에 N-에틸피페라진(36 μ l), WSCI(68 mg), HOBt(48 mg) 및 트리에틸아민(48 μ l)을 DMF(3 ml) 중에서 작용시킴으로써, [2-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-120)의 유백색 분말을 얻었다(38 mg, 63 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.86(2H,s),7.62(1H,s),7.19(2H,s),4.30(2H,t,J=7.8Hz),3.82-3.71(8H,m),3.61(4H,brs),3.38(2H,brs),2.41(4H,brs),2.35(2H,q,J=14.5Hz),1.01(3H,t,J=7.1Hz).

<2947> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 523(M+H) $^+$.

<2948> 실시예 1-D-121

<2949> {2-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-티아졸-4-일}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-121)



<2950>

<2951> 실시예 1-D-120의 공정 B의 N-에틸피페라진 대신에 N-2-히드록시에틸피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-120의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 [2-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-일]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-121)의 유백색 분말(20 mg, 29 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.86(2H,s),7.62(1H,s),7.19(2H,s),4.45(1H,t,J=5.8Hz),4.30(2H,t,J=7.6Hz),3.86-3.68(8H,m),3.61(4H,brs),3.51(2H,dd,J=11.9,5.8Hz),3.39(2H,t,J=7.6Hz),2.48(4H,brs),2.43(2H,m).

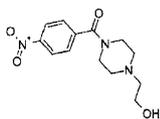
<2952> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 539(M+H) $^+$.

<2953> 실시예 1-D-122

<2954> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐}-아미드(D-122)

<2955> 공정 A

<2956> [4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일)-(4-니트로-페닐)-메타논

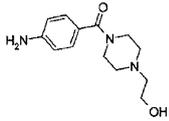


<2957>

<2958> 3-니트로-벤조산 대신에 4-니트로-벤조산(320 mg)과, 1-에틸-피페라진 대신에 2-피페라진-1-일-에탄올(282 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다.

<2959> 공정 B

<2960> (4-아미노-페닐)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논

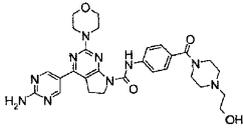


<2961>

<2962> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 [4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-[4-니트로-페닐]-메타논을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(275 mg, 59 %).

<2963> 공정 C

<2964> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐]-아미드(D-122)



<2965>

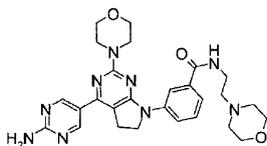
<2966> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(99.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-122)의 황색 고체를 얻었다(8.8 mg, 8 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{TFA-d}_1) \delta$:9.21(2H,s),7.68(2H,d,J=8.1Hz),7.62(2H,d,J=8.1Hz),4.53(2H,t,J=6.6Hz),4.36-3.83(16H,brm),3.69-3.59(2H,brm),3.52-3.30(4H,brm).

<2967> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575 (M+H)⁺.

<2968> 실시예 1-D-123

<2969> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-123)



<2970>

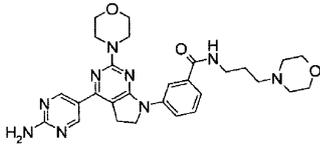
<2971> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 실시예 1-D-53의 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(69.6 mg, 0.105 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-(2-아미노에틸)모르폴린(27.5 mg, 0.211 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 3-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(81.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-123)의 황색 분말(34.2 mg, 60 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.90(2H,s),8.18(1H,s),7.37-7.18(4H,m),5.22(2H,s),4.21-4.10(2H,m),3.92-3.54(14H, m),3.36-3.27(2H,m),2.67-2.49(6H,m).

<2972> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 532(M+H)⁺.

<2973> 실시예 1-D-124

<2974> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤즈아미드(D-124)



<2975>

<2976> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 실시예 1-D-53의 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(69.6 mg, 0.105 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-(3-아미노프로필)모르폴린(31.0 μ l, 0.212 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 3-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(66.5 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-124)의 무색 분말(23.0 mg, 40 %)을 얻었다.

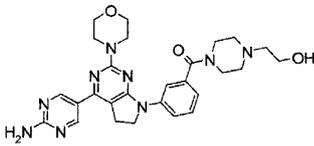
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.90(2H,s),8.26(1H,brs),8.11(1H,d,J=7.9Hz),7.94(1H,m),7.45(1H,dd,J=7.9,6.4Hz),7.40(1H,d,J=6.4Hz),5.23(2H,s),4.17(2H,t,J=8.2Hz),3.90-3.77(8H,m),3.72-3.64(4H,m),3.63-3.54(2H,m),3.31(2H,t,J=8.2Hz),2.61-2.45(6H,m),1.87-1.73(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 546(M+H) $^+$.

<2977>

<2978> 실시예 1-D-125

<2979> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-125)



<2980>

<2981> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산 대신에 실시예 1-D-53의 공정 A에서 얻어진 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(68.1 mg, 0.103 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-피페라진에탄올(26.0 μ l, 0.211 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {3-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 황색 고체(74.4 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-125)의 황색 분말(31.7 mg, 58 %)을 얻었다.

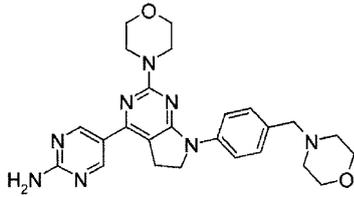
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.89(2H,s),8.00(1H,d,J=8.9Hz),7.76(1H,s),7.42(1H,dd,J=8.9,7.4Hz),7.05(1H,d,J=7.4Hz),5.24(2H,s),4.12(2H,t,J=7.8 Hz),3.87-3.77(8H,m),3.73-3.45(6H,m),3.30(2H,t,J=7.8Hz),2.73-2.44(6H,m),1.60(1H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 532(M+H) $^+$.

<2982>

<2983> 실시예 1-D-126

<2984> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-126)



<2985>

<2986>

4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤즈알데히드(70 mg)와 1-메틸피페라진 대신에 모르폴린(14 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-26의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-{5-[2-모르폴린-4-일-7-(4-모르폴린-4-일메틸-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-126)의 담갈색 분말(26 mg, 50 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.82(2H,s),7.95(2H,d,J=8.6Hz),7.51(2H,d,J=8.6Hz),7.09(2H,s),4.27(2H,s),4.11(2H,s),3.68-3.55 (14H, m),3.35(2H,s),3.19(2H,s).

<2987>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 475(M+H) $^+$.

<2988>

실시예 1-D-127

<2989>

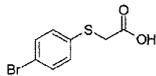
2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐술폰닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-127)

<2990>

공정 A

<2991>

(4-브로모-페닐술폰닐)-아세트산



<2992>

<2993>

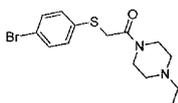
4-브로모-페닐아민(172 mg)을 1M-HCl 수용액(2 ml)에 용해시키고, 아질산나트륨(82.8 mg)을 0 $^{\circ}$ C에서 첨가하였다. 0 $^{\circ}$ C에서 30 분간 교반한 후, 머캡토-아세트산메틸에스테르(127 mg)의 메탄올 용액을 첨가하고, 추가로 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 5로 조정하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 추가로 60 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 교반하였다. 이를 아세트산에틸(10 ml \times 2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=20/1)로 정제하고, (4-브로모-페닐술폰닐)-아세트산메틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다. 또한 이를 메탄올 10 ml, 5M-NaOH 수용액 중 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 아세트산에틸(30 ml)로 수조를 세정한 후, 1M-HCl 수용액을 첨가하여 pH 3으로 하였다. 이를 아세트산에틸(30 ml \times 2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하여 목적물을 조 생성물로서 얻었다(151 mg, 62 %).

<2994>

공정 B

<2995>

2-(4-브로모-페닐술폰닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논



<2996>

<2997>

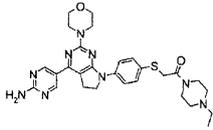
3-니트로-벤조산 대신에 공정 A에서 얻어진 (4-브로모-페닐술폰닐)-아세트산(60 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(49 mg, 60 %).

<2998>

공정 C

<2999>

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐술폰닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-127)



<3000>

<3001>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (64.7 mg)과 4-클로로-피콜린산 t-부틸아미드 대신에 공정 B에서 얻어진 2-(4-브로모-페닐술포닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(49.4 mg)을 이용하여 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-카르보닐]-페닐}-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물 (D-127)의 착색 고체를 얻었다(17.5 mg, 29 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :8.81(2H,s),7.80(2H,d,J=8.7Hz),7.44(2H,d,J=8.7Hz),7.08(2H,brs),4.07(2H,t,J=7.4Hz),3.89(2H,s),3.75-3.65(8H,brm),3.51-3.38(4H,m),2.38-2.24(8H,m),0.99(3H,t,J=7.1Hz).

<3002>

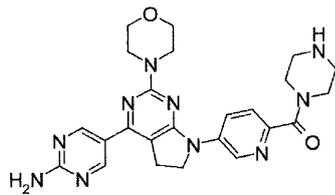
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 562 (M+H)⁺.

<3003>

실시예 1-D-128

<3004>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메타논(D-128)



<3005>

<3006>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-08의 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 4-(5-브로모-피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(실시예 1-D-79의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 제조, 76 mg)로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 4-[5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-카르보닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-128)의 황색 고체(47 mg, 39 %)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.04(1H,d,J=2.2Hz),8.83(2H,s),8.36(1H,dd,J=8.4,2.2Hz),7.64(1H,d,J=8.4Hz),7.13(2H,s),5.76(1H,d,J=1.2Hz),4.15(2H,t,J=7.8Hz),3.59-3.48(4H,m),3.34(2H,t,J=7.8Hz),2.79-2.71(4H,m).

<3007>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489(M+H)⁺.

<3008>

실시예 1-D-129

<3009>

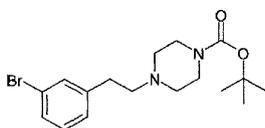
5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-129)

<3010>

공정 A

<3011>

3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸)-1-브로모-벤젠



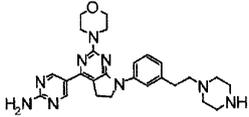
<3012>

<3013> 3-(2-브로모-에틸)-1-브로모-벤젠(0.15 ml, 1 mmol), 1-tert-부톡시카르보닐-피페라진(186 mg), 탄산칼륨(280 mg)에 아세트니트릴(4 ml)을 첨가하고, 4일간 교반하였다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하고, 염화암모늄수로 세정 후 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸)-1-브로모-벤젠을 무색 오일(340 mg, 92 %)로서 얻었다.

<3014> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 371(M+H)⁺.

<3015> 공정 B

<3016> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-129)



<3017>

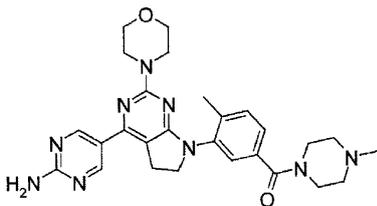
<3018> 실시예 1-D-08과 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(380 mg), 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 상기 공정 A에서 얻어진 3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸)-1-브로모-벤젠(320 mg)을 이용하여 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(45 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-(2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민을 담황색 분말로 얻었다(2 mg).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ : 8.82(2H,s), 8.54(1H,m), 7.86(1H,s), 7.54(1H,m), 7.29(1H,t, J=7.8Hz), 7.08(2H,s), 6.92(1H,m), 4.08(2H,t, J=7.6Hz), 3.72(8H,m), 3.39-2.50(14H,m).

<3019> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 488(M+H)⁺.

<3020> 실시예 1-D-130

<3021> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-130)



<3022>

<3023> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 4-클로로코콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-4-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(160 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 [[3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-130)의 담황색 유상 물질(84 mg, 44 %)을 얻었다.

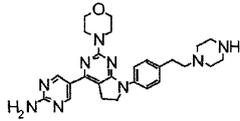
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.32-7.24(3H,m), 5.49(2H,s), 3.98(2H,t, J=8.2Hz), 3.68(16H,s), 3.31(2H,t, J=8.1Hz), 2.32(3H,s), 2.29(3H,s).

<3024> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H)⁺.

<3025> 실시예 1-D-131

<3026> 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리

미딘-2-일아민(D-131)



<3027>

<3028>

실시예 1-D-129와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(590 mg), 3-(2-브로모-에틸)-1-브로모-벤젠 대신에 4-(2-브로모-에틸)-1-브로모-벤젠을 이용하여 실시예 1-D-129 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 얻어진 4-(2-(4-tert-부톡시카르보닐-피페라진-1-일)-에틸)-1-브로모-벤젠(580 mg)을 이용하여 5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일)-에틸]-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일)-에틸]-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(99 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일)-에틸]-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(28 mg, 49%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) \delta$: 8.80(2H,s), 7.73(2H,d,J=8.9Hz), 7.23(2H,d,J=8.9Hz), 7.07(2H,s), 4.06(2H,t,J=8.6Hz), 3.69(8H,m), 3.30(2H,m), 2.69-2.34(12H,m).

<3029>

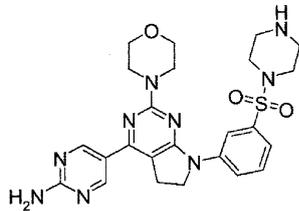
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 488(M+H)⁺.

<3030>

실시예 1-D-132

<3031>

5-(2-모르폴린-4-일-7-[3-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-132)



<3032>

<3033>

실시예 1-D-96의 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-(3-브로모-벤젠술포닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(3-브로모벤젠술포닐클로라이드와 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르로부터 제조함. 83 mg)를 이용하고, 4-[3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤젠술포닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-132)의 황색 분말(32 mg, 33%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.95(1H,brs), 8.83(2H,s), 7.83-7.81(1H,m), 7.68-7.66(1H,m), 7.34(1H,d,J=6.4Hz), 7.13(2H,s), 5.76(1H,s), 4.15(2H,t,J=7.7Hz), 3.76-3.69(8H,m), 3.37(1H,brs), 2.87-2.75(8H,m).

<3034>

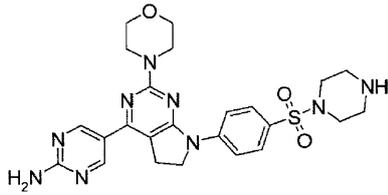
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 524(M+H)⁺.

<3035>

실시예 1-D-133

<3036>

5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-133)



<3037>

<3038>

실시예 1-D-132의 4-(3-브로모-벤젠술폰닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르 대신에 4-(4-브로모-벤젠술폰닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(4-브로모벤젠술폰닐클로라이드와 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르로부터 제조함. 83 mg)를 이용하여 4-[4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤젠술폰닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-133)의 황색 분말(50 mg, 46 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.83(2H,s),8.12(2H,d,J=9.1Hz),7.72(2H,d,J=8.7Hz),7.13(2H,s),5.76(1H,d,J=13Hz),4.14(2H,t,J=7.6Hz),3.75-3.69(8H,m),3.36(2H,brs),2.77-2.70(8H,m).

<3039>

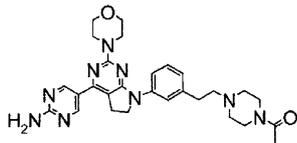
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H)⁺.

<3040>

실시예 1-D-134

<3041>

1-[4-(2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-134)



<3042>

<3043>

실시예 1-D-129의 공정 B에서 얻어진 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(195 mg)을 1 N-염산의 아세트산 용액 중 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응액을 탄산수소나트륨수에 넣고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(160 mg, 94 %). ESI(LC-MS 포지티브 모드) m/z 728(M+H)⁺.

<3044>

이 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(80 mg)을 디클로로메탄(2 ml)에 용해시키고, 염화아세트(0.015 ml), 트리에틸아민(0.03 ml)을 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 세정하여 유기층을 황산나트륨으로 건조 후, 감압 증류 제거함으로써 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-(4-아세틸-피페라진)-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 오일로서 얻었다(85 mg, 100 %). 이 5-{2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-(4-아세틸-피페라진)-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(85 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 1-[4-(2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에타논을 무색 분말로서 얻었다(48 mg, 83 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ (ppm):8.80(2H,s),7.80(1H,m),7.54(1H,m),7.27(1H,m),7.07(2H,br.s),6.89(1H,m),4.05(2H,m),3.68(8H,m),3.41-3.30(6H,m),2.73-2.36(8H,m),1.98(3H,s).

<3045>

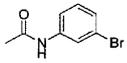
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3046> 실시예 1-D-135

<3047> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-135)

<3048> 공정 A

<3049> N-(3-브로모-페닐)-아세트아미드

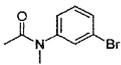


<3050>

<3051> 3-브로모아닐린(1 g)의 디클로로메탄 용액(15 ml)에 무수 아세트산(659 μl)을 첨가하고, 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 이를 물(20 ml)로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=200/1)로 정제하여 목적 화합물을 얻었다(1.19 g, 96 %).

<3052> 공정 B

<3053> N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드

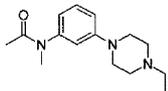


<3054>

<3055> 공정 A에서 얻어진 N-(3-브로모-페닐)-아세트아미드(1.19 g)의 DMF 용액(15 ml)에 60 % 유성 수소화나트륨(279 mg)을 첨가하고, 실온에서 10 분간 교반하였다. 이것에 요오드화메틸(434 μl)을 첨가하고, 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 이것에 물(30 ml)을 가하여 아세트산에틸(30 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=200/1)로 정제하여 목적물을 얻었다(1.20 g, 94 %).

<3056> 공정 C

<3057> N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드

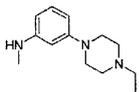


<3058>

<3059> 공정 B에서 얻어진 N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드(114 mg), 아세트산팔라듐(1.1 mg), S-Phos(4.1 mg), 인산칼륨(212.3 mg)의 DMF 용액(2.5 ml)에 1-에틸피페라진(76.2 μl)을 첨가하고, 초음파를 조사하면서 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 5 시간 동안 교반한 후, 물(10 ml)을 가하여 아세트산에틸(10 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1 내지 10/1)로 정제하여 목적물을 얻었다(104.9 mg, 80 %).

<3060> 공정 D

<3061> [3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아민



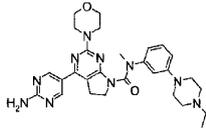
<3062>

<3063> 공정 C에서 얻어진 N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드(104.9 mg)에 물(2 ml), 농황산(0.4 ml)을 첨가하고, 80 °C에서 8 시간 동안 교반하였다. 이것에 5M-NaOH 수용액을 첨가하여 pH 9로 한 후, 아세트산에틸(10 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1 내지 10/1)로 정제하여 목적 화합물을 얻었다(76.1 mg, 86 %).

<3064> 공정 E

<3065> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피

페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-135)



<3066>

<3067>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 D에서 얻어진 [3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아민(52.6 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 이 화합물(125 mg)을 이용하여 탈 보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-135)의 황색 고체를 얻었다(54 mg, 53 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :8.80(2H,s),7.18(1H,t,J=8.0Hz),6.80-6.68(3H,m),5.22(2H,brs),3.84(2H,t,J=8.2Hz),3.80-3.71(8H,brm),3.42(3H,s),3.19-3.13(4H,brm),3.06(2H,t,J=8.2 Hz),2.60-2.54(4H,brm),2.46(2H,q,J=7.3Hz),1.12(3H,t,J=7.3Hz).

<3068>

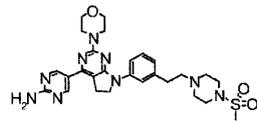
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 545 (M+H)⁺.

<3069>

실시예 1-D-136

<3070>

5-(7-{3-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-136)



<3071>

<3072>

실시예 1-D-134와 마찬가지로의 수법으로, 실시예 1-D-134에서 얻어진 5-(2-모르폴린-4-일-7-[3-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(80 mg), 염화아세트 대신에 메탄술폰닐클로라이드(0.017 ml)를 이용하여 5-(7-{3-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 담황색 고체로서 얻었다(82 mg, 93 %). 이 5-(7-{3-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(82 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-(7-{3-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로써 얻었다(28 mg, 49 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ (ppm):8.80(2H,s),7.79(1H,s),7.58(1H,m),7.27(1H,m),7.07(2H, br.s),6.90(1H,m),4.07(2H,m),3.69(8H,m),3.32-3.10(6H,m),2.86(3H,s)2.76-2.48(8H, m).

<3073>

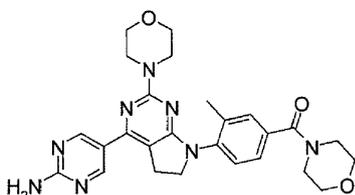
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 566(M+H)⁺.

<3074>

실시예 1-D-137

<3075>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-137)



<3076>

<3077> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(159 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-137)의 갈색 분말(58 mg, 62 %)을 얻었다.

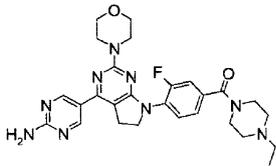
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.37(1H,s),7.27(2H,d,J=0.5Hz),5.40(2H,s),3.99(

2H,t,J=8.2Hz),3.69(16H,s),3.32(2H,t,J=8.2Hz),2.29(3H,s).

<3078> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺

<3079> 실시예 1-D-138

<3080> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-138)



<3081>

<3082> 실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(65.6 mg, 0.0968 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 N-에틸피페라진(24.6 μl, 0.194 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(64.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-138)의 황색 분말(39.2 mg, 76 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.94(2H,s),7.87(1H,t,J=8.4 Hz),7.32-7.24(2H,m),6.67(2H,

brs),4.19(2H,t,J=8.1Hz),3.76-3.73(8H,m),3.32(2H,q,J=7.4Hz),3.12(2H,t,J=8.1Hz),2.

21-2.17(8H,m),1.41(3H,t,J=7.4Hz).

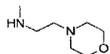
<3083> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 534(M+H)⁺.

<3084> 실시예 1-D-139

<3085> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-139)

<3086> 공정 A

<3087> 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민



<3088>

<3089> 빙냉한 N-(2-아미노에틸)모르폴린(690 mg, 5.30 mmol)의 디클로로메탄 용액(25 ml)에 이탄산디tert-부틸(1.27 g, 5.83 mmol)을 가하여 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸(20 ml)로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액(20 ml)과 포화식염수로 순차 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 황산나트륨을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 (2-모르폴린-4-일-에틸)-카르바미드 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 액체로서 얻었다(1.22 g).

<3090> 이를 DMF(20 ml)에 용해시키고, 빙냉하에 60 % 유성 수소화나트륨(640 mg)을 첨가하고, 실온에서 20 분간 교반하였다. 반응액을 빙냉하고, 요오드화메틸(396 μl, 6.36 mmol)을 가하여 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸(50 ml)로 희석하고, 포화 염화암모늄 수용액(30 ml), 포화식염수(30 ml×5)로 순차 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 황산나트륨을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 메틸-(2-모르폴린-4-일

-에틸)-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 액체로서 얻었다(1.50 g).

<3091>

이를 TFA(20 ml)에 용해시키고, 실온에서 50 분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 SCX 수지에 흡착시킨 후에 메탄올(50 ml)로 세정한 후, 2 mol/l 암모니아메탄올 용액으로 용출시켰다. 용출액을 감압 농축하고, 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민을 황색 액체로서 얻었다(608 mg, 80 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):3.80-3.57(4H,m),3.71(2H,t,J=4.5Hz),2.74-2.27(10H,m).

<3092>

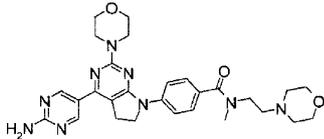
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 145(M+H)⁺.

<3093>

공정 B

<3094>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-139)



<3095>

<3096>

3-(아미노메틸)피리딘 대신에 공정 A에서 얻어진 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(29.8 mg, 0.206 mmol)과 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(68.1 mg, 0.103 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(70.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-139)의 황색 분말(42.0 mg, 75 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.92(2H,s),7.85(2H,d,J=8.7Hz),7.57(2H,d,J=8.7Hz),5.98(2H,s),4.14(2H,t,J=8.1Hz),4.04-3.75(14H,m),3.41-3.30(2H,m),3.31(2H,t,J=8.1Hz),3.09(3H,s),1.78-1.74(4H,brm).

<3097>

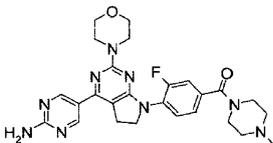
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

<3098>

실시예 1-D-140

<3099>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올(D-140)



<3100>

<3101>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(65.6 mg, 0.0968 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 N-메틸피페라진(20.9 μl, 0.194 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-4-일]-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올의 조 생성물을 황색 고체(85.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-140)의 황색 분말(25.0 mg, 50 %)을 얻었다.

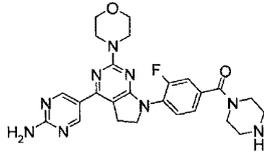
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.80(1H,t,J=7.7Hz),7.28-7.20(2H,m),5.27(2H,s),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.82-3.79(8H,m),3.31(2H,t,J=8.1Hz),2.52-2.39(4H,m),2.34(3H,s),1.72-1.66(4H,m).

<3102>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 520(M+H)⁺.

<3103> 실시예 1-D-141

<3104> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-
-피페라진-1-일-메타논(D-141)



<3105>

<3106> 실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(65.6 mg, 0.0968 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 1-Boc-피페라진(36.1 mg, 0.194 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-{4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-벤조일}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 고체(89.9 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-141)의 황색 분말(29.6 mg, 60 %)을 얻었다.

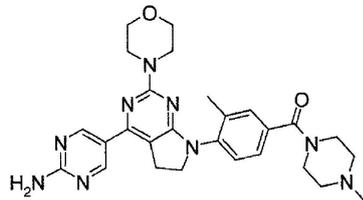
¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.80(1H,t,J=8.1Hz),7.27-7.20(2H,m),5.27(2H,s),
,4.14(2H,t,J=8.2Hz),3.92-3.50(12H,m),3.31(2H,t,J=8.2 Hz),3.01-2.86(4H,m),1.76(1
H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 506(M+H)⁺.

<3107>

<3108> 실시예 1-D-142

<3109> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-
(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-142)



<3110>

<3111> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(167 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-142)의 담황색 분말(25 mg, 26 %)을 얻었다.

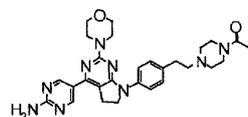
¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.36(1H,s),7.27(2H,s),5.37(2H,s),3.99(2H,t,J=8
.2Hz),3.69(16H,brs),3.32(2H, t,J=8.2Hz),2.35(3H,s),2.29(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H)⁺.

<3112>

<3113> 실시예 1-D-143

<3114> 1-[4-(2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-
에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-143)



<3115>

<3116>

실시에 1-D-134와 마찬가지로의 수법으로, 실시에 1-D-131에서 얻어진 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-(4-tert-부톡시카르보닐)-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(627 mg)을 이용하여 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(480 mg, 87 %). 이 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(80 mg)을 이용하고, 실시에 1-D-134와 마찬가지로의 수법으로 아세틸화를 행하여 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-(4-아세틸-피페라진)-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(88 mg)을 얻었다. 이 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-(4-아세틸-피페라진)-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(84 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 1-[4-(2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-에틸)-피페라진-1-일]-에탄올을 무색 분말로써 얻었다(39 mg, 68 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.80(2H,s), 7.74(2H,d,J=8.4Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.06(2H,s), 4.06(2H,t,J=8.9Hz), 3.69(8H,m), 3.43-3.25(6H,m), 2.75-2.36(8H,m), 1.98(3H, m).

<3117>

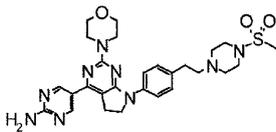
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3118>

실시에 1-D-144

<3119>

5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-144)



<3120>

<3121>

실시에 1-D-143과 마찬가지로의 수법으로, 실시에 1-D-143에서 얻어진 5-{2-모르폴린-4-일-7-[4-(2-피페라진-1-일-에틸)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(80 mg), 염화아세틸 대신에 메탄술폰닐클로라이드(0.012 ml)를 이용하여 5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(88 mg, 100 %). 이 5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(88 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-(7-{4-[2-(4-메탄술폰닐-피페라진-1-일)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로써 얻었다(26 mg, 43 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.79(2H,s), 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.24(2H,d,J=8.4Hz), 7.05(2H,s), 4.05(2H,t,J=7.8Hz), 3.68(8H,m), 3.31-3.07(6H,m), 2.86(3H,m), 2.74-2.48(8H, m).

<3122>

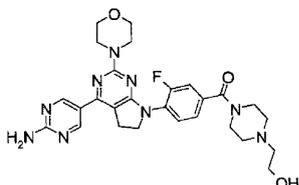
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 566(M+H)⁺.

<3123>

실시에 1-D-145

<3124>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메탄올(D-145)



<3125>

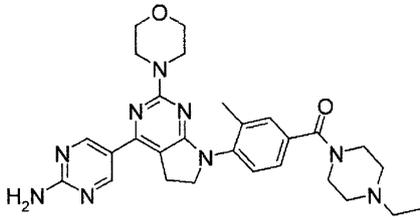
<3126> 실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(70.4 mg, 0.104 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 1-피페라진에탄올(25.5 μ l, 0.208 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 황색 고체(83.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-145)의 황색 분말(24.5 mg, 43 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.89(2H,s),7.81(1H,t,J=7.9Hz),7.38-7.03(2H,m),5.26(2H,s),4.15(2H,t,J=8.1Hz),3.84-3.63(14H,m),3.32(2H,t,J=8.1Hz),2.73-2.30(4H,m),2.61(4H,t,J=5.1Hz),1.64(1H,brs).

<3127> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 550(M+H)⁺.

<3128> 실시예 1-D-146

<3129> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-[4-(에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-146)



<3130>

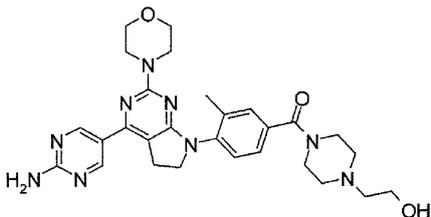
<3131> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-[4-(에틸-피페라진-1-일)-메타논(162 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-[4-(에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-146)의 담황색 분말(25 mg, 12 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.89(2H,s),7.36(1H,s),7.27(2H,s),5.33(2H,s),3.99(2H,t,J=8.2Hz),3.69(16H,brs),3.32(2H,t,J=8.2 Hz),2.48(2H,dd,J=14.3,7.2Hz),2.29(3H,s),1.12(3H,t,J=7.2Hz).

<3132> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3133> 실시예 1-D-147

<3134> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-147)



<3135>

<3136> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(168 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목

적물 (D-147)의 담황색 분말(28 mg, 28 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.37(1H,s), 7.27(2H,s), 5.40(2H,s), 3.99(2H,t, J=8.2Hz), 3.69(18H,brs), 3.32(2H,t, J=8.2Hz), 2.67(2H,dd, J=10.3, 5.4Hz), 2.29(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 546(M+H)⁺.

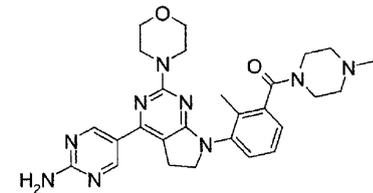
<3137>

<3138>

실시예 1-D-148

<3139>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-148)



<3140>

<3141>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-2-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(174 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 [3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일]-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-2-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-148)의 담황색 분말(54 mg, 56 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.29-7.28(2H,m), 7.13(1H,dd, J=5.0, 3.0Hz), 5.43(2H,s), 3.96(2H,t, J=7.6Hz), 3.67(18H,brs), 3.33(2H,t, J=7.6Hz), 2.32(3H,s), 2.19(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 516(M+H)⁺.

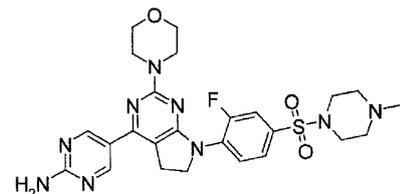
<3142>

<3143>

실시예 1-D-149

<3144>

5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-149)



<3145>

<3146>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술폰일)-4-에틸-피페라진 대신에 1-(4-브로모-3-플루오로-벤젠술폰일)-4-메틸-피페라진(4-브로모-3-플루오로-벤젠술폰닐클로라이드와 N-메틸피페라진으로부터 제조함. 68 mg)을 이용하여 (5-{7-[2-플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-149)의 황색 분말(50 mg, 46 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 8.81(2H,s), 8.05(1H,t, J=8.1Hz), 7.66(1H,dd, J=11.4, 1.9Hz), 7.59(1H,dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.12(2H,s), 4.17(2H,t, J=7.9Hz), 3.63(8H,brs), 3.36(2H,brs), 2.96(4H,brs), 2.36(4H,brs), 2.15(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 556(M+H)⁺.

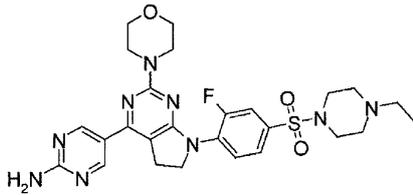
<3147>

<3148>

실시예 1-D-150

<3149>

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술폰일)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-150)



<3150>

<3151>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 1-(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐클로라이드와 N-에틸피페라진으로부터 제조함. 71 mg)을 이용하여 (5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-150)의 황색 분말(76 mg, 71 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),8.06(1H,t,J=8.1Hz),7.62(2H,ddd,J=17.7,10.0,1.8Hz),7.12(2H,s),4.17(2H,t,J=7.9Hz),3.40-3.33(8H,m),3.31(2H,brs),2.95(4H,brs),2.42(4H,brs),2.31(2H,q,J=7.1Hz),0.94(3H,t,J=7.1Hz).

<3152>

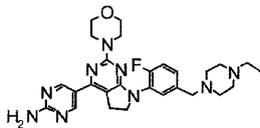
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 570(M+H)⁺.

<3153>

실시예 1-D-151

<3154>

5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-151)



<3155>

<3156>

실시예 1-D-26의 공정 A와 같이 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(215 mg), 2-(4-브로모-페닐)-[1,3]디옥솔란 대신에 4-플루오로-3-브로모-벤즈알데히드(113 mg)를 이용하여 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-플루오로-벤즈알데히드의 조 생성물을 무색 고체를 얻었다(260 mg). 이 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-플루오로-벤즈알데히드의 조 생성물(130 mg)을 실시예 1-D-26 공정 B와 마찬가지로의 수법으로, 1-메틸피페라진 대신에 1-에틸피페라진(0.05 ml)을 이용하여 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(57 mg). 이 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(57 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(26 mg, 68 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 8.89(2H,s),7.62(1H,m),7.15-7.04(2H,m),5.24(2H,s),4.11(2H,t,J=7.3Hz),3.74(8H,s),3.30(2H,t,J=7.3Hz),2.50-2.38(10H,m),1.08(3H,t,J=7.3Hz).

<3157>

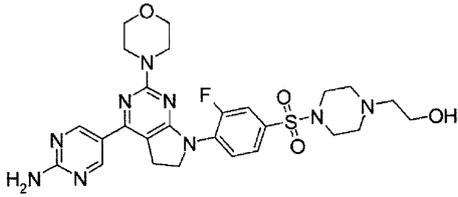
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 520(M+H)⁺.

<3158>

실시예 1-D-152

<3159>

2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-152)



<3160>

<3161>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 2-[4-(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐)-피페라진-1-일]-에탄올(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐클로라이드와 2-피페라진-1-일-에탄올로부터 제조함. 74 mg)을 이용하여 (2-{4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤젠술포닐]-피페라진-1-일}-에탄올의 조 생성물을 얻고, 추가로 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-152)의 황색 분말(68 mg, 63 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),8.06(1H,t,J=8.1Hz),7.65(1H,d,J=11.0Hz),7.59(1H,d,J=8.1Hz),7.12(2H,s),4.17(2H,t,J=5.9Hz),3.63(8H,brs),3.43(2H,t,J=5.9Hz),3.33(4H,brs),2.94(4H,brs),2.36(2H,t,J=6.1Hz).

<3162>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 586(M+H)⁺.

<3163>

실시예 1-D-153

<3164>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-153)

<3165>

공정 A

<3166>

(3-브로모-페닐)-메틸-아민



<3167>

<3168>

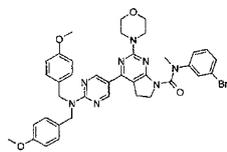
N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드 대신에 실시예 1-D-135의 공정 B에서 얻어진 N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드(228 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다(167 mg, 90 %).

<3169>

공정 B

<3170>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드



<3171>

<3172>

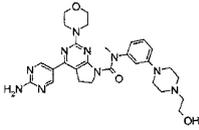
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (324 g)의 디클로로메탄(3.0 ml) 용액에 피리딘(194 μl)을 가하여 0 °C로 냉각하였다. 이것에 트리포스젠(356 g)을 가하여 실온에 승온 후, 1 시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후 다시 디클로로메탄(2.0 ml)에 용해시켰다. 이를 공정 A에서 얻어진 (3-브로모-페닐)-메틸-아민(134 mg)의 디클로로메탄(2.0 ml) 용액에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하였다. 물(5 ml)을 가한 후 와트맨 튜브를 통과시키고, 얻어진 유기층에 대해서 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=200/1 내지 100/1)로 정제하여 목적물을 얻었다(204 mg, 45 %).

<3173>

공정 C

<3174>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-153)



<3175>

<3176>

공정 B에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드(70.5 mg), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(4.3 mg), S-Phos(3.8 mg), 인산칼륨(39.8 mg)의 DMF 용액(2.0 ml)에 2-피페라진-1-일-에탄올(23 μl)을 첨가하고, 초음파를 조사하면서 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 4 시간 동안 교반한 후, 물(10 ml)을 가하여 아세트산 에틸(10 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드를 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-153)을 무색 고체로서 얻었다(7.2 mg, 14 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.71(2H,s), 7.14-7.06(2H,m), 6.84-6.80(1H,brn), 6.71-6.64(2H,m), 3.85(2H,t, J=7.7Hz), 3.65-3.59(8H,brn), 3.54-3.47(2H,m), 3.32(3H,s), 3.13-3.03(6H,brn), 2.51-2.49(4H,brn), 2.40(2H,t, J=6.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561 (M+H)⁺.

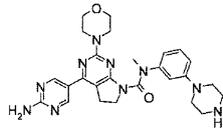
<3177>

<3178>

실시예 1-D-154

<3179>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(3-피페라진-1-일-페닐)-아미드(D-154)



<3180>

<3181>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드(70.5 mg)와 2-피페라진-1-일-에탄올 대신에 N-Boc-피페라진(34.9 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{3-[(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-메틸-아미노]-페닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적 화합물(1-D-154)의 황색 고체(37.9 mg, 78 %)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.71(2H,s), 7.14-7.06(3H,m), 6.82-6.78(1H,m), 6.71-6.62(2H,brn), 3.84(2H,t, J=8.1Hz), 3.67-3.57(8H,brn), 3.34(3H,s), 3.08(2H,t, J=8.1Hz), 3.01-2.93(4H,brn), 2.83-2.75(4H,brn).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 517 (M+H)⁺.

<3182>

<3183>

실시예 1-D-155

<3184>

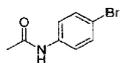
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-155)

<3185>

공정 A

<3186>

N-(4-브로모-페닐)-아세트아미드



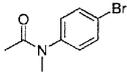
<3187>

<3188>

3-브로모아닐린 대신에 4-브로모아닐린(1 g)을 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(1.15 g, 93 %).

<3189> 공정 B

<3190> N-(4-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드

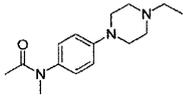


<3191>

<3192> N-(3-브로모-페닐)-아세트아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 N-(4-브로모-페닐)-아세트아미드(1.15 g)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(1.19 g, 96 %).

<3193> 공정 C

<3194> N-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드

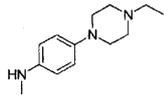


<3195>

<3196> N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 B에서 얻어진 N-(4-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드(114 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(84.3 mg, 65 %).

<3197> 공정 D

<3198> [4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아민

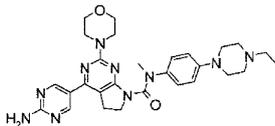


<3199>

<3200> N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 C에서 얻어진 N-[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드(84.3 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(51.7 mg, 73 %).

<3201> 공정 E

<3202> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드(D-155)



<3203>

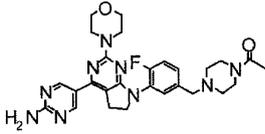
<3204> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 D에서 얻어진 [4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아민(51.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-메틸-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-155)의 무색 고체를 얻었다(54.8 mg, 50 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.72(2H,s), 7.17-7.06(4H,m), 6.85(2H,d,J=8.9Hz), 3.79(2H,t,J=8.2Hz), 3.69-3.60(8H,brm), 3.27(3H,s), 3.13-3.03(6H,brm), 2.48-2.42(4H,brm), 2.33(2H,q,J=7.2Hz), 1.01(3H,t,J=7.2Hz).

<3205> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 545 (M+H)⁺.

<3206> 실시예 1-D-156

<3207> 1-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-벤질}-피페라진-1-일)-에탄논(D-156)



<3208>

<3209>

실시예 1-D-151과 같이 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-플루오로-벤즈알데히드의 조 생성물(130 mg), 1-에틸피페라진 대신에 1-아세틸피페라진(50 mg)을 이용하여 5-{7-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(63 mg). 이 5-{7-[5-(4-아세틸-피페라진-1-일메틸)-2-플루오로-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(63 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 1-(4-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-벤질}-피페라진-1-일)-에타논을 무색 분말로서 얻었다(30 mg, 70 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(2H,s),7.63(1H,m),7.25-7.06(2H,m),5.24(2H,s),4.12(2

H,t,J=7.3Hz),3.74(8H,s),3.62-3.28(6H,m),2.42-2.39(4H,m),2.08(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 534(M+H)⁺.

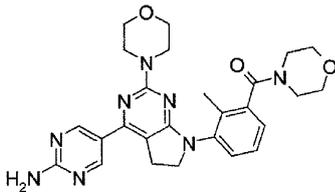
<3210>

<3211>

실시예 1-D-157

<3212>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-157)



<3213>

<3214>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(164 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸-페닐]-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-157)의 담갈색 분말(50 mg, 54 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.30-7.28(2H,m),7.14(1H,dd,J=5.6,3.3Hz),5.59(

2H,s),3.86-3.76(2H,m),3.67(14H,s),3.32(2H,t,J=8.4Hz),2.20(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

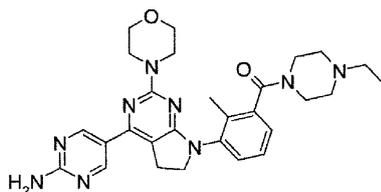
<3215>

<3216>

실시예 1-D-158

<3217>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-158)



<3218>

<3219>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-2-메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(156 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로

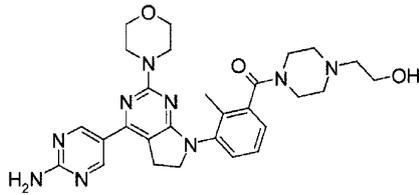
[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸-페닐]-[4-에틸-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-158)의 담황색 분말(53 mg, 54 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.29-7.28(2H,m), 7.14(1H,dd,J=5.8,3.1Hz), 5.62(2H,s), 3.87(2H,t,J=4.9Hz), 3.67(16H,s), 3.32(2H,t,J=8.0Hz), 2.45(2H,q,J=7.2Hz), 2.19(3H,s), 1.10(3H,t,J=7.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3220> 실시예 1-D-159

<3222> [3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메틸-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(D-159)



<3224> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-2-메틸-페닐)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(188 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-메틸-페닐]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-159)의 담황색 분말(23 mg, 23 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.30-7.28(1H,m), 7.13(2H,dd,J=5.7,3.2Hz), 5.42(2H,s), 3.87(2H,t,J=4.5Hz), 3.67(24H,s), 3.33(2H,t,J=8.1Hz), 2.60(2H,q,J=5.3Hz), 2.20(3H,s).

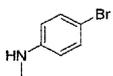
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

<3226> 실시예 1-D-160

<3227> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-160)

<3228> 공정 A

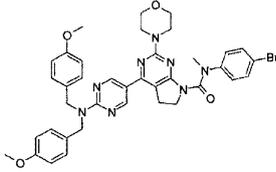
<3229> (4-브로모-페닐)-메틸-아민



<3231> N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드 대신에 실시예 1-D-155의 공정 B에서 얻어진 N-(4-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드(228 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다(180 mg, 97 %).

<3232> 공정 B

<3233> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-브로모-페닐)-메틸-아미드



<3234>

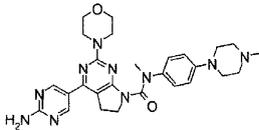
<3235> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (324 g)과 (3-브로모-페닐)-메틸-아민 대신에 공정 A에서 얻어진 (4-브로모-페닐)-메틸-아민(134 mg)을 이용하여 실시예 1-D-153의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(363 mg, 81 %).

<3236>

공정 C

<3237>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-160)



<3238>

<3239> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드 대신에 공정 B에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-브로모-페닐)-메틸-아미드(121 mg)와, 2-피페라진-1-일-에탄올 대신에 1-메틸-피페라진(35.7 μl)을 이용하여 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-160)의 갈색 고체를 얻었다(54 mg, 63 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 8.71(2H,s), 7.16-7.06(4H,m), 6.85(2H,d,J=8.9Hz), 3.79(2H,t,J=8.0Hz), 3.69-3.60(8H,brm), 3.27(3H,s), 3.13-3.03(6H,brm), 2.44-2.36(3H,brm), 2.19(3H,s).

<3240>

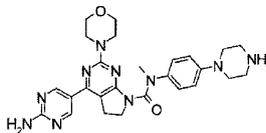
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 531 (M+H)⁺.

<3241>

실시예 1-D-161

<3242>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(4-피페라진-1-일-페닐)-아미드(D-161)



<3243>

<3244> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드 대신에 실시예 1-D-160의 공정 B에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-브로모-페닐)-메틸-아미드(121 mg)와, 2-피페라진-1-일-에탄올 대신에 N-Boc-피페라진(60 mg)을 이용하여 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(4-피페라진-1-일-페닐)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-161)의 황색 고체를 얻었다(56.1 mg, 67 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.72(2H,s), 7.16-7.05(4H,m), 6.83(2H,d, J=9.1Hz), 3.78(2H,t, J=8.1Hz), 3.70-3.60(8H,brm), 3.27(3H,s), 3.07(2H,t, J=8.1Hz), 3.02-2.95(4H,brm), 2.82-2.75(4H,brm).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 517 (M+H)⁺.

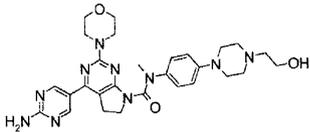
<3245>

<3246>

실시예 1-D-162

<3247>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드(D-162)



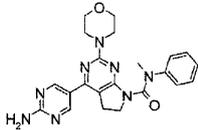
<3248>

<3249>

실시예 1-D-163

<3250>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-페닐-아미드(D-163)



<3251>

<3252>

4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드 대신에 실시예 1-D-160의 공정 B에서 얻어진 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-브로모-페닐)-메틸-아미드(121 mg)를 이용하여 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-페닐}-메틸-아미드의 조 생성물을 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-162)의 무색 고체(17.1 mg, 38 %) 및 목적 화합물 (D-163)의 무색 고체를 얻었다(15.4 mg, 11 %).

<3253>

D-162:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.72(2H,s), 7.16-7.07(4H,m), 6.84(2H,d, J=9.1Hz), 3.79(2H,t, J=7.9Hz), 3.70-3.59(8H,brm), 3.27(3H,s), 3.13-3.03(6H,brm), 2.52-2.49(6H,brm), 2.40(2H,t, J=6.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 561 (M+H)⁺.

D-163:

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 8.71(2H,s), 7.32-7.27(4H,m), 7.14-7.11(1H,m), 7.11-7.08(2H,m), 3.87(2H,t, J=8.2Hz), 3.64-3.59(8H,brm), 3.35(3H,s), 3.09(2H,t, J=8.2Hz).

<3254>

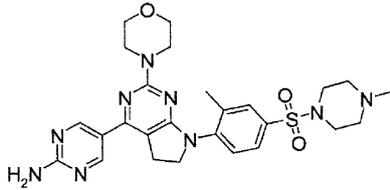
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 433 (M+H)⁺

<3255>

실시예 1-D-164

<3256>

5-{7-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-164)



<3257>

<3258>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 1-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-4-메틸-피페라진(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐클로라이드와 N-메틸피페라진으로부터 제조함. 68 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-164)의 황색 분말(64 mg, 63 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.81(2H,s),7.67(1H,s),7.59(1H,s),7.59(1H,s),7.08(2H,s),4.05(2H,t,J=8.1Hz),3.56(2H,brs),3.42-3.31(8H,m),2.93(4H,s),2.35(4H,brs),2.32(3H,s),2.14(3H,s).

<3259>

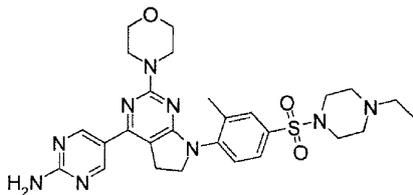
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 552(M+H) $^+$.

<3260>

실시예 1-D-165

<3261>

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-2-메틸-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-165)



<3262>

<3263>

실시예 1-D-164에서 이용한 1-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-4-메틸-피페라진 대신에 1-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐클로라이드와 N-에틸피페라진으로부터 제조함. 71 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 수법으로 (5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-2-메틸-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-165)의 황색 분말(77 mg, 73 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.81(2H,s),7.67(1H,s),7.59(2H,s),7.08(2H,s),4.05(2H,t,J=7.6Hz),3.56(8H,brs),3.34(2H,brs),2.92(4H,brs),2.41(4H,brs),2.32(3H,s),2.29(2H,q,J=7.1Hz),0.93(3H,t,J=7.1Hz)

<3264>

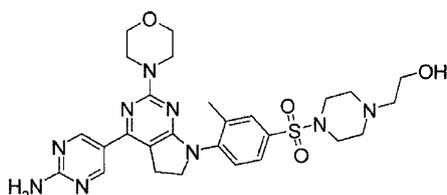
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 566(M+H) $^+$.

<3265>

실시예 1-D-166

<3266>

2-(4-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤젠술포닐}-피페라진-1-일)-에탄올(D-166)



<3267>

<3268> 실시예 1-D-164에서 이용한 1-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-4-메틸-피페라진 대신에 2-[4-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-피페라진-1-일]-에탄올(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐클로라이드와 2-피페라진-1-일-에탄올로부터 제조함. 74 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 수법으로 (5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-2-메틸-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-166)의 황색 분말 (35 mg, 33 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),7.67(1H,s),7.59(2H,s),7.08(2H,s),4.39(1H,t, J=5.4Hz),4.05(2H,t,J=8.2Hz),3.56(8H,s),3.42(2H,dd,J=11.9,5.4Hz),3.34(2H,brs),2.34(2H,dd,J=11.9,5.4Hz),2.32(3H,s).

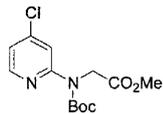
<3269> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 582(M+H)⁺.

<3270> 실시예 1-D-167

<3271> 2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일아미노}-에탄올(D-167)

<3272> 공정 A

<3273> [tert-부톡시카르보닐-(4-클로로-피리딘-2-일)-아미노]-아세트산메틸에스테르



<3274>

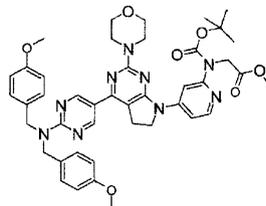
<3275> (4-클로로-피리딘-2-일)-카르바산 tert-부틸에스테르(100 mg, 0.437 mmol)의 DMF 현탁액(1 ml)에, 빙냉하에 60 % 유성 NaH(68 mg)를 가하고 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 브로모아세트산메틸에스테르(0.19 ml, 2.06 mmol)를 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액으로 억제하고, 아세트산에틸(20 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 황산마그네슘을 여과 제거하여, 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=10:1)로 정제하여 [tert-부톡시카르보닐-(4-클로로-피리딘-2-일)-아미노]-아세트산메틸에스테르를 무색 투명의 액체(380 mg, 97 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.18(1H,d,J=5.3Hz),8.01(1H,m),6.99(1H,dd,J=1.9Hz,5.3Hz),4.73(2H,s),3.75(3H,s),1.53(9H,s).

<3276> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 201(M-100)⁺.

<3277> 공정 B

<3278> {[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-tert-부톡시카르보닐-아미노}-아세트산메틸에스테르



<3279>

<3280> 공정 A에서 얻어진 [tert-부톡시카르보닐-(4-클로로-피리딘-2-일)-아미노]-아세트산메틸에스테르(200 mg, 0.667 mmol), 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(300 mg, 0.556 mmol), 아세트산팔라듐(12.5 mg, 0.0556 mmol), S-Phos(46 mg, 0.111 mmol), 인산칼륨(354 mg, 1.67 mmol)의 DMF 용액(4 ml)을 초음파 조사하에 탈기하고, 질소 분위기하에 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물로 희석하여 디클로로메탄(30 ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 황산마그네슘을 여과 제

거하여, 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50:1)로 정제하여 {[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-tert-부톡시카르보닐-아미노}-아세트산메틸에스테르를 황색 고체(400 mg, 90 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm):8.99(2H,s),8.48(1H,m),8.23(1H,d,J=6.1Hz),7.48(1H,m),7.19(4H,m),6.86(4H,m),4.84(4H,s),4.77(2H,s),4.13(2H,m),3.92(4H,m),3.82(10H,m),3.75(3H,s),3.33(2H,m),1.51(9H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 804(M+H)⁺.

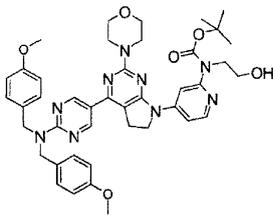
<3281>

공정 C

<3282>

<3283>

[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-(2-히드록시-에틸)-카르바산 tert-부틸에스테르



<3284>

<3285>

공정 B에서 얻어진 {[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-tert-부톡시카르보닐-아미노}-아세트산메틸에스테르(135 mg, 0.168 mmol)의 THF 용액(5 ml)을 -40 °C로 냉각하고, 수소화알루미늄클라이드의 1.0 M 디에틸에테르 용액(0.20 ml, 0.20 mmol)을 첨가하고, 0 °C까지 1 시간에 걸쳐 서서히 승온하였다. 반응액을 타르타르산나트륨칼륨 수용액으로 억제하고, 디클로로메탄(15 ml×2)으로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 황산마그네슘을 여과 제거하여, 여과액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50:1)로 정제하여 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-(2-히드록시-에틸)-카르바산 tert-부틸에스테르를 황색 고체(73 mg, 56 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ (ppm):8.99(2H,s),8.14(2H,m),7.52(1H,m),7.19(4H,m),6.86(4H,m),4.84(4H,s),4.11(2H,m),3.87(18H,m),3.33(2H,m),1.53(9H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 776(M+H)⁺.

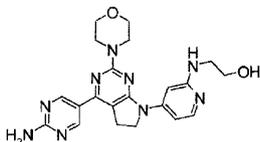
<3286>

공정 D

<3287>

<3288>

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일-아미노}-에탄올(D-167)



<3289>

<3290>

공정 C에서 얻어진 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-(2-히드록시-에틸)-카르바산 tert-부틸에스테르(73 mg, 0.094 mmol)를 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-167)의 황색 분말(20 mg, 51 %)로서 얻었다.

¹H-NMR(TFA-d) δ (ppm):9.27(2H,s),8.02(2H,m),7.21(1H,m),4.82(1H,m),4.59(2H,m),4.21(8H,m),4.06(2H,m),3.84(1H,m),3.53(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 436(M+H)⁺.

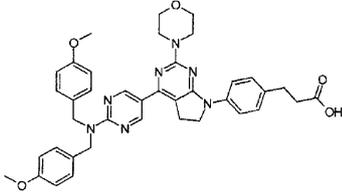
<3291>

<3292> 실시예 1-D-168

<3293> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-168)

<3294> 공정 A

<3295> 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피온산

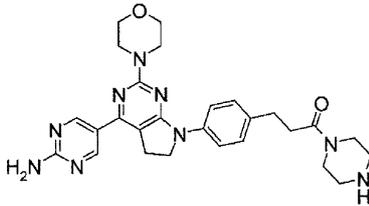


<3296>

<3297> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 3-(4-브로모-페닐)-프로피온산(47 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피온산의 조 생성물(65 mg)을 얻었다.

<3298> 공정 B

<3299> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-168)



<3300>

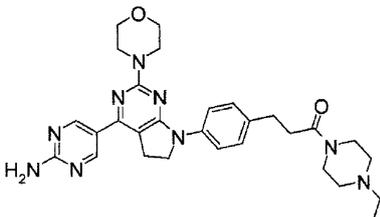
<3301> 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피온산(61 mg)과, 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(20 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-tert-부틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-168)의 담황색 분말(14 mg, 31 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ (ppm): 8.86(2H,s), 7.70(2H,m), 7.25(2H,m), 4.10(2H,m), 3.82(2H,m), 3.62(2H,m), 3.42(2H,m), 3.27(2H,m), 2.95(2H,m), 2.66(6H,m).

<3302> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H)⁺.

<3303> 실시예 1-D-169

<3304> 3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-169)



<3305>

<3306>

실시예 1-D-168의 공정 A에서 얻어진 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피온산(100 mg)과 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-에틸-피페라진(22 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-169)의 담황색 분말(18 mg, 23 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.86(2H,s), 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H,d, J=8.4Hz), 4.10(2H,d, J=8.0Hz), 3.82(8H,m), 3.66(2H,m), 3.46(2H,m), 3.28(2H,d, J=8.0Hz), 2.95(2H,m), 2.64(2H,m), 2.40(6H,m), 1.10(3H,t, J=7.3Hz).

<3307>

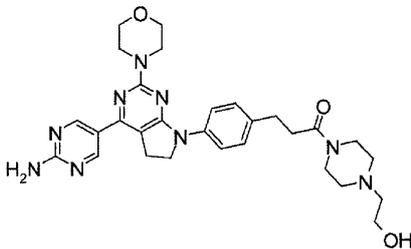
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 544(M+H) $^+$.

<3308>

실시예 1-D-170

<3309>

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-170)}



<3310>

<3311>

실시예 1-D-168의 공정 A에서 얻어진 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피온산(100 mg)과 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 2-피페라진-1-일-에탄올(23 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-170)의 담황색 분말(20 mg, 25 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.86(2H,s), 7.70(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(2H,d, J=8.8Hz), 4.09(2H,d, J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.65(4H,m), 3.44(2H,m), 3.27(2H,d, J=8.2Hz), 2.95(2H,m), 2.66(2H,m), 2.49(6H,m).

<3312>

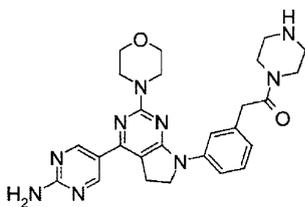
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 560(M+H) $^+$.

<3313>

실시예 1-D-171

<3314>

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-피페라진-1-일-에탄올(D-171)}



<3315>

<3316>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(150 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-[2-(3-브로모-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(128 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-아세틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및

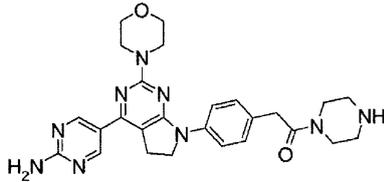
탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-171)의 무색 분말(4 mg, 3 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃ + CD₃ OD) δ (ppm): 8.85(s, 2H), 7.76(s, 1H), 7.70(d, 1H, J=8.7Hz), 7.34(t, 1H, J=8.0Hz), 6.93(d, 1H, J=7.6Hz), 4.12(t, 2H, 8.2Hz), 3.83-3.52(m, 12H), 3.45(t, 2H, J=4.7Hz), 3.28(t, 2H, 8.2Hz), 2.81(t, 2H, J=4.7Hz), 2.65(t, 2H, J=4.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502(M+H)⁺.

실시예 1-D-172

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-에탄논 D-172)



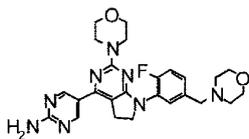
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-[2-(4-브로모-페닐)-아세틸]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(132 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 4-{2-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-아세틸}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-172)의 무색 분말(5 mg, 3 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃ + CD₃ OD) δ (ppm): 8.84(s, 2H), 7.78(d, 2H, 8.7Hz), 7.27(d, 2H, J=8.3Hz), 4.11(t, 2H, J=8.0Hz), 3.90-3.57(m, 12H), 3.47(m, 2H), 3.29(t, 2H, J=8.0Hz), 2.82(t, 2H, J=4.7Hz), 2.69(t, 2H, J=4.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502(M+H)⁺.

실시예 1-D-173

5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-173)



실시예 1-D-26의 공정 B와 마찬가지로 수법으로 4-플루오로-3-브로모-벤즈알데히드(270 mg), 모르폴린(0.23 ml)을 이용하여 환원적 아미노화를 행하여 2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-브로모벤젠의 조 생성물을 무색 오일로서 얻었다(344 mg). 실시예 1-D-08과 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(92 mg), 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 상기 공정에서 얻어진 2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-브로모벤젠의 조 생성물(66 mg)을 이용하고, 5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(90 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-[7-(2-플루오로-5-모르폴린-4-일메틸-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(5.4 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.82(2H,s),7.77(1H,m),7.50-7.40(2H,m),7.15(2H,s),4.34(2H,s),4.06(2H,t,J=7.3Hz),3.94-3.12(18H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 493(M+H)⁺.

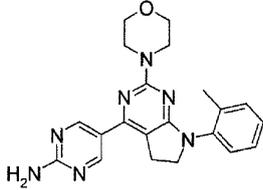
<3327>

<3328>

실시예 1-D-174

<3329>

5-(2-모르폴린-4-일-7-*o*-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-174)



<3330>

<3331>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 *t*-부틸아미드 대신에 1-브로모-2-메틸-벤젠(13 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-7-*o*-톨릴-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-174)의 담황색 분말(9 mg, 25 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.80(1H,s),8.74(1H,s),7.32-7.17(2H,m),7.08-7.02(1H,m),6.82(1H,d,J=8.4Hz), 3.34(18H,s),3.14(2H,t,J=8.2Hz),2.20(3H,s).

<3332>

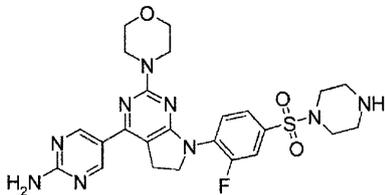
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 390(M+H)⁺.

<3333>

실시예 1-D-175

<3334>

5-{7-[2-플루오로-4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-175)



<3335>

<3336>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐)-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸에스테르(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐클로라이드와 피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸에스테르로부터 제조함. 87 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-96과 마찬가지로의 방법으로 4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤젠술포닐]-피페라진-1-카르복실산 *tert*-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-175)의 유백색 분말(30 mg, 30 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),8.06(1H,t,J=8.1Hz),7.54(2H,dd,J=10.2,1.3Hz),5.29(1H,brs),4.21(2H,t,J=8.2Hz),3.77(8H,brs),3.33(2H,t,J=8.3Hz),3.07-3.05(4H,m),2.97-2.95(4H,m).

<3337>

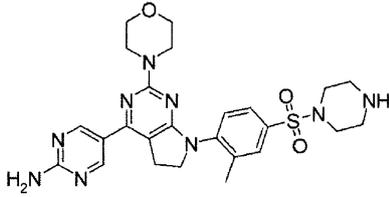
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 542(M+H)⁺.

<3338>

실시예 1-D-176

<3339>

5-{7-[2-메틸-4-(피페라진-1-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-176)



<3340>

<3341>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(4-브로모-3-메틸-벤젠술포닐클로라이드와 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르로부터 제조함. 86 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-96과 마찬가지로의 방법으로 4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-벤젠술포닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-176)의 유백색 분말(83 mg, 77 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.67(1H,d,J=2.1Hz),7.61(1H,dd,J=8.2,2.1Hz),7.40(1H,d,J=8.2Hz),5.39(2H,s),4.02(2H,t,J=8.1Hz),3.71(8H,s),3.34(2H,t,J=8.1Hz),3.07-3.05(4H,m),2.97-2.95(4H,m),2.35(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H)⁺.

<3342>

<3343>

실시예 1-D-177

<3344>

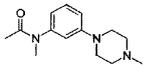
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-177)

<3345>

공정 A

<3346>

N-메틸-N-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아세트아미드



<3347>

<3348>

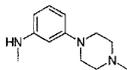
1-에틸피페라진 대신에 1-메틸피페라진(60 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(35.8 mg, 29 %).

<3349>

공정 B

<3350>

메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민



<3351>

<3352>

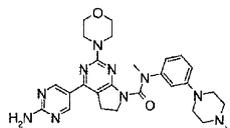
N-[3-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 N-메틸-N-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아세트아미드(35.8 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(29.2 mg, 98 %).

<3353>

공정 C

<3354>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-177)



<3355>

<3356>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (72 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아민(29.2 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메

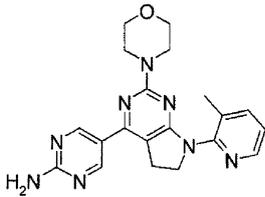
톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-177)의 무색 고체를 얻었다(17.2 mg, 23 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:8.80(2H,s),7.22-7.14(1H,m),6.81-6.68(3H,m),3.84(2H,t,J=8.1Hz),3.80-3.71(8H,brm),3.42(3H,s),3.19-3.12(4H,brm),3.06(2H,t,J=8.1Hz),2.58-2.50(4H,brm),2.34(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 531 (M+H)⁺

실시예 1-D-178

5-[7-(3-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민 (D-178)



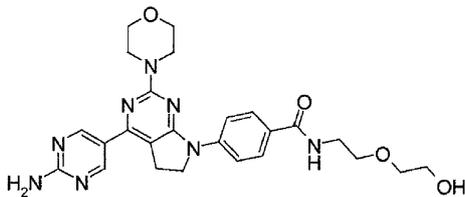
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 2-브로모-3-메틸피리딘 (35 mg)을 이용하여 실시예 1-D-08과 마찬가지로 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-{5-[7-(3-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-178)의 황색 고체(20 mg, 28 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.89(2H,s),7.67(1H,d,J=2.1Hz),7.61(1H,dd,J=8.2,2.1Hz),7.40(1H,d,J=8.2Hz),5.39(2H,s),4.02(2H,t,J=8.1Hz),3.71(8H,s),3.34(2H,t,J=8.1Hz),3.07-3.05(4H,m),2.97-2.95(4H,m),2.35(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391(M+H)⁺.

실시예 1-D-179

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-[2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-벤즈아미드(D-179)



실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어지는 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(38 mg)과 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 2-(2-아미노에톡시)에탄올(6 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-[2-(2-히드록시-에톡시)-에틸]-벤즈아미드를 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-179)의 무색 분말(3 mg, 10 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.84(2H,d,J=6.1Hz),7.71(2H,dd,J=5.9,3.2Hz),7.53(2H,dd,J=5.5,3.4Hz),6.74(1H,d,J=8.2Hz),6.60(1H,s),4.54(2H,t,J=4.6Hz),4.22(2H,dd,J=5.8,3.1Hz),4.13(2H,t,J=7.3Hz),3.84-3.74(14H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507(M+H)⁺.

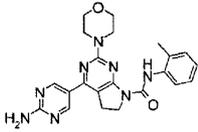
<3367>

<3368>

실시예 1-D-180

<3369>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산오르토-톨릴아미드(D-180)



<3370>

<3371>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 o-톨릴아민(25.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 o-톨릴아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-180)의 무색 고체를 얻었다(58.6 mg, 68 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.36(1H,s),8.91(2H,s),7.67-7.62(1H,m),7.25-7.20(2H,m),7.16-7.08(1H,m),4.23(2H,t,J=8.6Hz),3.85-3.75(8H,brm),3.24(2H,t,J=8.6Hz),2.33(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 433 (M+H)⁺

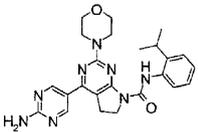
<3372>

<3373>

실시예 1-D-181

<3374>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-이소프로필-페닐)-아미드(D-181)



<3375>

<3376>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2-이소프로필-페닐아민(32.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-이소프로필-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-181)의 무색 고체를 얻었다(52.5 mg, 57 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.37(1H,s),8.91(2H,s),7.55-7.51(1H,m),7.35-7.30(1H,m),7.25-7.20(2H,m),4.23(2H,t,J=8.4Hz),3.78-3.75(8H,brm),3.29-3.19(3H,m),1.23(6H,d,J=6.9Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461 (M+H)⁺

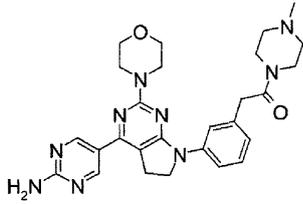
<3377>

<3378>

실시예 1-D-182

<3379>

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에탄논(D-182)



<3380>

<3381>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(3-브로모-페닐)-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(126 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 2-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-182)의 황색 분말(36 mg, 19%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),7.77(1H,s),7.69(1H,d,J=8.3Hz),7.32(1H,t,J=8.0 Hz),6.92(1H,d,J=7.6Hz),5.25(2H,s),4.10(2H,t,J=8.0Hz),3.80(10H,m),3.65(2H,t,J=4.9Hz),3.47(2H,m),3.26(2H,t,J=8.2Hz),2.35(2H,t,J=4.9Hz),2.23(5H,m).

<3382>

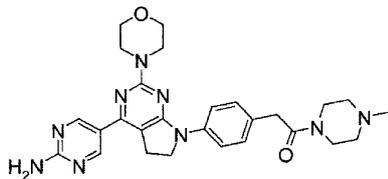
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H)⁺.

<3383>

실시예 1-D-183

<3384>

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(D-183)



<3385>

<3386>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(4-브로모-페닐)-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논(130 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 2-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-에타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-183)의 황색 분말(35 mg, 19%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),7.76(2H,d,J=8.7Hz),7.27(2H,d,8.7Hz),5.20(2H,s),4.09(2H,t,J=8.3Hz),3.85(8H,m),3.71(2H,s),3.67(2H,m),3.49(2H,t,J=5.3Hz),3.27(2H,t,J=8.7Hz),2.37(2H,m),2.26(5H,m).

<3387>

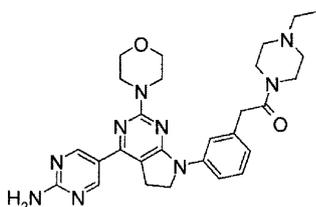
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H)⁺.

<3388>

실시예 1-D-184

<3389>

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(D-184)



<3390>

<3391>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(3-브로모-페닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에탄논(137 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 2-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에탄논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-184)의 담황색 분말(112 mg, 60 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),7.77(1H,s),7.69(1H,d,J=8.0Hz),7.32(1H,t,J=8.0 Hz),6.92(1H,d,J=7.9Hz),5.26(2H,s),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.83(8H,m),3.75(2H,s),3.66(2H,t,J=4.9Hz),3.47(2H,t,J=4.9Hz),3.26(2H,t,J=8.2Hz),2.39(4H,m),2.27(2H,t,J=4.9Hz),1.05(3H,t,J=7.0Hz).

<3392>

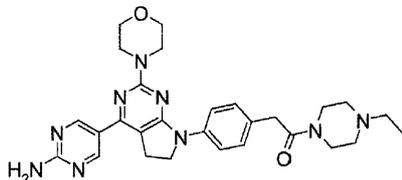
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3393>

실시예 1-D-185

<3394>

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에탄논(D-185)



<3395>

<3396>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(4-브로모-페닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에탄논(137 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 2-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에탄논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-185)의 황색 분말(92 mg, 47 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),7.76(2H,d,J=8.7Hz),7.27(2H,d,J=8.7Hz),5.24(2H,s),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.81(8H,m),3.71(2H,s),3.67(2H,t,J=4.9Hz),3.50(2H,m),3.27(2H,t,J=8.2Hz),2.39(4H,m),2.29(2H,t,J=4.9Hz),1.06(3H,t,J=7.2Hz).

<3397>

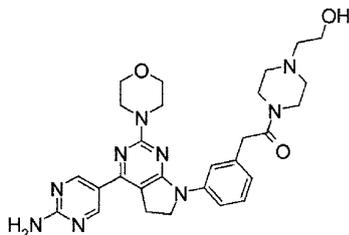
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3398>

실시예 1-D-186

<3399>

2-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에탄논(D-186)



<3400>

<3401>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(3-브로모-페닐)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에탄논(143 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 2-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에탄논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-

186)의 황색 분말(56 mg, 28 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.88(2H,s), 7.80(1H,s), 7.68(1H,d,J=8.0Hz), 7.32(1H,t,J=7.8 Hz), 6.92(1H,d,J=7.2Hz), 5.24(2H,s), 4.09(2H,t,J=8.2Hz), 3.83(8H,m), 3.75(2H,s), 3.66(2H,t,J=4.9Hz), 3.60(2H,t,J=5.1Hz), 3.46(2H,t,J=4.7Hz), 3.27(2H,t,J=8.2Hz), 2.49(4H, m), 2.34(2H,t,J=4.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

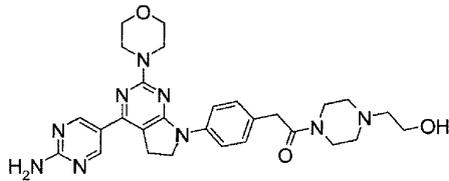
<3402>

<3403>

실시예 1-D-187

<3404>

2-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논(D-187)



<3405>

<3406>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 2-(4-브로모-페닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-에타논(143 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 2-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-에타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-187)의 담갈색 분말(19 mg, 11 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.88(2H,s), 7.77(2H,d,J=8.3Hz), 7.27(2H,d,J=8.3Hz), 5.19(2 H,s), 4.09(2H,t,J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.72(2H,s), 3.67(2H,t,J=4.9Hz), 3.61(2H,t,J=5.1 Hz), 3.49(2H,t,J=4.9Hz), 3.27(2H,t,J=8.2Hz), 2.50(4H,m), 2.37(2H,t,J=4.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

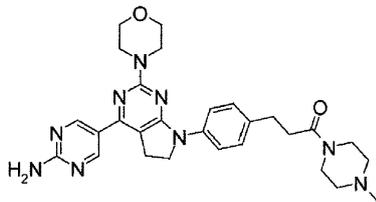
<3407>

<3408>

실시예 1-D-188

<3409>

3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-188)



<3410>

<3411>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-(4-브로모-페닐)-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온 (174 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 3-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-188)의 담황색 분말(70 mg, 36 %)을 얻었다.

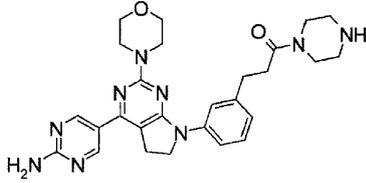
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.88(2H,s), 7.70(2H, d,J=8.8Hz), 7.24(2H,d,J=8.8Hz), 5.2 2(2H,s), 4.09(2H,t,8.2Hz), 3.81(8H,m), 3.68(2H,m), 3.46(2H,m), 3.27(2H,t,J=8.2Hz), 2. 97(2H,t,J=7.8Hz), 2.63(2H,t,J=7.8Hz), 2.38(4H,m), 2.31(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H)⁺.

<3412>

<3413> 실시예 1-D-189

<3414> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-피페라진-1-일-프로판-1-온(D-189)



<3415>

<3416> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-[3-(3-브로모-페닐)-프로피오닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(220 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-{3-[3-(4-{비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-프로피오닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-189)의 담황색 분말(50 mg, 8 %)을 얻었다.

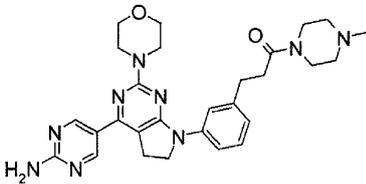
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.89(2H,s), 7.66(2H, m), 7.31(1H,m), 6.93(1H,d,J=7.6Hz), 5.23(2H,s), 4.10(2H,t,J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.61(2H,m), 3.37(2H,m), 3.28(2H,t,J=8.3Hz), 3.00(2H,t,J=8.0Hz), 2.82(2H,m), 2.75(2H,m), 2.64(2H,t,J=8.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516(M+H) $^+$.

<3417>

<3418> 실시예 1-D-190

<3419> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-190)



<3420>

<3421> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-(3-브로모-페닐)-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온 (173 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 3-[3-(4-{비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-190)의 담갈색 분말(110 mg, 58 %)을 얻었다.

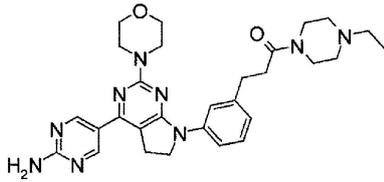
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.89(2H,s), 7.65(2H, m), 7.31(1H,m), 6.93(1H,d,J=7.6Hz), 5.24(2H,s), 4.10(2H,t,J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.66(2H,m), 3.42(2H,m), 3.27(2H,t,J=8.2Hz), 3.00(2H,t,J=7.8Hz), 2.64(2H,t,J=7.8Hz), 2.38(2H,m), 2.29(5H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 530(M+H) $^+$.

<3422>

<3423> 실시예 1-D-191

<3424> 3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온(D-191)



<3425>

<3426>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-(3-브로모-페닐)-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온 (181 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 3-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-(4-에틸-피페라진-1-일)-프로판-1-온의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-191)의 담갈색 분말(115 mg, 60 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.89(2H,s), 7.65(2H, m), 7.31(1H,m), 6.93(1H,d,J=7.6Hz), 5.23(2H,s), 4.10(2H,t,J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.68(2H,m), 3.44(2H,m), 3.27(2H,t,J=8.2Hz), 3.00(2H,t,J=7.8Hz), 2.65(2H,t,J=7.8Hz), 2.39(6H,m), 1.09(3H,t,J=7.0Hz).

<3427>

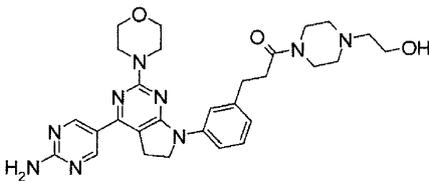
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 544(M+H)⁺.

<3428>

실시예 1-D-192

<3429>

3-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(D-192)



<3430>

<3431>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (200 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-(3-브로모-페닐)-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온(180 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 3-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로판-1-온의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-192)의 담황색 분말(95 mg, 48 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 8.89(2H,s), 7.66(2H, m), 7.31(1H,m), 6.93(1H,d,J=8.0Hz), 5.23(2H,s), 4.10(2H,t,J=8.2Hz), 3.82(8H,m), 3.66(4H,m), 3.43(2H,m), 3.28(2H,t,J=8.2Hz), 3.00(2H,t,J=7.6Hz), 2.65(2H,t,J=7.8Hz), 2.55(2H,t,J=5.3Hz), 2.49(2H,m), 2.41(2H, m).

<3432>

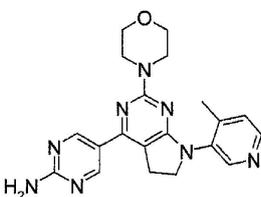
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 560(M+H)⁺.

<3433>

실시예 1-D-193

<3434>

5-[7-(4-메틸-피리딘-3-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민 (D-193)



<3435>

<3436> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 3-브로모-4-메틸피리딘(35 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-{5-[7-(3-메틸-피리딘-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-아민의 조 생성물을 얻고, 이어서 상기 탈 보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-193)의 황색 고체(25 mg, 22 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),8.51(1H,s),8.39(1H,d,J=4.9Hz),7.23(1H,d,J=4.9 Hz),5.35(2H,s),4.03(2H,t,J=8.2Hz),3.68(8H,s),3.35(2H,t,J=8.2Hz),2.29(3H,s).

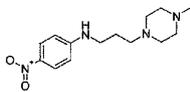
<3437> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391(M+H)⁺.

<3438> 실시예 1-D-194

<3439> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미노}-페닐)-아미드(D-194)

<3440> 공정 A

<3441> [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-(4-니트로-페닐)-아민

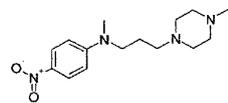


<3442>

<3443> 1-브로모-3-니트로-벤젠 대신에 1-요오드-4-니트로-벤젠(500 mg)과, 모르폴린 대신에 3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필아민(379 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(432 mg, 77 %).

<3444> 공정 B

<3445> 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-(4-니트로-페닐)-아민

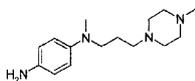


<3446>

<3447> N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 [3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-(4-니트로-페닐)-아민(111 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다 (78.7 mg, 67 %).

<3448> 공정 C

<3449> N-메틸-N-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-벤젠-1,4-디아민

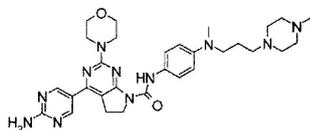


<3450>

<3451> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄올 대신에 공정 B에서 얻어진 메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-(4-니트로-페닐)-아민(78.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(53.5 mg, 76 %).

<3452> 공정 D

<3453> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미노}-페닐)-아미드(D-194)



<3454>

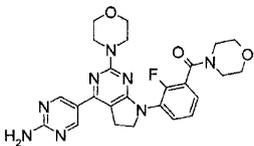
<3455> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 C에서 얻어진 N-메틸-N-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-벤젠-1,4-디아민(53.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카복실산(4-{메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로필]-아미노}-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-194)의 황색 고체를 얻었다(21.8 mg, 19 %).

¹H-NMR(CD₃OD) δ :10.70(1H,s),8.84(2H,s),7.31(2H,d,J=9.1Hz),7.21(2H,s),6.71(2H,d,J=9.1Hz),4.02(2H,t,J=8.3Hz),3.77-3.70(8H,brm),3.30(2H,t,J=7.4Hz),3.22(2H,t,J=8.3Hz),2.83(3H,s),2.44-2.17(8H,brm),2.28(2H,t,J=7.0Hz),2.19(3H,s),1.68-1.55(2H,m).

<3456> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 588 (M+H)⁺

<3457> 실시예 1-D-195

<3458> {3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-195)



<3459>

<3460> 3-브로모-4-플루오로벤조산 대신에 3-브로모-2-플루오로벤조산(200 mg, 0.913 mmol), 모르폴린(95.5 μl, 1.10 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 (3-브로모-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물(265 mg)을 얻었다.

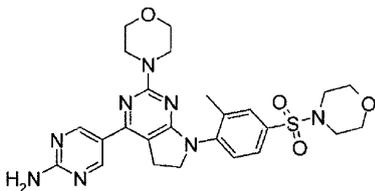
<3461> (3-브로모-4-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논 대신에 얻어진 (3-브로모-2-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물(56.1 mg)과 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70.0 mg, 0.130 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로의 방법으로 아미노화를 행하여 {3-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-플루오로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 황색 고체(110 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-195)의 황색 분말(15.0 mg, 23 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),7.76(1H,dt,J=3.0,7.7Hz),7.31-7.19(2H,m),5.23(2H,s),4.28-3.96(4H,m),3.87-3.37(14H,m),3.32(2H,t,J=8.6Hz).

<3462> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507(M+H)⁺.

<3463> 실시예 1-D-196

<3464> 5-{7-[2-메틸-4-(모르폴린-4-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-196)



<3465>

<3466> 실시예 1-D-98의 4-브로모-N-Boc-N-(3-히드록시-프로필)-벤젠술폰아미드 대신에 4-(4-브로모-3-메틸-벤젠술폰일)-모르폴린(4-브로모-3-메틸-벤젠술폰일클로라이드와 모르폴린으로부터 제조함. 66 mg)을 이용한 실시예 1-D-98과 마찬가지로의 조작을 행하여 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[2-메틸-4-(모르폴린-4-술폰일)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-196)의 담황색 분말(81 mg, 80

(%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),7.68(1H,d,J=2.1Hz),7.62(1H,dd,J=8.4,2.1Hz),7.43(1H,d,J=8.4Hz),5.66(2H,s),4.04(2H,t,J=8.1Hz),3.78(4H,t,J=4.5Hz),3.70(8H,s),3.35(2H,t,J=8.1Hz),3.07(4H,t,J=4.5Hz),2.36(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 539(M+H)⁺.

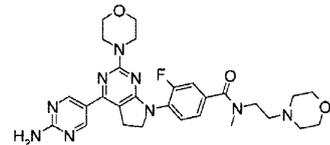
<3467>

<3468>

실시예 1-D-197

<3469>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-197)



<3470>

<3471>

모르폴린 대신에 실시예 1-D-139의 공정 A에서 얻어진 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(98.8 mg, 0.685 mmol), 3-브로모-4-플루오로벤조산 대신에 4-브로모-3-플루오로벤조산(100 mg, 0.457 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-브로모-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물(153 mg)을 얻었다.

<3472>

(3-브로모-4-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논 대신에 얻어진 4-브로모-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물(68 mg), 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70.0 mg, 0.130 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로의 방법으로 아미노화를 행하여 {4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(161 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-197)의 황색 분말(35.5 mg, 49 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.91(2H,s),7.81(1H,dd,J=8.6,7.6Hz),7.36(1H,dd,J=6.4,1.8 Hz),7.32(1H,dd,J=8.6,1.8Hz),6.25(2H,s),4.17(2H,t,J=8.1Hz),4.06-4.02(6H,m),3.80-3.70(8H,m),3.41-3.33(2H,m),3.31(2H,t,J=8.1Hz),3.07(3H,s),2.72-2.68(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 564(M+H)⁺.

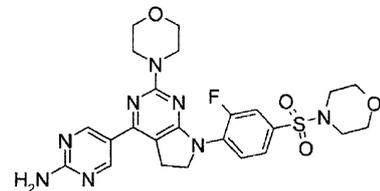
<3473>

<3474>

실시예 1-D-198

<3475>

5-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-198)



<3476>

<3477>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐)-모르폴린(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐클로라이드와 모르폴린으로부터 제조함. 66 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-96과 마찬가지로의 방법으로 (5-{7-[2-플루오로-4-(모르폴린-4-술포닐)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-198)의 담황색 분말(48 mg, 53 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),8.11(1H,t,J=7.9Hz),7.56(1H,s),7.53(1H,s),5.41(2H,s),4.23(2H,t,J=7.2Hz),3.80(4H,brs),3.77(8H,brs),3.33(2H,t,J=8.2Hz),3.08-3.06(4H,m).

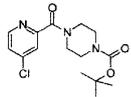
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 543(M+H)⁺.

실시예 1-D-199

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메탄올(D-199)

공정 A

4-(4-클로로-피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르



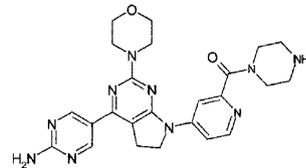
4-클로로피롤린산 염화물(175 mg, 0.994 mmol)의 디클로로메탄 용액(4 ml)에 N-에틸디소프로필아민(346 μl, 1.99 mol)과 N-Boc-피페라진(278 mg, 1.49 mmol)을 가하여 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=60/1)로 정제하여 4-(4-클로로-피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(166 mg, 51 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.48(d,1H,J=5.4Hz),7.67(d,1H,J=2.1Hz),7.37(dd,1H,J=2.1 Hz,J=5.3Hz),3.77(t,2H,J=4.6Hz),3.51(m,6H),1.48(s,9H).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 326(M+H)⁺.

공정 B

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일-메탄올(D-199)



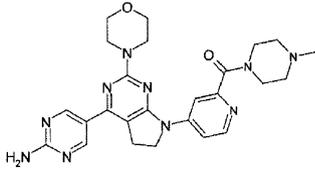
4-클로로피롤린산 t-부틸아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 4-(4-클로로-피리딘-2-카르보닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(163 mg, 0.500 mmol), 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(245 mg, 445 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 아미노화를 행하여 4-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-카르보닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 황색 고체(239 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화 및 탈 BOC화를 행하여 목적물 (D-199)의 황색 분말(67 mg, 49 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃+MeOH-d₄) δ (ppm):8.87(2H,s),8.45(1H,d,J=5.8Hz),8.11(1H,dd,J=2.1,5.8Hz),7.79(1H,d,J=2.1Hz),4.14(2H,t,J=8.2Hz),3.85(10H,m),3.61(2H,t,J=4.6Hz),3.35(2H,t,J=8.2Hz),3.03(2H,t,J=4.6Hz),2.92(2H,t,J=4.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489(M+H)⁺.

실시예 1-D-200

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-4-메틸-피페라진-1-일-메탄올(D-200)



<3493>

<3494>

4-클로로피콜린산 염화물, N-Boc-피페라진 대신에 N-메틸피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-199의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 (4-클로로-피리딘-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(215 mg, 0.398 mmol), 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 얻어진 (4-클로로-피리딘-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(105 mg, 0.438 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 아미노화를 행하여 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(285 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-200)의 황색 분말(69 mg, 38 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.89(2H,s),8.47(1H,d,J=6.0Hz),8.09(1H,dd,J=2.1,6.0Hz),7.79(1H,d,J=2.1Hz),5.28(2H,s),4.12(2H,t,J=8.8Hz),3.85(10H,m),3.69(2H,m),3.33(2H,t,J=8.8Hz),2.57(2H,m),2.47(2H,m),2.36(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H) $^+$.

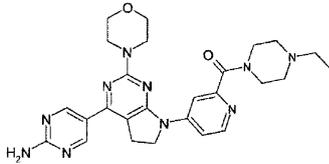
<3495>

<3496>

실시예 1-D-201

<3497>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 (D-201)}



<3498>

<3499>

4-클로로피콜린산 염화물과 N-Boc-피페라진 대신에 N-에틸피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-199의 공정 A와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 (4-클로로-피리딘-2-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(232 mg, 0.430 mmol), 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 얻어진 (4-클로로-피리딘-2-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(120 mg, 0.473 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 아미노화를 행하여 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(225 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-201)의 황색 분말(85 mg, 57 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.90(2H,s),8.47(1H,d,J=6.0Hz),8.09(1H,dd,J=2.1,6.0Hz),7.79(1H,d,J=2.1Hz),5.27(2H,s),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.84(10H,m),3.72(2H,m),3.34(2H,t,J=8.2Hz),2.55(6H,m),1.15(3H,t,J=6.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 517(M+H) $^+$.

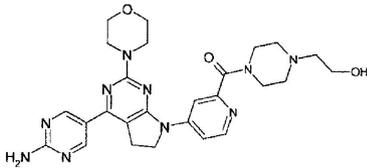
<3500>

<3501>

실시예 1-D-202

<3502>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일]-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일)-메타논 (D-202)}



<3503>

<3504>

4-클로로피콜린산 염화물, N-Boc-피페라진 대신에 4-(2-히드록시에틸)피페라진을 이용하고, 실시예 1-D-199의 공정 A와 마찬가지로 방법으로 아미드화를 행하여 (4-클로로-피리딘-2-일)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(282 mg, 0.52 mmol), 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-클로로-피리딘-2-일)-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논(175 mg, 0.65 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 아미노화하여 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일]-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일]-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-메타논의 조 생성물을 무색 고체(210 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-202)의 무색 분말(114 mg, 80 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.48(1H,d,J=5.7Hz),8.10(1H,dd,J=2.2,6.1Hz),7.78(1H,d,J=2.2Hz),5.29(2H,s),4.11(2H,t,J=8.2Hz),3.85(10H,m),3.66(4H,m),3.33(2H,t,J=8.2Hz),2.59(7H,m).

<3505>

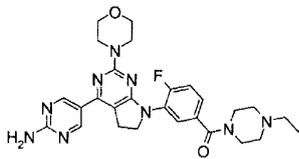
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 533(M+H)⁺.

<3506>

실시예 1-D-203

<3507>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-203)



<3508>

<3509>

3-브로모-4-플루오로벤조산(200 mg, 0.913 mmol), 모르폴린 대신에 N-에틸피페라진(232 μl, 1.10 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로 방법으로 아미드화를 행하여 (3-브로모-4-플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물(292 mg)을 얻었다.

<3510>

(3-브로모-4-플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논 대신에 얻어진 (3-브로모-4-플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물(81.8 mg)과 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70.0 mg, 0.130 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-16과 마찬가지로 방법으로 아미노화를 행하여 {3-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일]-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(152 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-203)의 황색 분말(48.5 mg, 70 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.91(2H,s),7.80(1H,d,J=7.3Hz),7.28-7.19(2H,m),6.22(2H,s),4.13(2H,t,J=7.4Hz),3.78-3.69(8H,m),3.51-3.47(4H,m),3.32(2H,t,J=7.4Hz),3.09(2H,q,J=7.6Hz),2.74-2.66(4H,m),1.38(3H,t,J=7.6Hz).

<3511>

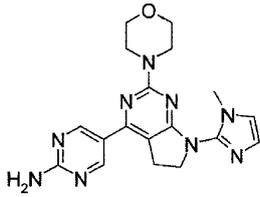
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 534(M+H)⁺.

<3512>

실시예 1-D-204

<3513>

5-[7-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-204)



<3514>

<3515>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg, 0.185 mmol), 2-브로모-1-메틸-1H-이미다졸(36 μ l, 0.370 mmol), 요오드화구리(7 mg, 0.037 mmol), N,N'-디메틸에틸렌디아민(36 μ l, 0.370 mmol), 탄산칼륨(51 mg, 0.370 mmol)의 디옥산(3 ml) 용액을 초음파 조 사하에 탈기하고, 100 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온에 냉각한 후, 포화 염화암모늄 수용액 을 첨가하고, 아세트산에틸(50 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(50 ml)으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축함으로써 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제함으로써, 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-[7-(3-메틸-3H-이미다졸-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 갈색 유상 물질로서 얻었다(142 mg).

<3516>

이를 TFA(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(60 mg, 0.370 mmol) 존재하에 4 시간 동안 환류하였다. 반응 액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/0.8 N-암모니아메탄올=100/1 내지 10/1)로 정제함으로써, 목적물 (D-204)을 담황색 분말로서 얻었다(86 mg, 수율 70 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.84(1H,d,J=1.5 Hz),7.47(1H,s),7.38(1H,s),7.21(1H,s), 5.76(2H,d,J=1.6Hz),4.16(2H,t,J=7.9Hz),3.69(3H,s),3.63 (8H,s),3.39(2,t,J=7.7Hz).

<3517>

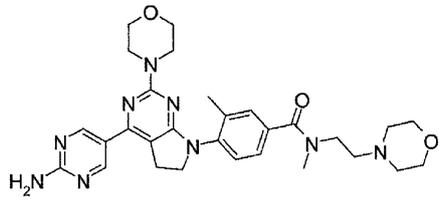
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 380(M+H)⁺.

<3518>

실시예 1-D-205

<3519>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드(D-205)



<3520>

<3521>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-브로모-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈아미드 (114 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤즈 아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-205)의 갈색 유 상 물질(68 mg, 66 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.83(2H,s),7.40-7.29(3H,m),4.00(2H,t,J=8.0Hz),3.80(4H, s),3.62 (14H,brs),3.35(3H,s),3.07(2H,s),2.93(2H,s),2.28(3H,s).

<3522>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 560(M+H)⁺.

<3523>

실시예 1-D-206

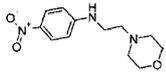
<3524>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐)-아미드(D-206)

<3525>

공정 A

<3526> (2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민

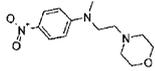


<3527>

<3528> 1-브로모-3-니트로-벤젠 대신에 1-요오드-4-니트로-벤젠(500 mg)과 모르폴린 대신에 2-모르폴린-4-일-에틸아민(316 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(315 mg, 62 %).

<3529> 공정 B

<3530> 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민

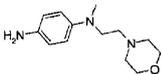


<3531>

<3532> N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 (2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민(126 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(125 mg, 94 %).

<3533> 공정 C

<3534> N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠-1,4-디아민

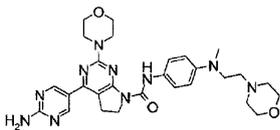


<3535>

<3536> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄 대신에 공정 B에서 얻어진 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-(4-니트로-페닐)-아민(125 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(91.1 mg, 82 %).

<3537> 공정 D

<3538> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드(D-206)



<3539>

<3540> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 C에서 얻어진 N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠-1,4-디아민(56.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-206)의 황색 고체를 얻었다(64 mg, 57 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 10.76(1H,s), 8.90(2H,s), 7.39(2H,d,J=8.9Hz), 6.83(2H,d,J=8.9 Hz), 4.04(2H,t,J=8.3Hz), 3.90-3.60(16H,brm), 3.39-3.18(6H,brm), 2.89(3H,s).

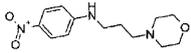
<3541> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 561 (M+H) $^+$

<3542> 실시예 1-D-207

<3543> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-아미노]-페닐}-아미드(D-207)

<3544> 공정 A

<3545> (3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-아민

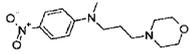


<3546>

<3547> 1-브로모-3-니트로-벤젠 대신에 1-요오드-4-니트로-벤젠(500 mg)과, 모르폴린 대신에 3-모르폴린-4-일-프로필아민(353 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-105의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(219 mg, 41 %).

<3548> 공정 B

<3549> 메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-아민

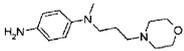


<3550>

<3551> N-(3-브로모-페닐)-N-메틸-아세트아미드 대신에 공정 A에서 얻어진 (3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-아민(133 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-135의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다.

<3552> 공정 C

<3553> N-메틸-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤젠-1,4-디아민

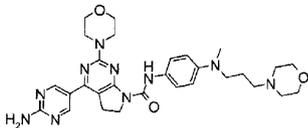


<3554>

<3555> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄 대신에 공정 B에서 얻어진 메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-아민을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(117 mg, 94 %).

<3556> 공정 D

<3557> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-아미노]-페닐]-아미드(D-207)



<3558>

<3559> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과, 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 C에서 얻어진 N-메틸-N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-벤젠-1,4-디아민(59.8 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-[메틸-(3-모르폴린-4-일-프로필)-아미노]-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-207)의 황색 고체를 얻었다(49.3 mg, 43 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 10.81(1H,s), 8.89(2H,s), 7.42(2H,d,J=8.5Hz), 6.93(2H,d,J=8.5 Hz), 4.04(2H,t,J=8.1Hz), 3.82-3.68(12H,brm), 3.39(2H,t,J=6.9Hz), 3.30-3.09(8H,brm), 2.93(3H,s), 1.94-1.81(2H,m).

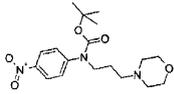
<3560> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575 (M+H)⁺

<3561> 실시예 1-D-208

<3562> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-페닐]-아미드(D-208)

<3563> 공정 A

<3564> (3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-카르바산 tert-부틸에스테르

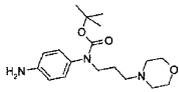


<3565>

<3566> 실시예 1-D-207의 공정 A에서 얻어진 (3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-아민(86.7 mg)의 아세트니트릴 용액(3 ml)에 이탄산디-tert-부틸(85.6 mg)과 DMAP(4.0 mg)를 첨가하고, 실온에서 6.5 시간 동안 교반하였다. 포화 염화나트륨 수용액(10 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(20 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매로 증류 제거하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을 얻었다(118 mg, 99 %).

<3567> 공정 B

<3568> (4-아미노-페닐)-(3-모르폴린-4-일-프로필)-카르바산 tert-부틸에스테르

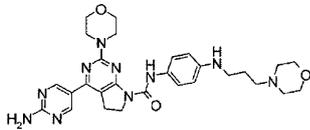


<3569>

<3570> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메탄 대신에 공정 A에서 얻어진 (3-모르폴린-4-일-프로필)-(4-니트로-페닐)-카르바산 tert-부틸에스테르(118 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로 목적물을 얻었다(59.3 mg, 55 %).

<3571> 공정 C

<3572> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-페닐]-아미드(D-208)



<3573>

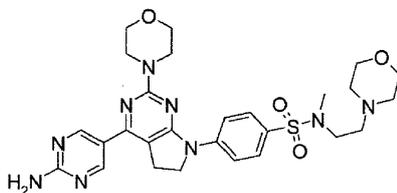
<3574> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과, 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-(3-모르폴린-4-일-프로필)-카르바산 tert-부틸에스테르(59.3 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로 수법으로{4-[(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보닐)-아미노]-페닐)-(3-모르폴린-4-일-프로필)-카르바산 tert-부틸에스테르를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-208)의 황색 고체를 얻었다(36.4 mg, 43 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 10.82(0H,s), 8.89(2H,s), 7.41(2H,d, J=8.7Hz), 6.89(2H,d, J=8.7 Hz), 4.04(2H,t, J=8.2Hz), 3.87-3.68(12H,brm), 3.33-3.14(10H,brm), 2.01-1.87(2H,m).

<3575> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561 (M+H)⁺

<3576> 실시예 1-D-209

<3577> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-209)



<3578>

<3579>

실시에 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-브로모-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술포나미드(4-브로모-벤젠술포닐클로라이드와 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민으로부터 제조함. 70 mg)를 이용하고, 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술포나미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-209)의 담황색 무형정(17 mg, 16 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),7.96(2H,d,J=8.9Hz),7.81(2H,d,J=8.9Hz),5.28(2H,s),4.14(2H,t,J=8.7Hz),3.85-3.82(8H,m),3.70-3.69(4H,m),3.33(2H,t,J=8.7Hz),3.18(2H,t,J=6.8Hz),2.82(3H,s),2.57(2H,t,J=6.8Hz),2.49-2.48(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 582(M+H)⁺.

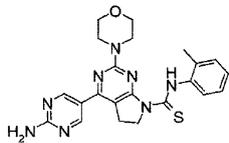
<3580>

<3581>

실시에 1-D-210

<3582>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 o-톨릴아미드(D-210)



<3583>

<3584>

빙냉한 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 60 % 유성 NaH(18 mg)를 첨가하고, 실온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 o-톨릴이소티오시아네이트(59.8 μl, 0.445 mmol)를 가하고 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 빙냉하고, 물(1 ml)로 억제하였다. 이를 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(10 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 황산나트륨을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 o-톨릴아미드의 조 생성물을 갈색 고체(134 mg)로서 얻었다. 또한 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-210)의 황색 분말(35.9 mg, 54 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.41(1H,s),8.92(2H,s),7.45-7.25(4H,m),5.56(2H,brs),4.59(2H,t,J=8.4Hz),3.84-3.58(8H,m),3.24(2H,t,J=8.4Hz),2.32(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449(M+H)⁺.

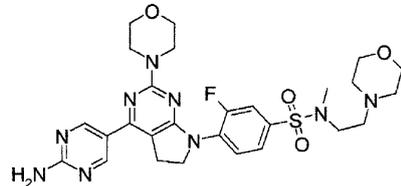
<3585>

<3586>

실시에 1-D-211

<3587>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술포나미드(D-211)



<3588>

<3589>

실시에 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술포닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-브로모-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술포나미드(4-브로모-3-플루오로-벤젠술포닐클로라이드와 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민으로부터 제조함. 73 mg)를 이용하고, 실시에 1-D-96과 마찬가지로의 조작을 행하여 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술포나미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-211)의 유백색 분말(12 mg, 11 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): (1H,d,J=4.8Hz), 8.89(2H,s), 8.06(1H,t,J=8.2Hz), 7.64-7.57(1H,m), 5.33(2H,s), 4.21(2H,t,J=7.3Hz), 3.78-3.75(12H,m), 3.34-3.28(4H,m), 2.87(3H,s), 2.68-2.61(6H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 600(M+H)⁺.

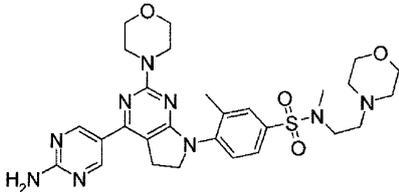
<3590>

실시예 1-D-212

<3591>

<3592>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,N-디메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(D-212)



<3593>

<3594>

실시예 1-D-96에서 이용한 1-(3-브로모-벤젠술폰닐)-4-에틸-피페라진 대신에 4-브로모-3-메틸-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드(4-브로모-3-메틸-벤젠술폰닐클로라이드와 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민으로부터 제조함. 70 mg)를 이용하고 실시예 1-D-96과 마찬가지로의 조작을 행하여 4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메틸-N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-벤젠술폰아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-212)의 유백색 분말(7 mg, 10 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.71(1H,d,J=2.1Hz), 7.65(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.42(1H,d,J=8.4Hz), 4.03(2H,t,J=8.0Hz), 3.93(4H,brs), 3.70(8H,brs), 3.48(2H,t,J=6.4Hz), 3.34(2H,t,J=8.0Hz), 2.95(6H,brs), 2.90(3H,s), 2.36(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 596(M+H)⁺.

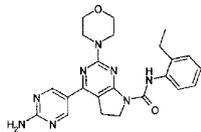
<3595>

<3596>

실시예 1-D-213

<3597>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-에틸-페닐)-아미드(D-213)



<3598>

<3599>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2-에틸-페닐아민(21.8 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-에틸-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-213)의 무색 고체를 얻었다(39.3 mg, 56 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 10.30(1H,s), 8.85(2H,s), 7.52(2H,d,J=6.9Hz), 7.33-7.12(5H,m), 4.05(2H,t,J=8.5Hz), 3.74-3.63(8H,brm), 3.24(2H,t,J=8.5Hz), 2.63(2H,q,J=7.5Hz), 1.16(3H,t,J=7.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 447 (M+H)⁺

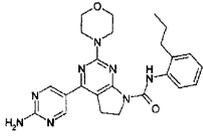
<3600>

<3601>

실시예 1-D-214

<3602>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-프로필-페닐)-아미드(D-214)



<3603>

<3604>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2-프로필-페닐아민(24.3 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-프로필-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-214)의 무색 고체를 얻었다(45.7 mg, 66 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 10.31(1H,s), 8.85(2H,s), 7.50(1H,d,J=6.8Hz), 7.30-7.10(5H,m), 4.05(2H,t,J=8.6Hz), 3.74-3.64(8H,brm), 3.25(2H,t,J=8.6Hz), 2.59(2H,t,J=7.8Hz), 1.55(2H,td,J=7.8,7.3Hz), 0.86(3H,t,J=7.3Hz).

<3605>

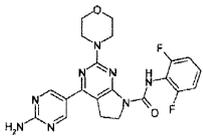
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461 (M+H)⁺

<3606>

실시예 1-D-215

<3607>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드(D-215)



<3608>

<3609>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 2,6-디플루오로-페닐아민(23.2 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-215)의 무색 고체를 얻었다(37.8 mg, 55 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 10.51(1H,s), 8.85(2H,s), 7.42-7.30(1H,m), 7.27-7.16(4H,m), 4.04(2H,t,J=8.4Hz), 3.74-3.64(8H,brm), 3.26(2H,t,J=8.4Hz).

<3610>

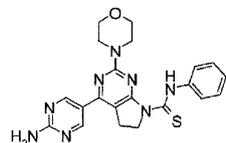
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 455 (M+H)⁺

<3611>

실시예 1-D-216

<3612>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산페닐아미드(D-216)



<3613>

<3614>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.0 mg, 0.148 mmol), o-톨릴이소티오시아네이트 대신에 페닐이소티오시아네이트(53.0 μl , 0.447 mmol)를 이용하고, 실시예 1-D-210과 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산페닐아미드의 조 생성물을 갈색 고체(155 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-216)의 황색 분말(34.5 mg, 55 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.95(1H,s),8.91(2H,s),7.61(1H,d,J=7.6Hz),7.42(2H,t,J=7.6Hz),7.27(1H,d,J=7.6Hz),5.31(2H,brs),4.59(2H,t,J=8.2Hz),3.80-3.77(8H,m),3.23(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 435(M+H)⁺.

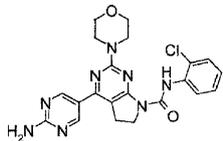
<3615>

실시예 1-D-217

<3616>

<3617>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-클로로-페닐)-아미드(D-217)



<3618>

<3619>

빙냉한 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol)의 DMF 용액(2 ml)에 60 % 유성 NaH(18 mg)를 첨가하고, 실온에서 15 분간 교반하였다. 반응액에 2-클로로페닐이소시아네이트(53.4 μl, 0.445 mmol)를 가하고 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 빙냉하고, 물(1 ml)로 억제하였다. 이를 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 물(10 ml×2)로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 황산나트륨을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일]-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-클로로-페닐)-아미드의 조 생성물을 갈색 고체(115 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈PMB화를 행하여 목적물 (D-217)의 무색 분말(39.2 mg, 58 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.77(1H,s),8.85(2H,s),7.99(1H,d,J=8.1Hz),7.54(1H,d,J=8.1Hz),7.37(1H,t,J=8.1Hz),7.23(2H,s),7.16(1H,t,J=8.1Hz),4.07(2H,t,J=7.6Hz),3.81-3.65(8H,m),3.25(2H,t,J=7.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453(M+H)⁺.

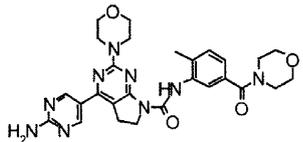
<3620>

실시예 1-D-218

<3621>

<3622>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-218)



<3623>

<3624>

실시예 1-D-17과 마찬가지로의 수법으로 4-메틸-3-니트로-벤조산(730 mg, 4.03 mmol), 1-에틸피페라진 대신에 모르폴린(420 μl, 4.79 mmol)을 이용하여 아미드화, 환원 반응을 행하여 (모르폴린-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논의 조 생성물을 무색 고체로서 얻었다(880 mg). 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 상기 공정에서 얻어진 (모르폴린-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논의 조 생성물(82 mg)을 이용하고, 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물(100 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(20 mg, 20 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆)(ppm):8.73(2H,s),7.51(1H,s),7.15(1H,m),7.00(1H,m),4.06(2H,m),
3.71-3.31(16H,m),2.97(2H,m),2.12(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

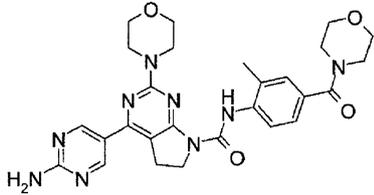
<3625>

<3626>

실시예 1-D-219

<3627>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-219)



<3628>

<3629>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(25 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-219)의 회백색 분말(20 mg, 39 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.37(1H,s),8.85(2H,s),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.30-7.26(3H,m),4.06(2H,t,J=8.3 Hz),3.70(2H,d,J=4.0Hz),3.60(2H,s),3.33(12H,s),3.25(2H,t,J=8.3Hz),3.17(1H,d,J=5.3Hz),2.31(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 546(M+H)⁺.

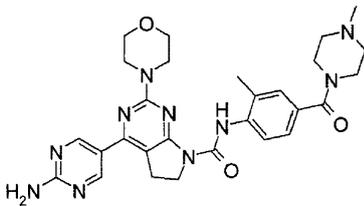
<3630>

<3631>

실시예 1-D-220

<3632>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-220)



<3633>

<3634>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(26 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-220)의 회백색 분말(11 mg, 21 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.39(1H,s),8.85(2H,s),7.74(1H,s),7.33-7.26(3H,m),5.76(1H,s),4.06(2H,t, J=8.2Hz),3.71(4H,s),3.35(13H,s),3.18(2H,s),2.66(2H,s),2.32(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 559(M+H)⁺.

<3635>

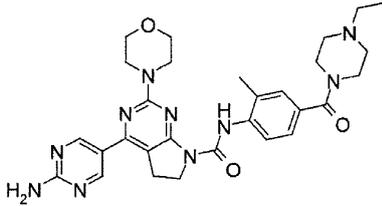
<3636>

실시예 1-D-221

<3637>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피

페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-221)



<3638>

<3639>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄올(28 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-221)의 회백색 분말(10 mg, 19 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.48(1H,s),8.91(2H,s),7.73(1H,d,J=8.2Hz),7.33(1H,d,J=1.5Hz),7.28-7.24(2H, m),5.39(1H,d,J=4.0Hz),4.23(2H,t,J=8.5Hz),3.78(16H,s),3.25(2H,t,J=8.5Hz),2.50(2H,dd,J=13.7,6.9 Hz),2.34(3H,s),1.13(3H,t,J=7.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 573(M+H)⁺.

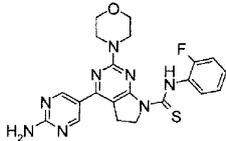
<3640>

<3641>

실시예 1-D-222

<3642>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-플루오로-페닐)-아미드(D-222)



<3643>

<3644>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.0 mg, 0.148 mmol), o-톨릴이소티오시아네이트 대신에 2-플루오로페닐이소티오시아네이트(54.6 μl, 0.445 mmol)를 이용하고, 실시예 1-D-210과 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2-플루오로-페닐)-아미드의 조 생성물을 갈색 고체(120 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-222)의 황색 분말(54.5 mg, 80 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):12.74(1H,s),8.87(2H,s),8.03(1H,dt,J=7.9,1.8Hz),7.51-7.06(5H,m),4.38(2H,t,J=8.1Hz),3.71-3.65(8H,m),3.26(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 453(M+H)⁺.

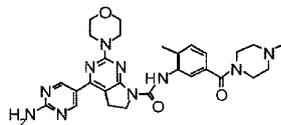
<3645>

<3646>

실시예 1-D-223

<3647>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-223)



<3648>

<3649>

실시예 1-D-218과 같이, 모르폴린 대신에 1-메틸-피페라진(0.53 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이

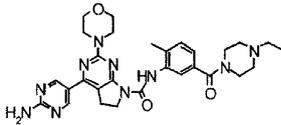
4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물(123 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(29 mg, 34 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 10.4(1H,s), 8.85(2H,s), 7.68(1H,s), 7.33(1H,m), 7.23(2H,s), 7.10(1H,m), 4.06(2H,m), 3.70(8H,m), 3.33-3.25(6H,m), 2.52-2.31(7H,m), 2.20(3H,s)

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 559(M+H)⁺.

<3650> 실시예 1-D-224

<3652> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-224)



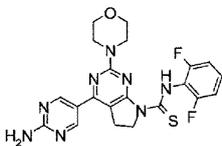
<3653> 실시예 1-D-218과 같이, 모르폴린 대신에 1-에틸-피페라진(0.6 ml)을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물(126 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(82 mg, 93 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ : 10.4(1H,s), 8.85(2H,s), 7.68(1H,s), 7.33(1H,m), 7.23(2H,s), 7.10(1H,m), 4.07(2H,m), 3.70(8H,m), 3.39-3.24(6H,m), 2.52-2.31(9H,m), 1.00(3H,t, J=7.0 Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 573 (M+H)⁺.

<3655> 실시예 1-D-225

<3657> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드(D-225)



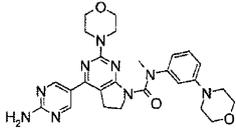
<3658> <3659> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol), o-톨릴이소티오시아네이트 대신에 2,6-디플루오로페닐이소티오시아네이트(57.0 μl, 0.441 mmol)를 이용하고, 실시예 1-D-210과 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산(2,6-디플루오로-페닐)-아미드의 조 생성물을 황색 고체(108 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB 화를 행하여 목적물 (D-225)의 황색 분말(59.4 mg, 85 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.21(1H,s), 8.87(2H,s), 7.50-7.16(3H,m), 5.76(2H,brs), 4.35(2H,t, J=7.9Hz), 3.87-3.37(8H,m), 3.28(2H,t, J=7.9Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 471(M+H)⁺.

<3660> <3661> 실시예 1-D-226

<3662> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-226)



<3663>

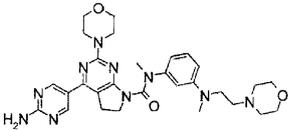
<3664> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드(112 mg)와 2-피페라진-1-일-에탄올 대신에 모르폴린(15.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-모르폴린-4-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물(1-D-226)의 황색 고체(47.3 mg, 61 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ :8.82(2H,s),7.21(1H,t,J=8.1Hz),6.83-6.67(3H,m),5.92(2H,brs),3.94-3.68(14H,m),3.43(3H,s),3.14-3.03(6H,m).

<3665> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 518 (M+H)⁺

<3666> 실시예 1-D-227

<3667> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-{3-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드(D-227)



<3668>

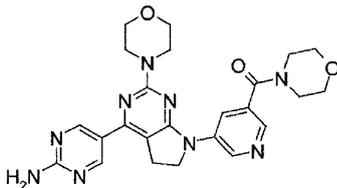
<3669> 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(3-브로모-페닐)-메틸-아미드(112 mg)와 2-피페라진-1-일-에탄올 대신에 실시예 1-D-139의 공정 A에서 얻어지는 메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아민(25.8 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-153의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{3-[메틸-(2-모르폴린-4-일-에틸)-아미노]-페닐}-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-227)의 갈색 고체(18.6 mg, 22 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ :8.80(2H,s),7.15(1H,t,J=7.8Hz),6.62-6.47(3H,m),5.24(2H,brs),3.88-3.65(14H,m),3.46-3.37(5H,m),3.07(2H,t,J=8.0Hz),2.91(3H,s),2.51-2.39(6H,m).

<3670> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575 (M+H)⁺

<3671> 실시예 1-D-228

<3672> {5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-모르폴린-4-일-메탄(D-228)



<3673>

<3674> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (5-브로모-피리딘-3-일)-모르폴린-4-일-메탄(38 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-3-일]-모르폴린-4-일-메탄의 조 생성물을 얻고,

추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-228)의 황색 분말(45 mg, 100 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.21(1H,d,J=2.8Hz),8.83(2H,s),8.28(2H,d,J=1.3Hz),8.23(2H,t,J=2.2Hz),5.76(1H,s),4.14(2H,t,J=8.0Hz),3.71(14H,s),3.55-3.51(2H,m),3.34(2H,t,J=8.6Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490(M+H)⁺.

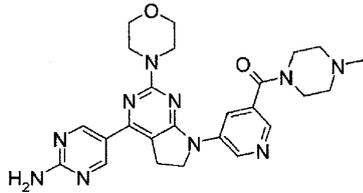
<3675>

<3676>

실시예 1-D-229

<3677>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-229)



<3678>

<3679>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (5-브로모-피리딘-3-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(40 mg, 실시예 1-D-25의 공정 A에 준하여 조정함)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-3-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-229)의 담황색 분말(42 mg, 91 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.18(1H,s),8.83(2H,s),8.26(2H,s),7.13(1H,s),5.76(1H,s),4.14(2H,t,J=8.0Hz),3.71(8H,s),3.34(10H,s),2.40(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 503(M+H)⁺.

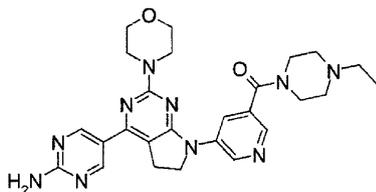
<3680>

<3681>

실시예 1-D-230

<3682>

{5-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-3-일}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(D-230)



<3683>

<3684>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (5-브로모-피리딘-3-일)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(42 mg, 실시예 1-D-25의 공정 A에 준하여 조정함)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [5-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-3-일}-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-230)의 담황색 분말(46 mg, 96 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.16(1H,s),8.83(2H,d,J=1.0Hz),8.25(2H,s),7.13(1H,s),5.76(1H,d,J=1.3Hz),4.15(2H,t,J=8.0Hz),3.71(8H,s),3.34(8H,s),2.44(2H,s),1.04(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 517(M+H)⁺.

<3685>

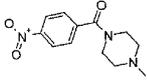
<3686>

실시예 1-D-231

<3687> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-231)

<3688> 공정 A

<3689> (4-메틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-페닐)-메타논

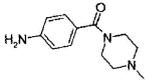


<3690>

<3691> 3-니트로-벤조산 대신에 4-니트로-벤조산(1 g)과 1-에틸-피페라진 대신에 1-메틸-피페라진(797 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다.

<3692> 공정 B

<3693> (4-아미노-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논

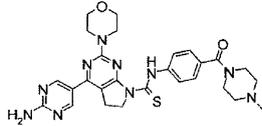


<3694>

<3695> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 (4-메틸-피페라진-1-일)-(4-니트로-페닐)-메타논을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 조 생성물로서 얻었다(291 mg, 22 %).

<3696> 공정 C

<3697> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-231)



<3698>

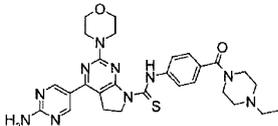
<3699> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(39.5 mg), 트리포스겐 대신에 티오포스겐(22.9 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-231)의 황색 고체를 얻었다(28.1 mg, 33 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 13.10(1H,s), 8.88(2H,s), 7.82(2H,d,J=8.4Hz), 7.52(2H,d,J=8.4 Hz), 4.38(2H,t,J=8.4Hz), 3.74-3.67(8H,brm), 3.52-3.38(4H,brm), 3.26(2H,t,J=8.4Hz), 3.17-3.04(4H,brm), 2.83(3H,s).

<3700> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561 (M+H)⁺

<3701> 실시예 1-D-232

<3702> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-232)



<3703>

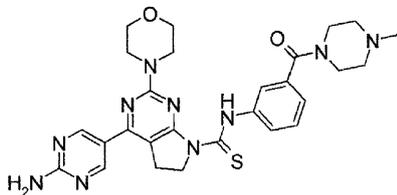
<3704> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 실시예 1-D-103의 공정 B에서 얻어지는 (4-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄올(42 mg), 트리포스겐 대신에 티오포스겐(22.9 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-232)의 무색 고체를 얻었다(54.1 mg, 62 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 13.11(1H,s), 8.90(2H,s), 7.83(2H,d,J=8.6Hz), 7.54(2H,d,J=8.6 Hz), 4.39(2H,t,J=8.0Hz), 3.72(8H,s), 3.59-3.44(4H,brm), 3.28(2H,t,J=8.0Hz), 3.22-3.01(6H,m), 1.23(3H,t,J=7.3Hz).

<3705> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575 (M+H)⁺

<3706> 실시예 1-D-233

<3707> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-233)



<3708>

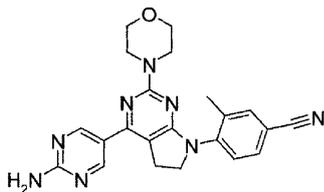
<3709> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메탄올 대신에 (3-아미노-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올(56 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-233)의 유백색 분말(11 mg, 13 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 13.07(1H,s), 8.87(2H,s), 7.80(1H,s), 7.65(1H,d,J=8.1Hz), 7.49(1H,t,J=7.7Hz), 7.29(2H,s), 7.25-7.23(1H,m), 4.38(2H,t,J=8.1Hz), 3.70(8H,brs), 3.61(4H,brs), 3.27(2H,t,J=8.1Hz), 2.33(4H,brs), 2.20(3H,s).

<3710> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561(M+H)⁺

<3711> 실시예 1-D-234

<3712> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-벤조니트릴 (D-234)



<3713>

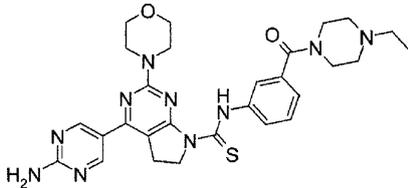
<3714> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (300 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 3-메틸-4-브로모벤조니트릴(120 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-벤조니트릴의 조 생성물을 얻고, 조 생성물 중 54 mg을 이용하고 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-234)의 유백색 분말(32 mg, 94 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.80(2H,s),7.81(1H,d,J=1.6Hz),7.71(1H,dd,J=8.4,1.6Hz),7.54(1H,d,J=8.4Hz),7.07(2H,s),4.03(2H,t,J=8.3Hz),3.56(8H,brs),3.31(2H,brs),2.26(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 415(M+H)⁺.

실시예 1-D-235

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-235)



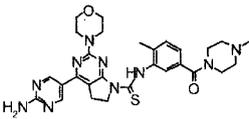
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(81 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메탄은 대신에 (3-아미노-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄(105 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-235)의 담황색 분말(22 mg, 26 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):13.07(1H,s),8.87(2H,s),7.80(1H,s),7.66(1H,d,J=7.3Hz),7.49(1H,t,J=7.8Hz),7.29(2H,s),7.26-7.23(1H,m),4.38(2H,t,J=8.2Hz),3.70(8H,s),3.66-3.63(2H,m),3.42(4H,brs),3.27(2H,brs),2.40(4H,brs),1.02(3H,t,J=7.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575(M+H)⁺.

실시예 1-D-236

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-236)



실시예 1-D-17과 같이, 1-에틸피페라진 대신에 1-메틸-피페라진을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물(82 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(7 mg).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 12.5(1H,s),8.87(2H,s),7.45(1H,s),7.39(1H,m),7.29(2H,s),7.23(1H,m),4.39(2H,m),3.65(8H,m),3.60-3.24(6H,m),2.31-2.20(7H,m),2.18(3H,s).

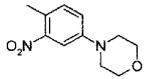
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575(M+H)⁺.

실시예 1-D-237

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-237)

<3728> 공정 A

<3729> 4-(4-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린

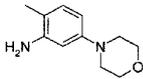


<3730>

<3731> 4-브로모-1-메틸-2-니트로-벤젠(500 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(120 mg), 인산칼륨(928 mg)에 모르폴린(242 mg), S-Phos(95 mg), 탈기한 DMF(5 ml)를 가하여 5 분간 초음파를 조사하였다. 이를 110 °C에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온에 냉각한 후 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하여 유기층을 포화식염수로 세정하고 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=4/1)로 정제하여 목적 화합물의 오렌지색 고체를 얻었다(478 mg, 93 %).

<3732> 공정 B

<3733> 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민

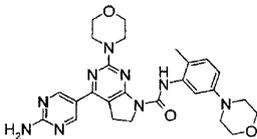


<3734>

<3735> 공정 A에서 얻어진 4-(4-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린(22 mg)의 메탄올 용액(10 ml)에 아연(65 mg)과 염화암모늄(16 mg)을 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 셀라이트 여과한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=30/1)로 정제하여 목적 화합물의 무색 고체를 얻었다(17 mg, 90 %).

<3736> 공정 C

<3737> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-237)



<3738>

<3739> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(150 mg)의 디클로로메탄/포화 탄산수소나트륨수=1/1 용액(14 ml)에 포스겐(20 %-톨루엔 용액, 0.41 ml)을 적하하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 유기층을 추출하여 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하였다. 이것에 디클로로메탄(7 ml)을 첨가하고, 공정 B에서 얻어진 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민(59 mg)과 트리에틸아민(58 μl)을 가하여 실온에서 철야 교반하였다. 이것에 물과 1M-HCl 수용액을 가하여 디클로로메탄/메탄올=50/1로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-237)의 상아색 고체를 얻었다(131 mg, 91 %).

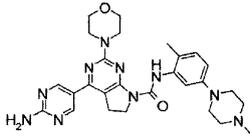
¹H-NMR(CDC₃) δ :10.30(1H,s),8.90(2H,s),7.35(1H,d,J=2.6Hz),7.12(1H,d,J=8.3Hz),
6.69(1H,dd,J=2.6Hz,8.3Hz),5.32(2H,s),4.22(2H,t,J=8.3Hz),3.80(12H,m),3.20(6H,m),
,2.24(3H,s)

<3740> LCMS(ESI⁺)m/z 518.14 (M+H)⁺

<3741> 실시예 1-D-238

<3742> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-

(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-238)



<3743>

<3744>

모르폴린 대신에 1-메틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-237의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 얻어지는 2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아민(69 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(150 mg)으로부터, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-238)의 상아색 고체를 얻었다(82 mg, 56 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 10.30(1H,s), 8.90(2H,s), 7.34(1H,d,J=2.2Hz), 7.10(1H,d,J=8.3Hz), 6.71(1H,dd,J=8.3Hz,2.2Hz), 5.27(2H,s), 4.22(2H,t,J=8.5Hz), 3.78(8H,m), 3.20(6H,m), 2.56(4H,m), 2.34(3H,s), 2.23(3H,s)

<3745>

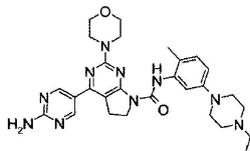
LCMS(ESI+)m/z 531.19 (M+H)⁺

<3746>

실시예 1-D-239

<3747>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-239)



<3748>

<3749>

모르폴린 대신에 1-에틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-237의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 얻어지는 5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐아민(73 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(200 mg)으로부터, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-239)의 상아색 고체를 얻었다(62 mg, 41 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 10.20(1H,s), 8.90(2H,s), 7.34(1H,d,J=2.6Hz), 7.10(1H,d,J=8.3Hz), 6.71(1H,dd,J=8.3Hz,2.6Hz), 5.31(2H,s), 4.22(2H,t,J=8.3Hz), 3.77(8H,m), 3.22(6H,m), 2.59(4H,m), 2.48(2H,q,J=7.2Hz), 2.23(3H,s), 1.12(3H,t,J=7.2Hz)

<3750>

LCMS(ESI+)m/z 545.15 (M+H)⁺

<3751>

실시예 1-D-240

<3752>

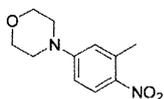
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-240)

<3753>

공정 A

<3754>

4-(3-메틸-4-니트로-페닐)-모르폴린

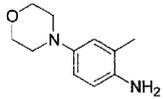


<3755>

<3756> 4-플루오로-2-메틸-1-니트로-벤젠(500 mg)의 DMSO 용액(8 ml)에 탄산칼륨(668 mg)과 모르폴린(0.42 ml)을 첨가하고, 80 °C에서 18 시간 동안 교반하였다. 이를 실온에 냉각한 후, 물(30 ml)을 가하여 아세트산에틸(50 ml×2)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 황산마그네슘을 여과 제거한 후 감압하에 용매를 증류 제거하여 목적 화합물의 황색 고체를 얻었다(680 mg, 95 %).

<3757> 공정 B

<3758> 2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아민

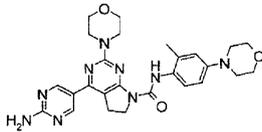


<3759>

<3760> 4-(4-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린 대신에 공정 A에서 얻어진 4-(3-메틸-4-니트로-페닐)-모르폴린(680 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물의 차색 고체를 얻었다(550 mg, 94 %).

<3761> 공정 C

<3762> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-240)



<3763>

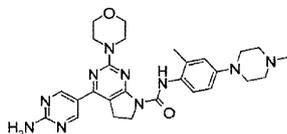
<3764> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐아민(39 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 이 화합물 195 mg을 이용하여 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-240)을 얻었다(90 mg, 63 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 10.23(1H,s), 8.91(2H,s), 7.47(1H,m), 6.82(2H,m), 5.31(2H,s), 4.22(2H,t, J=8.2Hz), 3.88(4H,m), 3.77(8H,m), 3.23(2H,t, J=8.2Hz), 3.15(4H,m), 2.30(3H,s)

<3765> LCMS(ESI+)m/z 518.1 (M+H)⁺

<3766> 실시예 1-D-241

<3767> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-241)



<3768>

<3769> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(150 mg)과 모르폴린 대신에 1-메틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-240의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 얻어지는 2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아민(63 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-241)을 얻었다(110 mg, 75 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.21(1H,s),8.90(2H,s),7.43(1H,d,J=8.7Hz),6.82(2H,m),5.29(2H,s),4.21(2H,t,J=8.5Hz),3.77(8H,m),3.22(6H,m),2.61(4H,m),2.38(3H,s),2.28(3H,s)

LCMS(ESI+)m/z 531.2 (M+H)⁺

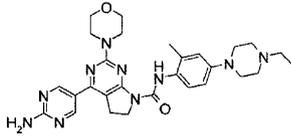
<3770>

실시예 1-D-242

<3771>

<3772>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-242)



<3773>

<3774>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 모르폴린 대신에 1-에틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-240의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로 얻어지는 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐아민(67 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-242)을 얻었다(110 mg, 76 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.20(1H,s),8.90(2H,s),7.43(1H,d,J=8.8Hz),6.82(2H,m),5.32(2H,s),4.22(2H,t,J=8.5Hz),3.77(8H,m),3.22(6H,m),2.62(4H,m),2.49(2H,q,J=7.2Hz),2.29(3H,s),1.14(3H,t,J=7.2Hz)

LCMS(ESI+)m/z 545.2 (M+H)⁺

<3775>

실시예 1-D-243

<3776>

<3777>

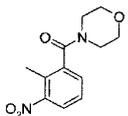
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-243)

<3778>

공정 A

<3779>

(2-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린-4-일-메탄론



<3780>

<3781>

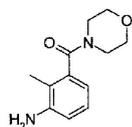
2-메틸-3-니트로-벤조산(500 mg)과 모르폴린(361 mg)의 DMF 용액(10 ml)에 WSCI(793 mg), HOBT(560 mg), N-에틸디소프로필아민(1.44 ml)을 가하여 실온에서 교반하였다. 이것에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출한 후, 포화 염화나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 여과 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=40/1 내지 10/1)로 정제하여 목적 화합물을 얻었다(587 mg, 85 %).

<3782>

공정 B

<3783>

(3-아미노-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메탄론



<3784>

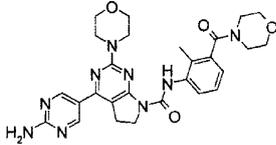
<3785>

4-(4-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린 대신에 공정 A에서 얻어진 (2-메틸-3-니트로-페닐)-모르폴린-4-일-메탄론

(587 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(385 mg, 75 %)

<3786> 공정 C

<3787> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-243)



<3788>

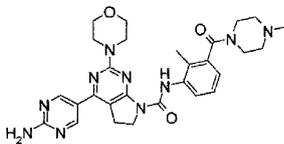
<3789> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 (3-아미노-2-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(67 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-243)을 얻었다(60 mg, 40 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.44(1H,s),8.91(2H,s),7.66(1H,d,J=8.1Hz),7.30(1H,d,J=7.6Hz), 7.03(1H,d,J=7.5Hz),5.30(2H,s),4.22(2H,t,J=8.5Hz),3.82(12H,m),3.57(2H,m),3.26(4 H, m), 2.27(3H, s)

<3790> LCMS(ESI+)m/z 546.2 (M+H)⁺

<3791> 실시예 1-D-244

<3792> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-244)



<3793>

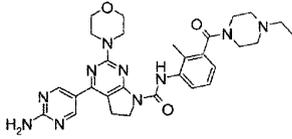
<3794> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 모르폴린 대신에 1-메틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-243의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 얻어지는 (3-아미노-2-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(71 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2-메틸-3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-244)를 얻었다(45 mg, 29 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ :10.42(1H,s),8.91(2H,s),7.66(1H,d,J=7.9Hz),7.29(1H,d,J=7.8Hz), 7.03(1H,d,J=7.4Hz),5.28(2H,s),4.23(2H,t,J=8.4Hz),3.81(10H,m),3.57(2H,m),3.25(4 H,m),2.28(8H,m)

<3795> LCMS(ESI+)m/z 559.2 (M+H)⁺

<3796> 실시예 1-D-245

<3797> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-245)



<3798>

<3799>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 모르폴린 대신에 1-에틸-피페라진을 이용함으로써 실시예 1-D-243의 공정 A 및 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 얻어지는 (3-아미노-2-메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(76 mg)을 2-메틸-5-모르폴린-4-일-페닐아민 대신에 이용하고, 실시예 1-D-237의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[3-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 2에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-245)을 얻었다(45 mg, 28 %).

¹H-NMR(CDC₃) δ :10.42(1H,s),8.91(2H,s),7.65(1H,d,J=8.2Hz),7.29(1H,d,J=7.8Hz),
7.03(1H,d,J=7.4Hz),5.28(2H,s),4.22(2H,t,J=8.3Hz),3.82(10H,m),3.26(4H,m),2.52(2
H,m),2.44(2H,q,J=7.2Hz),2.26(3H,s),1.09(3H,t,J=7.1Hz)

<3800>

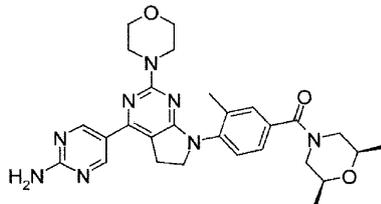
LCMS(ESI⁺)m/z 573.2 (M+H)⁺

<3801>

실시예 1-D-246

<3802>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논(D-246)



<3803>

<3804>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논(44 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-((2R,6S)-2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-246)의 담황색 분말(22 mg, 45 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.70(2H,s),7.43-7.38(3H,m),4.20(2H,t,J=8.4Hz),3.67(14H
,brs),3.35(2H,t,J=8.4Hz),2.31(3H,s),1.29-1.08(6H,m).

<3805>

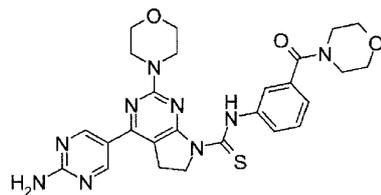
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 531(M+H)⁺.

<3806>

실시예 1-D-247

<3807>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-247)



<3808>

<3809>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (81 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 (3-아미노

-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(34 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산 [3-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-247)의 담황색 분말(50 mg, 61 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):13.07(1H,s),8.87(2H,s),7.82(1H,s),7.66(1H,d,J=8.6Hz),
7.50(1H,t,J=7.7Hz),7.28-7.24(1H,m),7.28(2H,s),4.39(2H,t,J=7.8Hz),3.27(2H,brs),3.
71(8H,s),3.62(8H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 548(M+H)⁺.

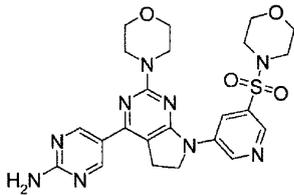
<3810>

실시예 1-D-248

<3811>

<3812>

5-{7-[5-(모르폴린-4-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-
피리미딘-2-일아민(D-248)



<3813>

<3814>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 4-(5-브로모-피리딘-3-술포닐)-모르폴린(염화 5-브로모-피리딘-3-술포닐과 모르폴린으로부터 제조함. 60 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[5-(모르폴린-4-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-248)의 유백색 분말(65 mg, 67 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.18(1H,d,J=2.1Hz),8.99(1H,d,J=2.3Hz),8.84(2H,s),8.5
2(1H,d,J=1.8Hz),7.12(2H,s),4.23(2H,t,J=7.8Hz),3.74-3.66(12H,m),3.37(2H,t,J=7.8
Hz),2.97-2.93(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 526(M+H)⁺.

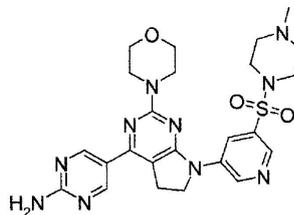
<3815>

실시예 1-D-249

<3816>

<3817>

5-{7-[5-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-
4-일}-피리미딘-2-일아민(D-249)



<3818>

<3819>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(5-브로모-피리딘-3-술포닐)-4-메틸-
피페라진(염화 5-브로모-피리딘-3-술포닐과 N-메틸피페라진으로부터 제조함. 65 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-
07과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-{7-[5-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-
4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기
탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-249)의 유백색 분말(66 mg, 66 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.17(1H,s),8.97(1H,d,J=1.8Hz),8.84(2H,s),8.52(1H,s),7.12(2H,s),4.22(2H,t,J=8.0Hz),3.75-3.70(8H,m),3.37(2H,t,J=8.0Hz),2.97(4H,brs),2.38(4H,brs),2.15(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 539(M+H)⁺.

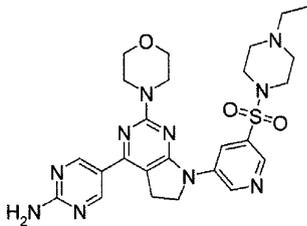
<3820>

<3821>

실시예 1-D-250

<3822>

5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-250)



<3823>

<3824>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 1-(5-브로모-피리딘-3-술포닐)-4-에틸-피페라진(염화 5-브로모-피리딘-3-술포닐과 N-에틸피페라진으로부터 제조함. 70 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 (5-{7-[5-(4-에틸-피페라진-1-술포닐)-피리딘-3-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-250)의 유백색 분말(46 mg, 45 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.18(1H,s),8.96(1H,d,J=2.1Hz),8.84(2H,s),8.51(1H,s),7.17(2H,s),4.22(2H,t,J=7.8Hz),3.75-3.69(8H,m),3.37(2H,t,J=7.8Hz),2.95(4H,brs),2.43(4H,brs),2.30(2H,q,J=7.1Hz),0.92(3H,t,J=7.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 553(M+H)⁺.

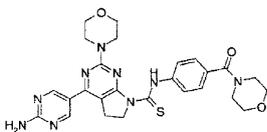
<3825>

<3826>

실시예 1-D-251

<3827>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-251)



<3828>

<3829>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 실시예 1-D-104의 공정 B에서 얻어지는 (4-아미노-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(37.1 mg), 트리포스젠 대신에 티오포스젠(22.9 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물 (D-251)의 무색 고체를 얻었다(40.1 mg, 68 %).

¹H-NMR(TFA-d₁) δ :9.18(2H,s),7.71(2H,d,J=8.3Hz),7.60(2H,d,J=8.3Hz),4.74(2H,t,J=7.7Hz),4.12-4.04(8H,brm),4.01-3.95(6H,brm),3.82-3.77(2H,brm),3.33-3.26(2H,brm).

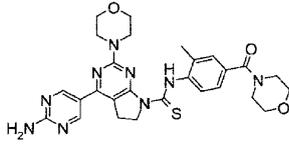
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 548 (M+H)⁺

<3830>

<3831>

실시예 1-D-252

<3832> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-252)



<3833>

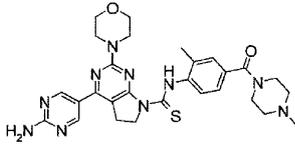
<3834> (비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol), (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메탄올 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-모르폴린-4-일-메탄올(49.0 mg, 0.222 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 갈색 고체(80.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-252)의 황색 분말(24.9 mg, 30 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.54(1H,s),8.91(2H,s),7.53(1H,d,J=8.1Hz),7.37(1H,s),7.28(1H,d,J=8.1Hz),5.50(2H,brs),4.58(2H,t,J=7.9Hz),3.84-3.64(12H,m),3.25(2H,t,J=7.9Hz),2.34(3H,s),2.14-1.91(4H,m).

<3835> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 562(M+H)⁺.

<3836> 실시예 1-D-253

<3837> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-253)



<3838>

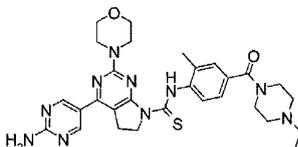
<3839> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol), (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메탄올 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄올(51.9 mg, 0.222 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 갈색 고체(64.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-252)의 황색 분말(32.7 mg, 38 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.57(1H,s),8.92(2H,s),7.58(1H,d,J=8.1Hz),7.39(1H,s),7.31(1H,d,J=8.1Hz),5.47(2H,brs),4.58(2H,t,J=8.1Hz),3.86-3.42(16H, m),3.26(2H,t,J=8.1Hz),2.81(3H,s),2.35(3H,s).

<3840> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 575(M+H)⁺.

<3841> 실시예 1-D-254

<3842> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드(D-254)



<3843>

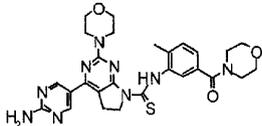
<3844> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.0 mg, 0.148 mmol), (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 (4-아미노-3-메틸-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논(55.0 mg, 0.222 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 티오우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-카르보닐)-2-메틸-페닐]-아미드의 조 생성물을 갈색 고체(68.4 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-254)의 황색 분말(33.7 mg, 39 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.57(1H,s),8.92(2H,s),7.58(1H,d,J=8.1Hz),7.39(1H,s),7.31(1H,d,J=8.1Hz),5.44(2H,brs),4.58(2H,t,J=8.1Hz),3.75-3.72(16H,m),3.26(2H,t,J=8.1Hz),3.10(2H,q,J=6.9Hz),2.35(3H,s),1.39(1H,t,J=6.9Hz).

<3845> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 589(M+H)⁺.

<3846> 실시예 1-D-255

<3847> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-255)



<3848>

<3849> 실시예 1-D-17과 같이, (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민과 (4-아미노-3-메틸-페닐)-(모르폴린-4-일)-메타논을 이용하여 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드의 조 생성물(150 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 무색 분말로서 얻었다(68 mg, 65 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) (ppm): 12.4(1H,s),8.85(2H,s),7.49(1H,s),7.41(1H,m),7.26(1H,m),7.25(2H,s),4.35(2H,m),3.65-3.45(16H,m),3.30(2H,m),2.26(3H,s).

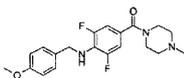
<3850> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 562(M+H)⁺.

<3851> 실시예 1-D-256

<3852> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-256)

<3853> 공정 A

<3854> [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-[4-메틸-피페라진-1-일]-메타논

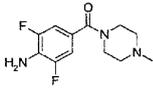


<3855>

<3856> 실시예 1-D-24의 공정 B에서 얻어진 3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조산(95.4 mg)과 1-에틸-피페라진 대신에 1-메틸-피페라진(43.3 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-24의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다(82 mg, 67 %).

<3857> 공정 B

<3858> (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논

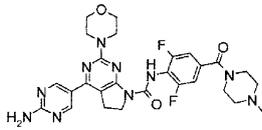


<3859>

<3860> [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(82 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-24의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(46 mg, 82 %).

<3861> 공정 C

<3862> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드(D-256)



<3863>

<3864> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(46 mg)을 이용하고 실시예 1-D-24의 공정 E와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-256)의 무색 고체를 얻었다(3.0 mg, 3 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 10.59(1H,s), 8.85(2H,s), 7.27(2H,t, J=5.8Hz), 7.23(2H,brs), 4.04 (2H,t, J=8.2Hz), 3.78-3.52(10H,brm), 3.30-3.20(4H,brm), 2.41-2.26(4H,brm), 2.20(3H, s).

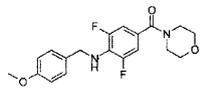
<3865> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 581 (M+H)⁺

<3866> 실시예 1-D-257

<3867> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-257)

<3868> 공정 A

<3869> [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논

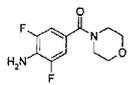


<3870>

<3871> 실시예 1-D-24의 공정 B에서 얻어진 3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-벤조산(95.4 mg)과 1-에틸-피페라진 대신에 모르폴린(33.8 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-24의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다(111 mg, 94 %).

<3872> 공정 B

<3873> (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논



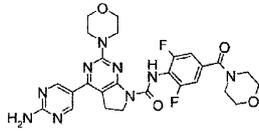
<3874>

<3875> [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-(4-에틸-피페라진-1-일)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 [3,5-디플루오로-4-(4-메톡시-벤질아미노)-페닐]-모르폴린-4-일-메타논(111 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-24의

공정 D와 마찬가지로 수법으로 목적 화합물을 얻었다(58.5 mg, 79 %).

<3876> 공정 C

<3877> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드(D-257)



<3878>

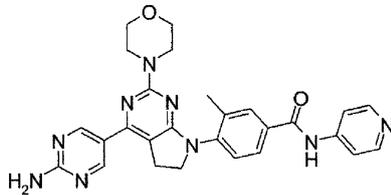
<3879> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-(4-에틸-피페라진-1-일)-메탄올 대신에 공정 B에서 얻어진 (4-아미노-3,5-디플루오로-페닐)-모르폴린-4-일-메탄올(43.6 mg)을 이용하여 실시예 1-D-24의 공정 E와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산[2,6-디플루오로-4-(모르폴린-4-카르보닐)-페닐]-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-257)의 무색 고체를 얻었다(12.1 mg, 14 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 10.59(1H,s), 8.84(2H,s), 7.30(2H,d, J=8.4Hz), 7.21(1H,s), 4.03(2H,t, J=8.2Hz), 3.74-3.55(16H,brm), 3.26-3.21(2H,m).

<3880> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 568 (M+H)⁺

<3881> 실시예 1-D-258

<3882> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드(D-258)



<3883>

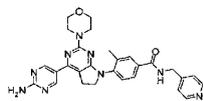
<3884> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-브로모-3-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드(41 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-N-피리딘-4-일-벤즈아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-258)의 담황색 분말(22 mg, 9 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm): 11.12(1H,s), 8.80(1H,s), 8.64(1H,d, J=5.8Hz), 8.09(1H,d, J=6.8Hz), 7.94(1H,s), 7.88(1H,d, J=8.3Hz), 7.52(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H,s), 7.14(1H,s), 7.04(1H,s), 6.95(1H,s), 4.05(2H,t, J=8.1Hz), 3.56(4H,s), 3.39(6H,s), 2.31(3H,s).

<3885> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 510(M+H)⁺.

<3886> 실시예 1-D-259

<3887> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일-메틸-벤즈아미드(D-259)



<3888>

<3889> 공정 A

<3890> 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-벤조산

<3891> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-브로모벤조산 대신에 4-브로모-3-메틸벤조산(60 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 A와 마찬가지로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-벤조산의 조 생성물을 얻었다(31 mg, 25 %).

<3892> 공정 B

<3893> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-259)

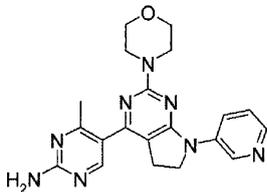
<3894> 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-벤조산(31 mg)과 4-(아미노메틸)피리딘(6 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-259)의 담갈색 유상 물질(10 mg, 10 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.83(2H,s),8.51(2H,s),7.86(1H,d,J=1.8Hz),7.78(1H,d,J=8.2Hz),7.45-7.41(3H,m),5.49(2H,d,J=0.3Hz),4.64(2H,s),4.08(2H,t,J=8.0Hz),3.64(8H,brs),3.39(2H,t,J=8.0Hz),2.33(3H,s).

<3895> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H)⁺.

<3896> 실시예 1-D-260

<3897> 4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-260)



<3898>

<3899> (공정 A)

<3900> 5-브로모-4-메틸-피리미딘-2-일아민과 4-메톡시벤질클로라이드를 60 % 유성 수소화나트륨 존재하에 DMF 중에서 작용시킴으로써 얻어지는 (5-브로모-4-메틸-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(1.28 g)과 붕산트리소프로필(1.94 ml)의 THF/톨루엔(4.2 ml/17 ml) 용액에 -78 °C에서 n-부틸리튬-헥산 용액(1.6 M, 4.5 ml)을 적하한 후, -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 ml)을 첨가하고, 농 HCl(500 μl)을 첨가하여 생긴 무색 침전을 여과 분취하여 2-(비스-(4-메톡시-벤질)-아미노)-4-메틸-피리미딘-5-보론산을 얻었다. 이어서 얻어진 무색 침전(787 mg), 피나콜(248 mg) 및 황산마그네슘(248 mg)을 디클로로메탄(10 ml) 중 1 시간 동안 교반 후, 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일]-아민(275 mg, 29 %)의 무색 무형정을 얻었다.

<3901> (공정 B)

<3902> 실시예 1-B-02의 공정 A에서 얻어진 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(64 mg)과 실시예 1-B-01의 공정 D에서 이용한 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일] 아민 대신에 실시예 1-D-260의 공정 A에서 얻어진 비스-(4-메톡시-벤질)-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일]-아민(105 mg)을 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로 조작을 행함으로써 목적물 (D-260)의 담황색 분말(34 g, 43 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.07(1H,d,J=2.3Hz),8.23(1H,s),8.23(1H,dd,J=8.7,3.0Hz),7.69(1H,td,J=5.4,2.7Hz),7.42(1H,dd,J=8.7,4.8Hz),6.77(2H,s),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.67(8H,brs),3.04(2H,t,J=8.2Hz),2.33(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391(M+H)⁺.

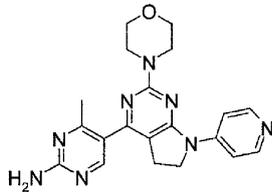
<3903>

<3904>

실시예 1-D-261

<3905>

4-메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-261)



<3906>

<3907>

실시예 1-B-01의 공정 C에서 얻어진 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(64 mg)과 실시예 1-B-01의 공정 D에서 이용한 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일]아민 대신에 실시예 1-D-260의 공정 A에서 얻어진 비스-(4-메톡시-벤질)-[4-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일]-아민(105 mg)을 실시예 1-B-01의 공정 D와 마찬가지로의 조작을 행함으로써 목적물 (D-261)의 무색 분말(19 mg, 25 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.45(2H,d,J=6.4Hz),8.24(2H,s),7.81(2H,d,J=6.4Hz),6.7

9(2H,s),4.05(2H,t,J=8.2Hz),3.69(8H,s),3.04(2H,t,J=8.2Hz),2.32(3H,s).

<3908>

<3909>

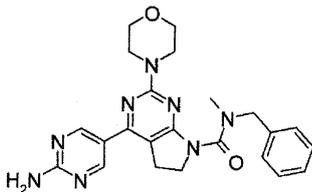
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 391(M+H)⁺.

<3910>

실시예 1-D-262

<3911>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 벤질-메틸-아미드(D-262)



<3912>

<3913>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80 mg)과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 N-메틸벤질아민(69 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 벤질-메틸-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-262)의 무색 분말(20 mg, 30 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.76(2H,s),7.36-7.29(5H,m),7.09(2H,s),4.61(2H,s),3.84

(2H,t,J=8.0Hz),3.57-3.50(8H,m),3.15(2H,t,J=8.1Hz),2.91(3H,s).

<3914>

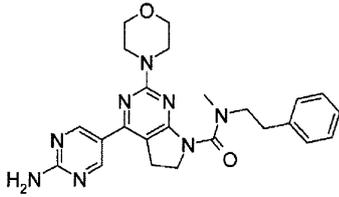
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 447(M+H)⁺.

<3915>

실시예 1-D-263

<3916>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-페네틸-아미드(D-263)



<3917>

<3918>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80 mg) 과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 N-메틸페네틸아민(78 μ l)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-페네틸-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-263)의 무색 분말 (37 mg, 56 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.76(2H,s),7.33-7.18(5H,m),7.08(2H,s),3.62-3.58(12H,m),3.07(2H,t,J=7.7Hz),2.99(3H,s),2.86(2H,t,J=7.1Hz).

<3919>

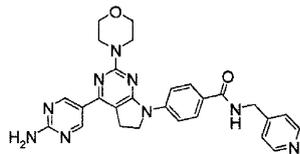
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461(M+H) $^+$.

<3920>

실시예 1-D-264

<3921>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-264)



<3922>

<3923>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(80.0 mg, 0.121 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 4-(아미노메틸)피리딘(18.5 μ l, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 갈색 고체(119 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-264)의 황색 분말(46.7 mg, 76 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.83(2H,s),8.17(2H,d,J=8.7Hz),8.01(2H,d,J=8.7Hz),7.55(2H,d,J=3.6Hz),7.25(2H,d,J=3.6 Hz),7.11-7.06(3H,m),4.16(2H,t,J=7.9Hz),3.78-3.69(8H,m),3.39-3.24(4H,m).

<3924>

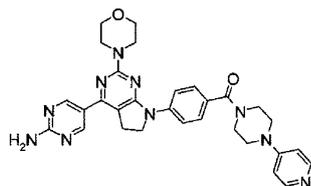
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 510(M+H) $^+$.

<3925>

실시예 1-D-265

<3926>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-{4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메탄올(D-265)



<3927>

<3928>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(80.0 mg, 0.121 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-(4-피리딘)피페라진(29.7 mg, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-

d]피리미딘-7-일]-페닐)-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 갈색 고체(116 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-265)의 황색 분말(47.4 mg, 69 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.90(2H,s),8.32(2H,d,J=5.1Hz),7.87(2H,d,J=8.9Hz),7.52(2H,d,J=8.9Hz),6.68(2H,d,J=5.1Hz),5.22(2H,s),4.13(2H,t,J=8.3Hz),3.84-3.82(8H,m),3.42-3.38(4H,m),3.32(2H,t,J=8.3Hz),1.62-1.58(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 565(M+H)⁺.

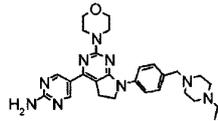
<3929>

<3930>

실시예 1-D-266

<3931>

5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(D-266)



<3932>

<3933>

실시예 1-D-26과 같이, 1-메틸피페라진 대신에 1-에틸피페라진을 이용하여 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물을 얻었다. 이 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 조 생성물(117 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-{7-[4-(4-에틸-피페라진-1-일메틸)-페닐]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민을 무색 분말로서 얻었다(61 mg, 77 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ (ppm):8.81(2H,s),7.79(2H,d,J=7.3Hz),7.29(2H,d,J=7.3Hz),7.05(2H,s),4.08(2H,m),3.70 (8H,s),3.41-3.25(4H,m),2.55-2.28(10H,m),0.97(3H,br. t).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502(M+H)⁺.

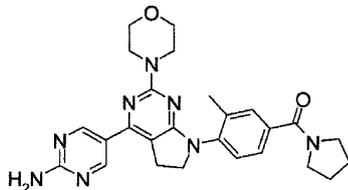
<3934>

<3935>

실시예 1-D-267

<3936>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논(D-267)



<3937>

<3938>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-피롤리딘-1-일-메타논(38 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-피롤리딘-1-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-267)의 담황색 분말(7 mg, 16 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.86(2H,s),8.83(1H,s),7.98(1H,s),7.46(1H,s),7.38(1H,d,J=7.3Hz),7.27(1H,d,J=8.1Hz),4.00(2H,t,J=8.2Hz),3.69(8H,s),3.50(2H,t,J=6.2Hz),3.32(2H,t,J=7.8Hz),3.22(2H,t,J=7.7Hz),2.28(3H,s),2.01-1.89(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487(M+H)⁺.

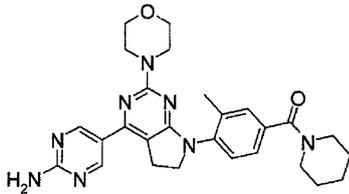
<3939>

<3940>

실시예 1-D-268

<3941>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-피롤리딘-1-일-메타논(D-268)



<3942>

<3943>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg) 과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-피페리딘-1-일-메타논(40 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐]-피페리딘-1-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-268)의 담갈색 분말(14 mg, 30 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.87(3H,s),7.99(1H,s),7.32-7.28(3H,m),3.99(2H,t,J=7.9Hz),3.69(8H,s),3.41(2H,s),3.32(2H,t,J=7.8Hz),3.21(2H,t,J=7.8 Hz),2.28(3H,s),1.69-1.58(6H,m).

<3944>

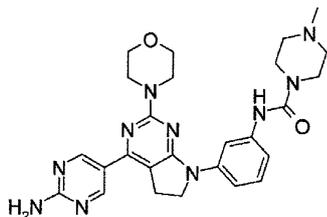
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 501(M+H)⁺.

<3945>

실시예 1-D-269

<3946>

4-메틸-피페라진-1-카르복실산{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-아미드(D-269)



<3947>

<3948>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 대신에 {5-[7-(3-아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민 (15 mg) 과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 N-메틸피페라진(3.2 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-메틸-피페라진-1-카르복실산{3-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐]-아미드}의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-269)의 담갈색 분말(12 mg, 100 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.84(1H,s),8.81(2H,s),8.31(1H,s),7.35-7.14(4H,m),4.05(2H,t,J=8.0Hz),3.72(4H,dd,J=17.1,4.7Hz),3.40(14H,brs),2.82(3H,s).

<3949>

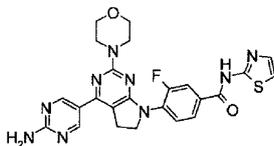
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 517(M+H)⁺.

<3950>

실시예 1-D-270

<3951>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-티아졸-2-일-벤즈아미드(D-270)



<3952>

<3953>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진

대신에 2-아미노티아졸(23.6 mg, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-티아졸-2-일-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(132 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-270)의 황색 분말(37.8 mg, 62 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),8.05(1H,dd,J=12.7,2.0Hz),8.00(1H,dd,J=7.7,2.0Hz),7.88(1H,t,J=7.7Hz),7.58(1H,d,J=3.6Hz),7.30(1H,d,J=3.6Hz),7.22(1H,m),5.76(2H,s),4.18(2H,t,J=7.7Hz),3.66-3.62(8H,m),3.35(2H,t,J=7.7Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 520(M+H)⁺.

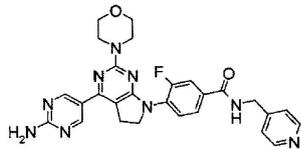
<3954>

<3955>

실시예 1-D-271

<3956>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(D-271)



<3957>

<3958>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 4-(아미노메틸)피리딘(24.0 μl, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로 아미드화를 행하여 4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(134 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-271)의 황색 분말(49.4 mg, 79 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.18(1H,t,J=5.8Hz),8.81(2H,s),8.51(2H,d,J=5.9Hz),7.88-7.76(3H,m),7.32(2H,d,J=5.9Hz),7.08(2H,brs),4.50(2H,d,J=5.8Hz),4.12(2H,t,J=7.6 Hz),3.63-3.60(8H,m),3.32-3.31(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 528(M+H)⁺.

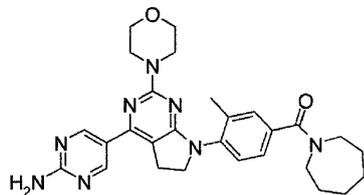
<3959>

<3960>

실시예 1-D-272

<3961>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-아제판-1-일-메타논(D-272)



<3962>

<3963>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 아제판-1-일-(4-브로모-3-메틸-페닐)-메타논(41 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 아제판-1-일-[4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-272)의 담갈색 분말(16 mg, 33 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CD₃OD) δ (ppm):8.84(2H,s),7.36(1H,s),7.32(1H,d,J=3.3Hz),7.25(1H,dd,J=8.1,2.0Hz),4.01(2H,t,J=8.2 Hz),3.67(2H,t,J=5.9Hz),3.46(2H,t,J=5.4Hz),3.35(10H,br s),2.28(3H,s),1.84-1.64(8H,m).

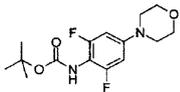
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 515(M+H)⁺.

실시예 1-D-273

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-273)

공정 A

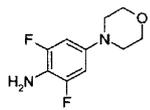
(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-카르복산 tert-부틸에스테르



실시예 1-D-18의 공정 A에서 얻어진 N,N-디-Boc-4-브로모-2,6-디플루오로-페닐아민(408 mg)과 1-에틸-피페라진 대신에 모르폴린(130 μl)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 조 생성물로서 얻었다.

공정 B

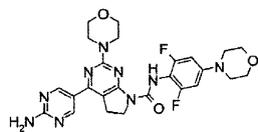
2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아민



N-Boc-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 A에서 얻어진 (2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-카르복산 tert-부틸에스테르를 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 C와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(49.5 mg, 23 %).

공정 C

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드(D-273)



비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(91.6 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻은 2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐아민(49.5 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디플루오로-4-모르폴린-4-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-273)의 황색 고체를 얻었다(33.6 mg, 31 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :10.15(1H,s),8.83(2H,s),7.18(2H,s),6.74(2H,d,J=11.5Hz),4.01(2H,t,J=8.3Hz),3.75-3.63(12H,m),3.23(2H,t,J=8.3Hz),3.19-3.12(4H,brm).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 540 (M+H)⁺

실시예 1-D-274

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-274)

<3982> 공정 A

<3983> 3-이소시아네이트-2-메틸-피리딘



<3984>

<3985> 2-메틸니코틴산(400 mg, 2.92 mmol)과 DMF(11.2 μ l, 0.156 mmol)의 아세토니트릴 용액(5 ml)에 이 염화옥사릴 (501 μ l, 5.83 mmol)을 적하하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 2-메틸니코틴산 염화물의 조 생성물을 황색 액체(470 mg)를 얻었다.

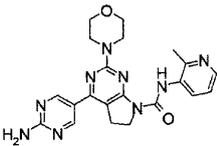
<3986> 이를 아세토니트릴에 용해시키고, 아지화나트륨(227.5 mg, 3.50 mmol)을 가하여 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(40 ml)을 첨가하고, 디클로로메탄(30 ml)으로 5회 추출하였다. 추출액을 합쳐서 황산나트륨으로 건조 후 황산나트륨을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축함으로써 아지화2-메틸-니코티노일의 조 생성물을 황색 고체(490 mg)로서 얻었다.

<3987> 이것에 톨루엔(5 ml)을 첨가하고, 질소 분위기하에 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 감압 농축함으로써 3-이소시아네이트-2-메틸-피리딘의 조 생성물을 상아색 고체(313 mg)를 얻었다.

<3988> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 135(M+H)⁺.

<3989> 공정 B

<3990> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-274)



<3991>

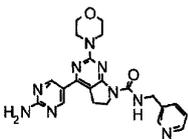
<3992> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.0 mg, 0.148 mmol), 2-클로로페닐이소시아네이트 대신에 공정 A에서 얻어진 3-이소시아네이트-2-메틸-피리딘의 조 생성물(59.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-217과 마찬가지로의 방법으로 우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-피리딘-3-일)-아미드의 조 생성물을 황색 고체(103 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-274)의 황색 분말(14.4 mg, 22 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):10.69(1H,s),8.92(2H,s),8.47(1H,d,J=4.9Hz),8.41(1H,d,J=8.6Hz),7.43(1H,dd,J=4.9,8.6Hz),5.68(2H,brs),4.24(2H,t,J=8.3Hz),4.04-3.69(8H,m),3.27(2H,t,J=8.3Hz),2.70(3H,s).

<3993> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 434(M+H)⁺.

<3994> 실시예 1-D-275

<3995> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피리딘-3-일-메틸)-아미드(D-275)



<3996>

<3997> 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 3-아미노메틸-피리딘(0.03 ml)을 이용하고, 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피리딘-3-일메틸)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-

카르복실산(피리딘-3-일메틸)-아미드의 조 생성물(85 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(피리딘-3-일메틸)-아미드를 황색 분말로서 얻었다(24 mg, 44 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.00(2H,s),8.90-8.10(4H,m),7.48-7.18(4H,m),4.71(2H,s),3.99(2H,m),3.68(8H,m),3.25(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 434(M+H)⁺.

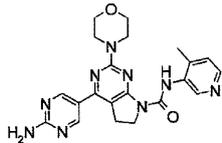
<3998>

<3999>

실시예 1-D-276

<4000>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-피리딘-3-일)-아미드(D-276)



<4001>

<4002>

2-메틸니코틴산 대신에 4-메틸니코틴산을 이용하여 실시예 1-D-274의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 3-이소시아네이트-4-메틸-피리딘의 조 생성물을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.0 mg, 0.148 mmol), 2-클로로페닐이소시아네이트 대신에 얻어진 3-이소시아네이트-4-메틸-피리딘의 조 생성물(59.7 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-217과 마찬가지로의 방법으로 우레아화를 행하여 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-피리딘-3-일)-아미드의 조 생성물을 황색 고체(132 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-276)의 황색 분말(51.0 mg, 79 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.59(1H,s),9.07(1H,s),8.86(2H,s),8.49(1H,d,J=5.6Hz),7.77(1H,d,J=5.6Hz),7.29(2H,brs),4.08(2H,t,J=7.9Hz),3.79-3.60(8H,m),3.27(2H,t,J=7.9Hz),2.47(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 434(M+H)⁺.

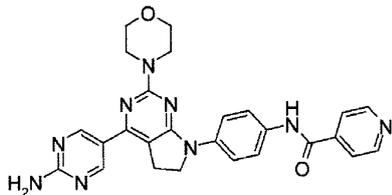
<4003>

<4004>

실시예 1-D-277

<4005>

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-이소니코틴아미드(D-277)



<4006>

<4007>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 대신에 {5-[7-(4-아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(15 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 이소 니코틴산(3.8 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 N-[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-이소니코틴아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-277)의 오렌지색 분말(12 mg, 100 %)을 얻었다.

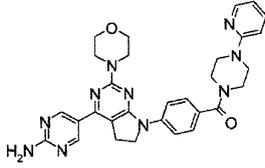
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):10.50(2H,s),8.79(4H,s),7.87(2H,d,J=4.8Hz),7.82-7.77(4H,m),7.08(1H,s),4.08(2H,t,J=8.1Hz),3.69(8H,brs),3.26(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 496(M+H)⁺.

<4008>

<4009> 실시예 1-D-278

<4010> {4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄올(D-278)



<4011>

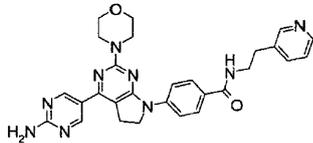
<4012> 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-(2-피리딜)피페라진(27.7 μ l, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄올의 조 생성물을 갈색 고체(88.2 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-278)의 황색 분말(47.4 mg, 100 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.82(2H,s),8.11(1H,dd,J=5.8,1.8Hz),7.94(2H,d,J=8.6Hz),7.81-7.78(1H,m),7.53(2H,d,J=8.6Hz),7.26(2H,brs),7.11(1H,d,J=8.9Hz),6.83(1H,t,J=5.8Hz),4.16(2H,t,J=7.8Hz),3.80-3.63(8H,m),3.32(2H,t,J=7.9Hz).

<4013> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 565(M+H) $^+$.

<4014> 실시예 1-D-279

<4015> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-279)



<4016>

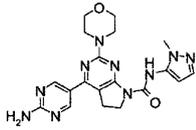
<4017> 실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 3-(2-아미노에틸)피리딘(21.4 μ l, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 갈색 고체(72.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-279)의 황색 분말(40.4 mg, 85 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ (ppm):8.82(2H,s),8.68(1H,s),8.63(1H,d,J=5.1Hz),8.48(1H,dd,J=7.7,5.1Hz),8.12(1H,d,J=7.7Hz),7.92(2H,d,J=9.1Hz),7.85(2H,d,J=9.1Hz),7.70(1H,t,J=6.4Hz),7.15(2H,brs),4.13(2H,t,J=7.7Hz),3.79-3.67(8H,m),3.57(2H,dt,J=6.4,6.9Hz),3.32(2H,t,J=7.7Hz),2.99(2H,t,J=6.9Hz).

<4018> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H) $^+$.

<4019> 실시예 1-D-280

<4020> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-280)



<4021>

<4022>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2-메틸-2H-피라졸-3-일아민 (23.3 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-280)의 무색 고체를 얻었다 (27.9 mg, 33 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 10.56(1H,s), 8.82(2H,d,J=10.2Hz), 7.35(1H,d,J=1.8Hz), 7.22(2H,s), 6.23(1H,d,J=1.8Hz), 4.03(2H,t,J=8.7Hz), 3.75-3.64(11H,m), 3.24(2H,t,J=8.7Hz).

<4023>

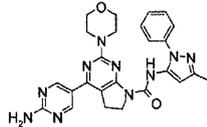
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 423 (M+H)⁺

<4024>

실시예 1-D-281

<4025>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드(D-281)



<4026>

<4027>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (108 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일아민 (41.6 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(5-메틸-2-페닐-2H-피라졸-3-일)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-281)의 무색 고체를 얻었다(21.4 mg, 28 %).

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 10.88(1H,s), 8.79(2H,s), 7.59-7.36(5H,m), 7.22(2H,s), 6.31(1H,s), 4.04(2H,t,J=8.3Hz), 3.48-3.36(8H,brm), 3.22(2H,t,J=8.3Hz), 2.21(3H,s).

<4028>

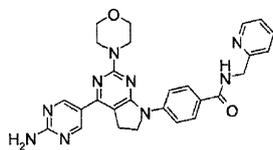
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 499 (M+H)⁺

<4029>

실시예 1-D-282

<4030>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-2-일메틸-벤즈아미드(D-282)



<4031>

<4032>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 2-(아미노메틸)피리딘(18.4 μl , 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-피리딘-2-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 갈색 고체(119 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-282)의 황색 분말(41.8 mg, 90 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.12(1H,t,J=5.6Hz),8.82(2H,s),8.63(1H,d,J=4.6Hz),8.02(1H,m),7.97(4H,s),7.55(1H,d,J=8.2Hz),7.51(1H,m),7.22(2H,brs),4.65(2H,d,J=5.6Hz),4.16(2H,t,J=8.0Hz),3.77-3.67(8H,m),3.32(2H,t,J=8.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 510(M+H)⁺.

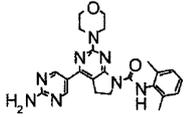
<4033>

실시예 1-D-283

<4034>

<4035>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드(D-283)



<4036>

<4037>

실시예 1-D-18과 마찬가지로 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2,6-디메틸-아닐린(34 mg)을 이용하고, 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드의 조 생성물을 얻었다. 이 4-(2-비스-(4-메톡시-벤질)-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드의 조 생성물(126 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2,6-디메틸-페닐)-아미드를 무색 분말로서 얻었다(82 mg, 100%).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):10.2(1H,s),8.91(2H,s),7.13(3H,s),5.28(2H,s),4.23(2H,t,J=8.1Hz),3.76(8H,s),3.25(2H,t,J=8.1Hz),2.31(6H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 447(M+H)⁺.

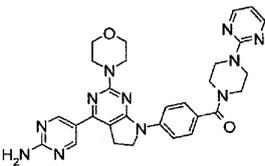
<4038>

실시예 1-D-284

<4039>

<4040>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄올(D-284)



<4041>

<4042>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(60.0 mg, 0.0909 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 1-(2-피리미딜)피페라진-2-일-2-아민(43.1 mg, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄올의 조 생성물을 갈색 고체(131 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물(D-284)의 황색 분말(40.7 mg, 79%)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),8.39(2H,d,J=4.6Hz),7.93(2H,d,J=8.4Hz),7.51(2H,d,J=8.4Hz),7.12(2H,brs),6.67(1H,t,J=4.6Hz),4.14(2H,t,J=7.9Hz),3.86-3.52(18H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 566(M+H)⁺.

<4043>

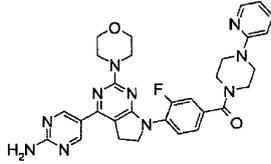
실시예 1-D-285

<4044>

<4045>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}

- (4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논(D-285)



<4046>

<4047>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 1-(2-피리딜)피페라진(38.5 mg, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(139 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-285)의 황색 분말(54.8 mg, 80 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.80(2H,s), 8.12(1H,dd,J=5.3,1.6Hz), 7.81-7.72(2H,m), 7.48(1H,dd,J=11.7,1.6Hz), 7.37(1H,dd,J=8.4,1.6Hz), 7.26(2H,brs), 7.07(1H,d,J=8.6Hz), 6.84-6.77(1H,m), 4.11(2H,t,J=7.9Hz), 3.73-3.56(8H,m), 3.34(2H,t,J=7.9Hz).

<4048>

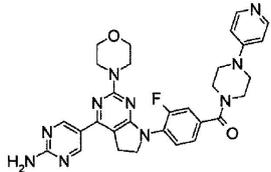
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 583(M+H)⁺.

<4049>

실시예 1-D-286

<4050>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-286)



<4051>

<4052>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 1-(4-피리딜)피페라진(38.5 mg, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 황색 고체(142 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-286)의 황색 분말(51.2 mg, 74 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.81(2H,s), 8.19(1H,d,J=6.4Hz), 7.77(1H,t,J=8.1Hz), 7.45(1H,dd,J=11.9,1.8Hz), 7.34(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 7.10(2H,brs), 6.85(2H,d,J=6.4Hz), 4.10(1H,t,J=7.7Hz), 3.71-3.38(18H,m).

<4053>

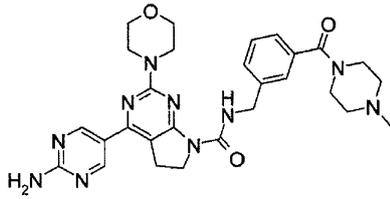
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 583(M+H)⁺.

<4054>

실시예 1-D-287

<4055>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-287)



<4056>

<4057>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (3-아미노메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(70 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-287)의 무색 분말(27 mg, 26 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ (ppm):9.03(1H,t,J=5.2Hz),8.80(2H,s),7.45(2H,d,J=4.9Hz),7.37(1H,s),7.32(1H,t,J=4.4Hz),7.19(2H,s),4.51(2H,d,J=5.3Hz),3.96(2H,t,J=8.3Hz),3.53-3.40(16H,m),3.17(2H,t,J=8.2Hz),2.29(3H,s).

<4058>

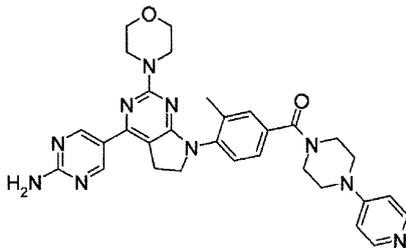
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 559(M+H)⁺.

<4059>

실시예 1-D-288

<4060>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(D-288)



<4061>

<4062>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (50 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 마찬가지로의 방법으로 얻은 (4-브로모-3-메틸-페닐)-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논(50 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-288)의 무색 유상 물질(3 mg, 6 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):8.65(2H,s),8.19(2H,d,J=7.7Hz),7.53(1H,s),7.47(2H,s),7.19(2H,d,J=7.7Hz), 4.23(2H,t,J=7.9Hz),3.87(10H,brs),3.68(8H,brs),3.36(2H,t,J=8.1Hz),2.34(3H,s).

<4063>

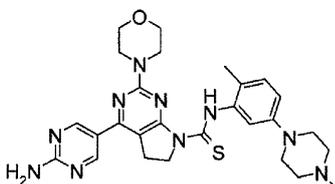
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 579(M+H)⁺.

<4064>

실시예 1-D-289

<4065>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-289)



<4066>

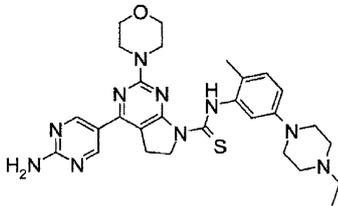
<4067> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아민 (69 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-289)의 유백색 고체(41 mg, 27 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.3(1H,s),8.90(2H,s),7.18(1H,d,J=8.3Hz),7.04(1H, d,J=2.6Hz),6.83(1H,dd,J=2.6,8.3Hz),5.31(2H,s),4.58(2H,t,J=8.3Hz),3.72(8H,m),3.22(6H, m),2.56(2H,t,J=4.9Hz),2.34(3H,s),2.22(3H,s)

<4068> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 547(M+H)⁺.

<4069> 실시예 1-D-290

<4070> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[5-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-290)



<4071>

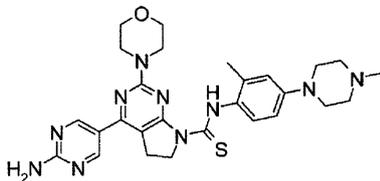
<4072> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 2-메틸-5-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐아민 (73 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-5-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-290)의 유백색 고체(65 mg, 42 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.3(1H,s),8.90(2H,s),7.17(1H,d,J=8.3Hz),7.04(1H,d,J=2.6 Hz),6.84(1H,dd,J=8.3,2.6Hz),5.33(2H,s),4.58(2H,m),3.73(8H,m),3.25(6H,m),2.59(4 H,m),2.45(2H,m),2.22(3H,s),1.11(3H,t,J=7.2Hz)

<4073> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561(M+H)⁺.

<4074> 실시예 1-D-291

<4075> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드(D-291)



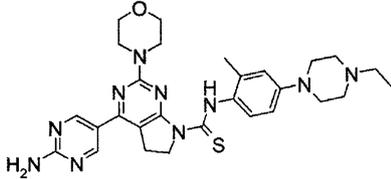
<4076>

<4077> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐아민 (69 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-메틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-291)의 황색 고체(35 mg, 23 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.25(1H,s),8.91(2H,s),7.26(1H,m),6.81(2H,m),5.29(2H,s),
4.58(2H,t,J=8.4Hz),3.73(8H,m),3.23(6H,m),2.56(4H,m),2.35(3H,s),2.28(3H,s)
<4078> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 547(M+H)⁺.

<4079> 실시예 1-D-292

<4080> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2-메틸-페닐]-아미드(D-292)



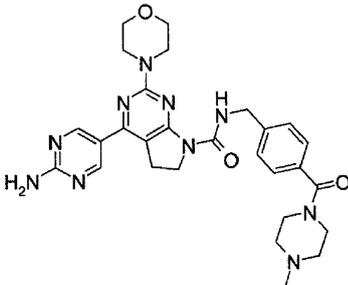
<4081>
<4082> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (150 mg)과 실시예 1-D-17의 공정 C의 (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-아미노-4-메틸-페닐)-메타논 대신에 2-메틸-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐아민(73 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-17의 공정 C와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산[2-메틸-4-(4-에틸-피페라진-1-일)-페닐]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 1에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-292)의 담황색 고체(42 mg, 27 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):12.25(1H,s),8.91(2H,s),7.26(1H,m),6.81(2H,m),5.29(2H,s),
4.58(2H,t,J=8.4Hz),3.73(8H,m),3.23(6H,m),2.59(4H,m),2.49(2H,q,J=7.2Hz),2.27(3
H,s),1.13(3H,t,J=7.2Hz)

<4083> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 561(M+H)⁺.

<4084> 실시예 1-D-293

<4085> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드(D-293)



<4086>
<4087> 4-(tert-부톡시카르보닐아미노-메틸)-벤조산을 WSCI, HOBT, 트리에틸아민 및 N-메틸피페라진과 디클로로메탄 중에서 작용시켜 [4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 TFA로 처리하여 (4-아미노메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (4-아미노메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(159 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산 4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-293)의 무색 분말(64 mg, 62 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.04(1H,t,J=5.4Hz),8.81(2H,s),7.40(4H,dd,J=13.3,8.3Hz),4.49(2H,d,J=5.3Hz),3.97(2H,t,J=8.6Hz),3.76-3.69(8H,m),3.49(4H,brs),3.20(2H,t,J=8.6Hz),2.30(4H,brs),2.19(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 559(M+H)⁺.

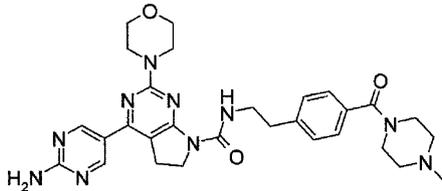
<4088>

<4089>

실시예 1-D-294

<4090>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-294)



<4091>

<4092>

4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-벤조산을 WSCI, HOBt, 트리에틸아민 및 N-메틸피페라진과 디클로로메탄 중에서 작용시켜서 {2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻고, 이어서 TFA로 처리하여 [4-(2-아미노-에틸)-페닐]-4-메틸-피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 [4-(2-아미노-에틸)-페닐]-4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(39 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법에 의해 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-294)의 무색 분말(121 mg, 97 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.79(2H,s),8.68-8.64(1H,m),7.31(2H,s),7.07(4H,dd,J=14.7,7.4Hz),4.40(2H,t,J=7.0Hz),3.94(2H,t,J=7.0Hz),3.66-3.43(12H,m),3.17(2H,t,J=7.5Hz),2.87(2H,t,J=7.5Hz),2.27(4H,brs),2.18(3H,s),1.88(2H,t,J=7.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 573(M+H)⁺.

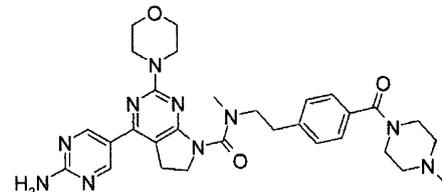
<4093>

<4094>

실시예 1-D-295

<4095>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드(D-295)



<4096>

<4097>

4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노-에틸)-벤조산을 WSCI, HOBt, 트리에틸아민 및 N-메틸피페라진과 디클로로메탄 중에서 작용시켜서 {2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-카르복산 tert-부틸에스테르를 얻고, 이어서 수소화나트륨, 요오드화메틸을 DMF 중에서 작용시켜 메틸-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물을 얻었다. 이어서 TFA로 처리하여 [4-(2-메틸아미노-에틸)-페닐]-4-메틸-피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 [4-(2-메틸아미노-에틸)-페닐]-4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(211 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법에 의해 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-{2-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-페닐]-에틸}-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목

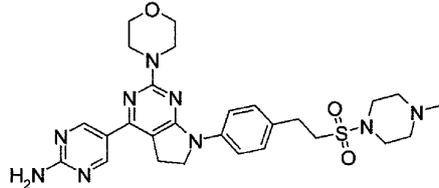
적물 (D-295)의 무색 분말(26 mg, 24 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.84(2H,s), 7.31(4H,dt, $J=19.9, 8.0\text{Hz}$), 5.51(2H,s), 3.80-3.76 (12H,m), 3.66(2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.46(4H,brs), 3.10(3H,s), 3.09 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.97(2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.43(4H,brs), 2.32(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 587(M+H) $^+$.

실시예 1-D-296

5-(7-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민(D-296)



(공정 A)

2-(4-브로모-페닐)-에탄올과 메탄술포닐클로라이드로부터 제조한 메탄술포산 2-(4-브로모-페닐)-에틸에스테르 (1.39 g)와 Na_2SO_3 (816 mg)을 에탄올/물(1/1) 중 작용시켜 2-(4-브로모-페닐)-에탄술포산나트륨염의 무색 관상 액의 조 생성물을 얻었다. 이어서, DMF(500 μl) 존재하에 염화티오닐(3 ml)을 작용시켜 염화 2-(4-브로모-페닐)-에탄술포닐을 얻고, 추가로 트리에틸아민(54 μl) 존재하에 N-메틸피페라진(73 μl)을 디클로로메탄(2 ml) 중에서 작용시켜 1-[2-(4-브로모-페닐)-에탄술포닐]-4-메틸-피페라진의 황색 고체(94 mg, 24 %)를 얻었다.

(공정 B)

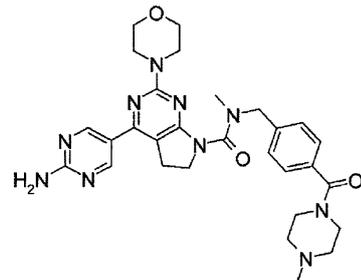
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (100 mg)과 실시예 1-D-8에서 이용한 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 실시예 1-D-296의 공정 A에서 얻어진 1-[2-(4-브로모-페닐)-에탄술포닐]-4-메틸-피페라진(94 mg)으로부터 실시예 1-D-08과 마찬가지로의 방법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(7-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-술포닐)-에틸]-페닐}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-296)의 무색 고체(11 mg, 5 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.89(2H,s), 7.74(4H,d, $J=9.4\text{Hz}$), 5.23(2H,s), 4.09(2H,t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.89-3.77(8H,m), 3.32-3.27(12H,m), 3.15(4H,brs), 2.50(4H,brs), 2.33(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 566(M+H) $^+$.

실시예 1-D-297

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-297)



실시예 1-D-293에서 얻어진 [4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-카르복산 tert-부틸에스테르의 조 생성물, 수소화나트륨, 요오드화메틸을 DMF 중에서 처리하고, 추가로 TFA로 처리하여 (4-메틸아미노메틸-페닐)-(4-메틸-

피페라진-1-일)-메타논을 얻었다. 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-18의 공정 D에서 이용한 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (4-메틸아미노메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(126 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법에 의해, 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[4-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-297)의 무색 분말(6 mg, 6 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.85(2H,s),7.40(4H,dd,J=10.8,7.5Hz),5.32(2H,s),4.69(2H,s),4.00(2H,t,J=8.0Hz),3.73-3.69(8H,m),3.46(4H,brs),3.15(2H,t,J=8.0Hz),2.99(4H,brs),2.46(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 573(M+H)⁺.

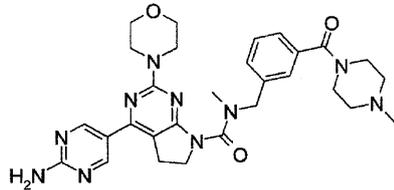
<4111>

실시예 1-D-298

<4112>

<4113>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드(D-298)



<4114>

<4115>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 (3-메틸아미노메틸-페닐)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(74 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 방법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산메틸-[3-(4-메틸-피페라진-1-카르보닐)-벤질]-아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-298)의 무색 분말(12 mg, 11 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):8.85(1H,s),8.82(2H,s),7.48-7.45(3H,m),7.37(2H,d,J=5.9Hz),4.73(2H,s),4.58(2H,d,J=5.8Hz),3.94-3.93(2H,t,J=8.2Hz),3.74(2H,brs),3.62-3.56(12H,m),3.19(2H,t,J=7.6Hz),3.08(3H,s),2.23(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 573(M+H)⁺.

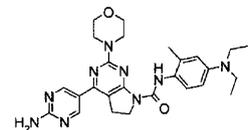
<4116>

실시예 1-D-299

<4117>

<4118>

4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-디에틸아미노-2-메틸-페닐)-아미드(D-299)



<4119>

<4120>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 2-아미노-5-(디에틸아미노)톨루엔일염산염(48.3 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-디에틸아미노-2-메틸-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-299)의 황색 고체를 얻었다(46.9 mg, 62 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:10.12(1H,s),8.91(2H,s),7.32(1H,d,J=8.1Hz),6.62-6.52(2H,m),5.2
9(2H,brs),4.22(2H,t,J=8.4Hz),3.79-3.75(8H,brm),3.34(4H,q,J=7.1Hz),3.22(2H,t,J=8
.4Hz),2.27(3H,s),1.16(6H,t,J=7.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 504 (M+H)⁺

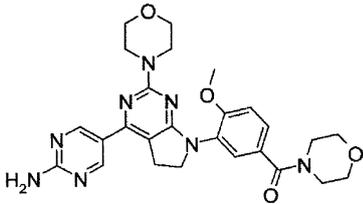
<4121>

<4122>

실시예 1-D-300

<4123>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메톡시-페닐}-
모르폴린-4-일-메타논(D-300)



<4124>

<4125>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민
(70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-4-메톡시-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(59 mg)을 이
용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르
폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-메톡시-페닐]-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻
고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-300)의 담갈색 분말(67 mg, 100 %)을
얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):8.80(2H,s),7.46(1H,d,J=2.1Hz),7.34(1H,dd,J=8.6,2.1Hz
,7.18(1H,d,J=8.6Hz),7.05(2H,s),3.97(2H,t,J=8.4Hz),3.85(3H,s),3.56(16H,brs),3.29(
2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 519(M+H)⁺.

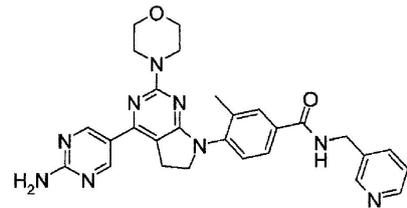
<4126>

<4127>

실시예 1-D-301

<4128>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-피리딘-
3-일메틸-벤즈아미드(D-301)



<4129>

<4130>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민
(70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-브로모-3-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(60 mg)를 이
용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르
폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 얻
고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-301)의 회백색 분말(32 mg, 47 %)을 얻
었다.

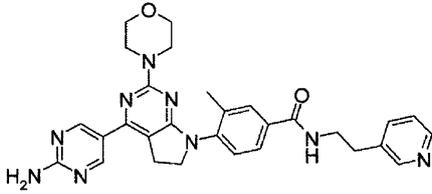
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.80(2H,s),8.52(1H,d,J=1.6Hz),8.40(1H,dd,J=4.9,1.5Hz),7.
82(1H,t,J=1.9Hz),7.78(2H,dd,J=2.9,1.9Hz),7.69(1H,dd,J=8.2,1.8Hz),7.49(1H,s),7.34
(1H,dd,J=7.8,4.9Hz),7.30(1H,d,J=8.4Hz),4.52(4H,s),4.01(2H,t,J=8.2Hz),3.63(8H,s),
2.28(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H)⁺.

<4131>

<4132> 실시예 1-D-302

<4133> 4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-302)



<4134>

<4135> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 4-브로모-3-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(62 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-302)의 담갈색 분말(29 mg, 41%)을 얻었다.

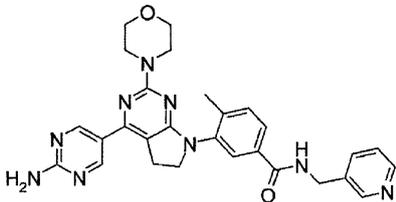
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.81(2H,s),8.42(1H,d,J=1.6 Hz),8.37(2H,dd,J=4.9,1.6 Hz),7.74(1H,t,J=1.9 Hz),7.70(2H,d,J=2.0Hz),7.61(1H,dd,J=8.7,4.3Hz),7.33(1H,dd,J=7.7,5.5Hz),7.29(1H,d,J=8.4Hz),4.01(2H,t,J=8.1Hz),3.64(10H,brs),3.32(2H,t,J=8.2Hz),2.95(2H,t,J=7.2Hz),2.85(1H,d,J=0.7Hz),2.28(3H,s).

<4136>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H) $^+$.

<4137> 실시예 1-D-303

<4138> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-303)



<4139>

<4140> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-브로모-4-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(60 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-303)의 회백색 분말(27 mg, 40%)을 얻었다.

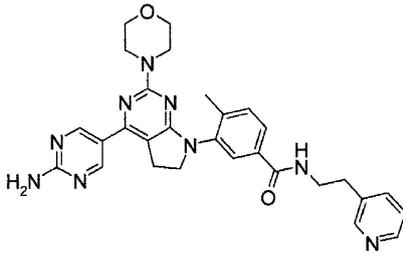
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.80(2H,s),8.50(1H,d,J=1.5Hz),8.39(1H,dd,J=4.9,1.6Hz),7.79(1H,dd,J=2.1,1.6Hz),7.77-7.75(2H,m),7.67(1H,dd,J=7.8,1.9Hz),7.51(1H,s),7.34-7.32(3H,m),4.03(2H,t,J=8.1Hz),3.62(10H,brs),3.32(2H,t,J=7.6Hz),2.27(3H,s).

<4141>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H) $^+$.

<4142> 실시예 1-D-304

<4143> 3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-304)



<4144>

<4145>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 3-브로모-4-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(62 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-4-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-304)의 담갈색 분말(22 mg, 32%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.82(2H,s),8.40(1H,d,J=1.5Hz),8.35(2H,dd,J=5.0,1.6Hz),7.72(1H,t,J=1.9Hz),7.69(2H,d,J=1.8Hz),7.59(1H,dd,J=7.9,1.8Hz),7.35-7.30(2H,m),4.03(2H,t,J=8.2Hz),3.63(8H,brs),3.60(2H,t,J=7.3Hz),3.34(2H,t,J=7.5Hz),2.94(2H,t,J=7.3Hz),2.27(3H,s).

<4146>

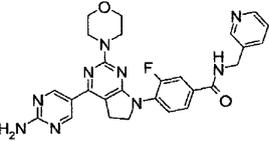
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H)⁺.

<4147>

실시예 1-D-305

<4148>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-305)



<4149>

<4150>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 3-(아미노메틸)피리딘(24.0 μl, 0.237 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(152 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-305)의 황색 분말(47.9 mg, 77%)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):9.16(1H,t,J=5.6Hz),8.81(2H,s),8.56(1H,brs),8.47(1H,d,J=4.8Hz),7.85-7.69(4H,m),7.37(1H,dd,J=7.9,4.9Hz),7.10(2H,brs),4.50(2H,d,J=5.6Hz),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.65-3.58(10H, m).

<4151>

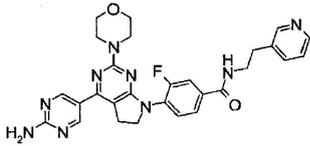
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 528(M+H)⁺.

<4152>

실시예 1-D-306

<4153>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-306)



<4154>

<4155>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 3-(2-아미노에틸)피리딘(27.7 μ l, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(171 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-306)의 황색 분말(49.8 mg, 78 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.81(2H,s), 8.65(1H,t, J=5.3Hz), 8.46(1H,brs), 8.42(1H,d, J=4.6Hz), 7.83-7.62(4H,m), 7.32(2H,dd, J=7.7, 4.6Hz), 7.09(2H,brs), 4.10(2H,t, J=7.7Hz), 3.71-3.23(12H,m), 2.88(2H,t, J=6.9 Hz).

<4156>

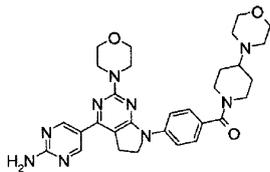
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 542(M+H) $^+$.

<4157>

실시예 1-D-307

<4158>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메탄(D-307)



<4159>

<4160>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(80.0 mg, 0.121 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 4-모르폴리노피페리딘(41.3 mg, 0.242 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, {4-[4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메탄의 조 생성물을 황색 고체(82.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-307)의 황색 분말(32.0 mg, 55 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.82(2H,s), 7.89(2H,d, J=8.6Hz), 7.43(2H,d, J=8.6Hz), 7.10(2H,brs), 4.11(2H,t, J=8.1Hz), 3.76-3.53(12H,m), 3.30(2H,t, J=8.1Hz), 3.10-2.88(5H, m), 2.55-2.34(4H,m), 1.87-1.25(4H,m).

<4161>

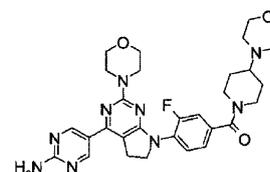
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 572(M+H) $^+$.

<4162>

실시예 1-D-308

<4163>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메탄(D-308)



<4164>

<4165>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-

5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 4-모르폴리노피페리딘(40.2 mg, 0.236 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하여 {4-[4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일]-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-페닐)-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-메타논의 조 생성물을 갈색 고체(136 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-308)의 황색 분말(61.8 mg, 89 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),7.77(1H,t,J=8.1Hz),7.40(1H,dd,J=11.9,1.8Hz),7.29(1H,dd,J=8.1,1.8Hz),7.11(2H,brs),4.10(2H,t,J=8.1Hz),3.76-3.38(12H,m),3.34(2H,t,J=8.1Hz),3.24-3.05(5H,m),2.52-2.41(4H,m),2.14-1.51(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 590(M+H)⁺.

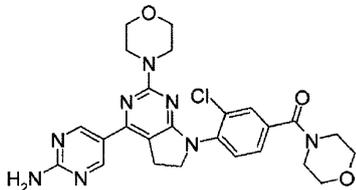
<4166>

<4167>

실시예 1-D-309

<4168>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일]-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-309)



<4169>

<4170>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-클로로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(59 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-309)의 담갈색 분말(42 mg, 62 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.93(2H,s),7.57(1H,d,J=1.8Hz),7.50(1H,d,J=8.1Hz),7.38(2H,dd,J=8.2,1.9Hz),5.30(1H,s),4.11(2H,t,J=7.2Hz),3.70(16H,brs),3.34(2H,t,J=8.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 523(M+H)⁺.

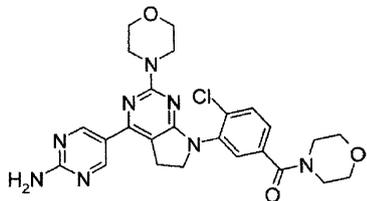
<4171>

<4172>

실시예 1-D-310

<4173>

{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일]-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논(D-310)



<4174>

<4175>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (3-브로모-4-클로로-페닐)-모르폴린-4-일-메타논(59 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [3-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일)-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-4-클로로-페닐}-모르폴린-4-일-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-310)의 담갈색 분말(16 mg, 24 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃) δ (ppm):8.92(2H,s),7.55(1H,d,J=8.2Hz),7.52(1H,d,J=2.0Hz),7.31(1H,dd,J=8.2,2.0Hz),5.30(1H,s),4.08(2H,t,J=8.2 Hz),3.69(16H,brs),3.33(2H,t,J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 523(M+H)⁺.

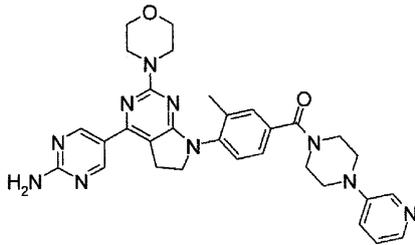
<4176>

<4177>

실시예 1-D-311

<4178>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-메틸-페닐}-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(D-311)



<4179>

<4180>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (70 mg)과 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 (4-브로모-3-메틸-페닐)-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논(70 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일]-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일}-3-메틸-페닐)-(4-피리딘-3-일-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-311)의 황색 분말(41 mg, 55 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃) δ (ppm):8.90(2H,s),8.36(1H,s),8.17(1H,s),7.41-7.24(5H,m),5.52(1H,s),5.30(1H,s),4.01(2H,t,J=8.1Hz),3.70(12H,brs),3.33(2H,t,J=8.4Hz),3.30(4H,brs),2.31(3H,s).

<4181>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 579(M+H)⁺.

<4182>

실시예 1-D-312

<4183>

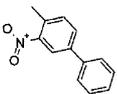
4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-비페닐-3-일)-아미드(D-312)

<4184>

공정 A

<4185>

4-메틸-3-니트로-비페닐



<4186>

<4187>

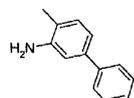
4-브로모-2-메틸-1-니트로-벤젠(500 mg), 아세트산팔라듐(10.4 mg), S-Phos(38.0 mg), 인산칼륨(983 mg)의 DMF 용액(5.0 ml)에 페닐보론산-피나콜에스테르(496 mg)를 첨가하고, 초음파를 조사하면서 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 18 시간 동안 교반한 후, 물(20 ml)을 가하여 아세트산에틸(20 ml×2)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거한 후, 감압하에 용매를 증류 제거하고, 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산/아세트산에틸=100/1)로 정제하여 목적물을 얻었다(457 mg, 93 %).

<4188>

공정 B

<4189>

4-메틸-비페닐-3-일아민

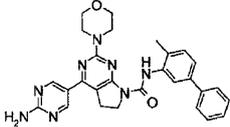


<4190>

<4191> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 4-메틸-3-니트로-비페닐을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(292 mg, 74 %).

<4192> 공정 C

<4193> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-비페닐-3-일)-아미드(D-312)



<4194>

<4195> 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 4-메틸-비페닐-3-일 아민(33.0 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(4-메틸-비페닐-3-일)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-312)의 황색 고체를 얻었다(57.4 mg, 76 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 10.39(1H,s), 8.86(2H,s), 7.92(1H,d,J=1.6Hz), 7.63(2H,d,J=7.1 Hz), 7.47(2H,t,J=7.4Hz), 7.42-7.33(3H,m), 7.23(2H,s), 4.07(2H,t,J=8.3Hz), 3.77-3.65(8H,brn), 3.26(2H,t,J=8.3Hz), 2.31(3H,s).

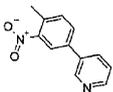
<4196> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 509 (M+H)⁺

<4197> 실시예 1-D-313

<4198> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-313)

<4199> 공정 A

<4200> 3-(4-메틸-3-니트로-페닐)-피리딘

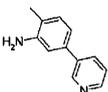


<4201>

<4202> 4-브로모-2-메틸-1-니트로-벤젠 (500 mg)과, S-Phos 대신에 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(26.7 mg), 페닐보론산-피나콜에스테르 대신에 피리딘-3-보론산-1,3-프로판디올 환상 에스테르(396 mg)를 이용하고, 실시예 1-D-312의 공정 A와 마찬가지로의 수법으로 목적물을 얻었다(195 mg, 39 %).

<4203> 공정 B

<4204> 2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐아민

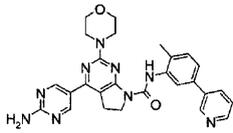


<4205>

<4206> (4-에틸-피페라진-1-일)-(3-니트로-페닐)-메타논 대신에 공정 A에서 얻어진 3-(4-메틸-3-니트로-페닐)-피리딘을 이용하고, 실시예 1-D-101의 공정 B와 마찬가지로의 수법으로 목적 화합물을 얻었다(136 mg, 81 %).

<4207> 공정 C

<4208> 4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐)-아미드(D-313)



<4209>

<4210>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (80.9 mg)과 4-(4-에틸-피페라진-1-일)-2,6-디플루오로-페닐아민 대신에 공정 B에서 얻어진 2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐아민(33.2 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-18의 공정 D와 마찬가지로의 수법으로 4-{비스-(4-메톡시-벤질)-아미노}-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르복실산(2-메틸-5-피리딘-3-일-페닐)-아미드를 조 생성물로서 얻었다. 또한 탈보호법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적 화합물 (D-313)의 황색 고체를 얻었다(41.2 mg, 54 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ :10.42(1H,s),8.97-8.91(1H,m),8.86(2H,s),8.64(1H,d,J=5.1Hz),8.21(1H,d,J=8.4Hz),8.00(1H,s),7.63(1H,dd,J=8.1,4.8Hz),7.55-7.39(2H,m),7.25(2H,s),4.07(2H,t,J=8.2Hz),3.78-3.65(8H,brm),3.26(2H,t,J=8.2Hz),2.34(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 510 (M+H)⁺

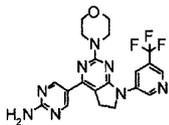
<4211>

<4212>

실시예 1-D-314

<4213>

5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(D-314)



<4214>

<4215>

실시예 1-D-08과 마찬가지로의 수법으로 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg), 4-브로모벤조산메틸에스테르 대신에 3-브로모-5-트리플루오로메틸-피리딘(63 mg)을 이용하고, 비스-(4-메톡시-벤질)-5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민의 조 생성물을 얻었다. 이 비스-(4-메톡시-벤질)-5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민의 조 생성물(99 mg)을 이용하고, 상기 탈보호 방법 2에 준하여 5-[2-모르폴린-4-일-7-(5-트리플루오로메틸-피리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민을 얻은 회색 분말로서 얻었다(43 mg, 68 %).

¹H-NMR(DMSO-D₆) δ :9.17(1H,m),8.88(1H,m),8.84(2H,s),8.60(1H,m),7.14(2H,s),4.20(2H,m),3.71(8H,m),3.36(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 445(M+H)⁺.

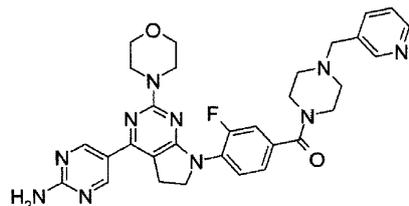
<4216>

<4217>

실시예 1-D-315

<4218>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐}-[4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일]-메탄올(D-315)



<4219>

<4220>

(공정 A)

<4221>

피페라진-1-카르복실산 tert-부틸에스테르(930 mg), 3-클로로메틸-피리딘염산염(902 mg)과 탄산세슘(3.6 g)을 DMF(5 ml) 중에서 반응시키고, 추가로 TFA로 처리하고, 1-피리딘-3-일메틸-피페라진(767 mg, 87 %)을 담갈색

유상 물질로서 얻었다.

(공정 B)

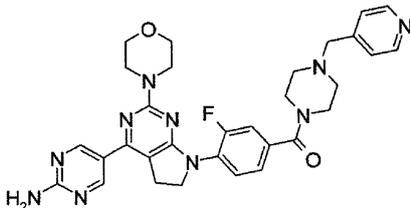
4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(54 mg)과 실시예 1-D-19의 공정 B에서 이용한 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 실시예 1-D-315의 공정 A에서 얻어진 1-피리딘-3-일메틸-피페라진(22 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 방법으로 처리하여 [4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-페닐)-(4-피리딘-3-일메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-315)의 황색 분말(32 mg, 83 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.80(2H,s),8.51(1H,d,J=1.8Hz),8.48(1H,dd,J=4.8,1.6Hz),7.75-7.71(2H,m),7.38-7.35(2H,m),7.26(1H,dd,J=8.2,1.6Hz),7.09(2H,s),4.08(2H,t,J=8.0Hz),3.74(2H,s),3.68-3.62(10H,m),3.55(4H,brs),2.42(4H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 597(M+H)⁺.

실시예 1-D-316

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-페닐)-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논 (D-316)



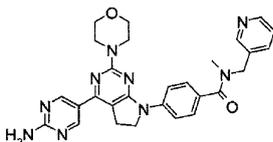
실시예 1-D-315에서 이용한 1-피리딘-3-일메틸-피페라진 대신에 1-피리딘-4-일메틸-피페라진(31 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-315와 마찬가지로 방법으로 [4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-페닐)-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-316)의 황색 분말(20 mg, 50 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.80(2H,s),8.52(2H,dd,J=6.6,2.1Hz),7.74(1H,t,J=8.4Hz),7.39(1H,d,J=1.8Hz),7.35(2H,dd,J=6.6,2.1Hz),7.27(1H,dd,J=8.4,1.8Hz),7.09(2H,s),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.74(2H,s),3.67(2H,brs),3.61(8H,s),3.56(4H,s),2.43(4H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 597(M+H)⁺.

실시예 1-D-317

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-317)



실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(80.0 mg, 0.121 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아민(22.2 mg, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로 아미드화를 행하여 4-(4-(2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(119 mg)로서 얻고, 추가

로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-317)의 황색 분말(42.0 mg, 66 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.83-8.81(3H,m),8.52(1H,d,J=5.1Hz),7.91(2H,d,J=8.1Hz),7.73(1H,m),7.52(2H,d,J=8.1Hz),7.41(1H,m),7.12-7.08(3H,m),4.67(2H,brs),4.11(2H,t,J=7.4Hz),3.76-3.58(8H,m),3.32-3.28(2H,m),2.94(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 524(M+H)⁺.

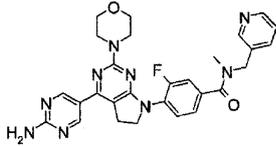
<4234>

실시예 1-D-318

<4235>

<4236>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(D-318)



<4237>

<4238>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 N-메틸-N-(3-피리딜메틸)아민(21.6 mg, 0.177 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-N-메틸-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(92.8 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-318)의 황색 분말(38.0 mg, 59 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.81(2H,s),8.58(1H,m),8.52(1H,dd,J=4.6,1.5Hz),7.75(2H,m),7.54-7.31(2H,m),7.41(1H,dd,J=7.7,4.6Hz),7.09(2H,brs),4.69(2H,brs),4.09(2H,t,J=7.7Hz),3.64-3.58(8H,m),3.33(2H,t,J=7.7Hz),2.93(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 542(M+H)⁺.

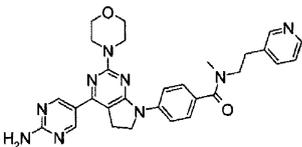
<4239>

실시예 1-D-319

<4240>

<4241>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-N-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-319)



<4242>

<4243>

실시예 1-D-19의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(80.0 mg, 0.121 mmol), 3-(아미노메틸)피리딘 대신에 (2-피리딘-3-일-에틸렌)메틸아민(24.8 mg, 0.182 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-19의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(80.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-319)의 황색 분말(55.5 mg, 72 %)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm):8.82(2H,s),8.71-7.01(6H,m),7.84(2H,d,J=8.4Hz),7.16(2H,d,J=8.4Hz),4.10(2H,t,J=8.2Hz),3.87-3.55(12H,m),3.30(2H,t,J=8.2Hz),3.00(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 538(M+H)⁺.

<4244>

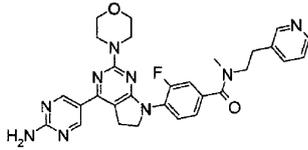
실시예 1-D-320

<4245>

<4246>

4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3-플루오로-N-메틸

-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(D-320)



<4247>

<4248>

실시예 1-D-21의 공정 A에서 얻어진 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산(80.0 mg, 0.118 mmol), 1-피리딘-3-일-피페라진 대신에 (2-피리딘-3-일-에틸렌)메틸아민(24.1 mg, 0.177 mmol)을 이용하고, 실시예 1-D-21의 공정 B와 마찬가지로의 방법으로 아미드화를 행하고, 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-N-메틸-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드의 조 생성물을 황색 고체(90.0 mg)로서 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-320)의 황색 분말(65.0 mg, 95 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):8.81(2H,s),8.57-8.17(3H,m),7.79-7.20(3H,m),7.08(2H,brs),6.93-6.93(1H,m),4.07(2H,t,J=7.9Hz),3.71-3.41(10H,m),3.33(3H,s),3.32(2H,t,J=7.9Hz),3.08-2.82(2H,m).

<4249>

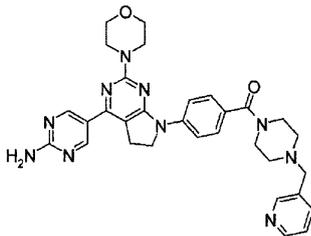
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 556(M+H)⁺.

<4250>

실시예 1-D-321

<4251>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-3-일-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-321)



<4252>

<4253>

실시예 1-D-315의 공정 B에서 이용한 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-3-플루오로-벤조산 대신에 4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-벤조산(66 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-315의 공정 B와 마찬가지로의 조작을 행하여 [4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐}-(4-피리딘-3-일-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여 목적물 (D-321)의 황색 고체(22 mg, 37 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.88(2.0H,s),8.56(1H,s),8.53(1H,d,J=5.1Hz),7.82(2H,d,J=7.6Hz),7.69-7.66(1H,m),7.46(2H,d,J=7.6Hz),7.27(1H,dd,J=7.4,5.9Hz),5.33(2H,s),5.30(2H,s),4.11(2H,t,J=7.8Hz),3.81(8H,s),3.66(4H,brs),3.29(2H,t,J=8.0Hz),2.48(4H,brs).

<4254>

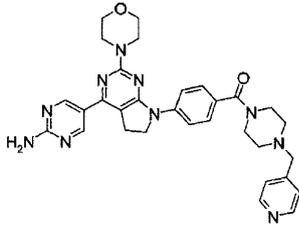
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 579(M+H)⁺.

<4255>

실시예 1-D-322

<4256>

{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-(4-피리딘-4-일-메틸-피페라진-1-일)-메타논(D-322)



<4257>

<4258>

실시예 1-D-321에서 이용한 1-피리딘-3-일메틸-피페라진 대신에 1-피리딘-4-일메틸-피페라진(35 mg)을 이용하고 실시예 1-D-321과 마찬가지로의 조작을 행하여 [[4-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-(4-피리딘-4-일메틸-피페라진-1-일)-메탄올의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 3에 준하여 탈 PMB화를 행하여, (D-322)의 황색 고체(22 mg, 37 %)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.56(2H,dd,J=4.5,1.6Hz),7.83(2H,d,J=8.7Hz),7.47(2H,d,J=8.7Hz),7.28(2H,dd,J=4.5,1.6Hz),5.30(2H,s),5.25(2H,s),4.11(2H,t,J=8.3Hz),3.84-3.78(8H,m),3.68(4H,brs),3.30(2H,t,J=8.3Hz),2.49(4H,brs).

<4259>

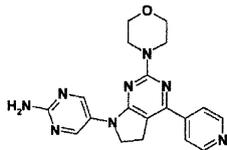
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 579(M+H)⁺.

<4260>

실시예 1-D-323

<4261>

5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일아민(D-323)



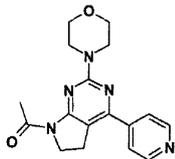
<4262>

<4263>

(공정 A)

<4264>

1-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에탄올



<4265>

<4266>

1-(4-클로로-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에탄올(J-01-D, 217 mg), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3]디옥사볼로란-2-일)-피리딘(189 mg), 아세트산팔라듐(8.6 mg), S-Phos(32 mg) 및 인산칼륨(326 mg)을 DMF(7.6 ml)에 현탁시키고, 100 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(50 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸/THF(40 ml/10 ml)로 5회 추출하였다. 합친 추출액을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/0 내지 50/1)로 정제하여 목적물 (D-323)의 담황색 분말(282 mg, 100 %)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.69(2H,dd,J=6,1.6Hz),7.72(2H,dd,J=4.6,1.6Hz),4.07(2H,t,J=8.3Hz),3.80-3.75(8H,m),3.18(2H,t,J=8.3Hz),2.67(3H,s).

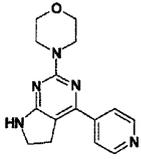
<4267>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 326(M+H)⁺.

<4268>

(공정 B)

<4269> 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘



<4270>

<4271> 상기 공정 A에서 얻어진 1-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에탄논 (282 mg)을 메탄올(9 ml)에 용해시키고, 5M-NaOH 수용액(0.381 ml)을 첨가하고, 3 시간 동안 환류하였다. 반응액을 5M-HCl 수용액으로 중화, 감압 농축 후, 물(10 ml)로 희석하여 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=1/2 내지 2/1)로 정제하여 목적물의 무색 분말(44 mg, 18 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.70(1H,dd,J=4.5,1.6Hz),7.77(2H,dd,J=4.5,1.6Hz),4.83(1H,s),3.80-3.76(8H,m),3.68(2H,t,J=4.0Hz),3.29(2H,t,J=4.0Hz).

<4272>

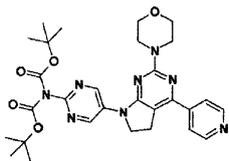
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 284(M+H)⁺.

<4273>

(공정 C)

<4274>

비스-(t-부톡시카르보닐)-[5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일]-아민



<4275>

<4276> 상기 공정 B에서 얻어진 2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(52 mg), (5-브로모-피리미딘-2-일)-비스-(t-부톡시카르보닐)-아민(83 mg), 아세트산팔라듐(2.1 mg), S-Phos(7.5 mg) 및 인산 칼륨(78 mg)을 DMF(2 ml)에 용해시키고, 100 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(20 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(10 mlx2)로 추출하였다. 합친 반응액을 포화 염화나트륨 수용액으로 세정한 후, 황산 나트륨으로 건조하였다. 황산나트륨을 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 분취 TLC(디클로로메탄/2M 암모니아메탄올 용액=20/1)로 정제하여 목적물의 황색 고체(24 mg, 23 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):9.32(2H,s),8.75(1H,dd,J=4.6,1.5Hz),7.78(2H,dd,J=4.6,1.5 Hz),4.15(2H,t,J=8.6Hz),3.92-3.68 (8H,m),3.46(2H,t,J=8.6Hz),1.48(18H,s).

<4277>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 577(M+H)⁺.

<4278>

(공정 D)

<4279>

상기 공정 C에서 얻어진 비스-(t-부톡시카르보닐)-[5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피롤로 [2,3-d]피리미딘-7-일)-피리미딘-2-일]-아민을 TFA(2 ml) 중, 실온에서 15 분간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 아미노프리카라티브 TLC(디클로로메탄/암모니아메탄올 용액=20/1)로 정제하여 목적물 (D-323)의 황색 분말(11 mg, 70 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.79(2H,s),8.72(2H,dd,J=4.6,1.6Hz),7.78(2H,dd,J=4.6,1.6 Hz),4.93(2H,s),4.06(2H,t,J=8.2Hz),3.83-3.79(8H,m),3.39(2H,t,J=8.2Hz).

<4280>

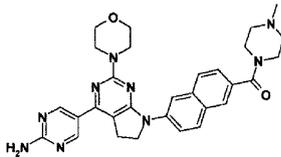
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 377(M+H)⁺.

<4281>

실시예 1-D-324

<4282>

{6-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-나프탈렌-2-일}-(4-메틸-피페라진-1-일)-메탄(D-324)



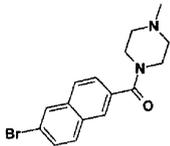
<4283>

<4284>

(공정 A)

<4285>

(6-브로모-나프탈렌-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논



<4286>

<4287>

6-브로모-나프탈렌-2-카르복실산(502 mg)을 디클로로메탄(10 ml)에 현탁시키고, 빙냉하에 염화옥사틸(515 μ l), 이어서 DMF(3 방울)를 첨가하고, 실온에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 아세트니트릴(10 ml)에 용해시키고, 빙냉하에 N-메틸피페라진(446 μ l) 및 트리에틸아민(558 μ l)을 첨가하고, 실온에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응액에 15 % 염화암모늄수(100 ml)을 첨가하고, 생성된 침전을 여과 분취, 수세하고 감압하에 건조하여 목적물의 유백색 분말(528 mg, 79 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.03(1H,d,J=1.8Hz),7.87(1H,brs),7.79(1H,d,J=8.4Hz),7.74(1H,d,J=8.9Hz),7.60(1H,dd,J=8.4,2.0Hz),7.52(1H,dd,J=8.9,1.8Hz),3.83(2H,brs),3.50(2H,brs),2.51(4H,brs),2.34(3H,s).

<4288>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 333, 335(M+H) $^+$.

<4289>

(공정 B)

<4290>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민(100 mg)과 실시예 1-D-07에서의 4-클로로피콜린산 t-부틸아미드 대신에 상기 공정 A에서 얻어진 (6-브로모-나프탈렌-2-일)-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논(68 mg)을 이용하고, 실시예 1-D-07과 마찬가지로의 방법으로 [6-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-나프탈렌-2-일]-(4-메틸-피페라진-1-일)-메타논의 조 생성물을 얻고, 추가로 상기 탈보호 방법 2에 준하여 탈PMB화를 행하여 목적물 (D-324)의 담황색 분말(21 mg, 21 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{Acetone-d}_6) \delta$ (ppm):8.91(2H,s),8.49(1H,d,J=10.6Hz),7.95(1H,d,J=10.6Hz),7.89(1H,d,J=3.5Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),7.68(2H,m),7.49(1H,d,J=9.7Hz),5.98(2H,s),4.30(2H,t,J=8.1Hz),3.84(8H,m),3.71-3.60(4H,m),3.40(2H,t,J=8.1Hz),2.50(4H,brs),2.35(3H,s).

<4291>

<4292>

이하의 화합물 (D-325 내지 D-330, D-332 내지 D-335)는 원하는 알데히드 유도체(실시예 1-D-26의 공정 A에 준하여 합성함)와, 원하는 커플링용 화합물(원하는 피페라진 유도체, 모르폴린 유도체, 또는 아민 유도체)을 이용하고, 실시예 1-D-26의 공정 B에 따라서 합성하였다.

실시예번호	화합물번호	구조식	물성데이터
1-D-325	D-325		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 41°C) δ (ppm): 8.90(2H, s), 7.95-7.60(3H, m), 4.32(2H, s), 4.20(2H, m), 3.89-3.10(18H, m), 2.89(3H, s). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 506 (M+H) ⁺ .
1-D-326	D-326		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ (ppm): 8.83(2H, s), 7.60(2H, t, J=8.2 Hz), 7.26-7.21(3H, m), 4.07(2H, t, J=8.2Hz), 3.65(2H, s), 3.32(10H, brs), 2.87(3H, s). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 506 (M+H) ⁺ .
1-D-327	D-327		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.81(2H, s), 7.81(2H, d, J=8.1Hz), 7.31(2H, d, J=8.1Hz), 7.07(2H, s), 4.08(2H, t, J=8.1Hz), 3.70(3H, brs), 3.33-2.50(14H, m), 1.50(2H, m), 0.86(3H, t, J=7.3Hz). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 516 (M+H) ⁺ .
1-D-328	D-328		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.81(2H, s), 7.79(2H, d, J=8.7Hz), 7.28(2H, d, J=8.7Hz), 7.06(2H, t, J=8.1Hz), 7.06(2H, t, J=8.1Hz), 3.70(3H, brs), 3.35-2.40(13H, m), 0.95(6H, d, J=6.6Hz). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 516 (M+H) ⁺ .
1-D-329	D-329		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.81(2H, s), 7.79(2H, d, J=8.7Hz), 7.07(2H, s), 4.51(2H, dt, J=47.9, 4.9Hz), 4.08(2H, t, J=8.2Hz), 3.77-3.70(3H, m), 3.42(2H, s), 3.29(2H, brs), 2.66-2.38(10H, m). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 520 (M+H) ⁺ .
1-D-330	D-330		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.82(2H, s), 7.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.55(2H, d, J=8.9Hz), 4.57(2H, t, J=8.1Hz), 4.39(1H, t, J=8.1Hz), 4.30(2H, m), 4.20(1H, m), 3.80-3.67(3H, m), 3.32(2H, m), 3.19(2H, m), 1.73(1H, m). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 549 (M+H) ⁺ .
1-D-332	D-332		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8.89(2H, s), 7.78(2H, d, J=8.5 Hz), 7.35(2H, d, J=8.5Hz), 5.23(2H, s), 4.10(2H, t, J=8.3Hz), 3.84-3.80(10H, m), 3.29(2H, t, J=8.3Hz), 2.66-2.63(6H, m), 2.32-2.27(1H, m), 1.69-1.57(4H, m). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 570 (M+H) ⁺ .
1-D-333	D-333		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.84(2H, s), 8.37(1H, d, J=9.1Hz), 8.02(1H, brs), 7.91(1H, d, J=9.1Hz), 7.83(1H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, brs), 7.45(1H, d, J=8.2Hz), 7.10(2H, s), 4.21(2H, t, J=8.1Hz), 3.73-3.55(8H, m), 3.38-3.07(8H, br), 2.70(4H, brs), 2.55(3H, s). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 538 (M+H) ⁺ .
1-D-334	D-334		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 8.89(2H, s), 8.59(1H, d, J=1.6 Hz), 8.51(1H, dd, J=4.7, 1.7Hz), 7.77-7.69(2H, m), 7.36(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, dd, J=8.5, 3.9Hz), 7.07(1H, t, J=4.0Hz), 6.87-6.60(2H, m), 4.10(2H, t, J=8.4Hz), 3.86-3.74(12H, brm), 3.27(2H, t, J=8.2Hz). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 496 (M+H) ⁺ .
1-D-335	D-335		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm): 7.31-6.91(3H, m), 3.71(4H, t, J=4.7Hz), 3.49(2H, s), 2.44(4H, t, J=4.6Hz). ESI (LC-MS 포지티브모드) m/z 274, 276 (M+H) ⁺ .

<4293>

<4294>

<4295>

<4296>

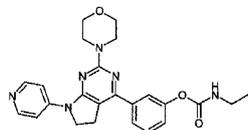
실시예 1-E

실시예 1-E-01

4-(3-에틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (E-01)

<4297>

<4298>



실시예 1-A-09에서 얻어진 화합물 A-09(4-(3-히드록시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(34 mg, 0.09 mmol)을 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민(32 μl), 에틸이소시아네이트(32 μl)를 가하여 60 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 목적물(무색 분말, 22 mg, 55 %)을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)8.63(2H,d,J=6.4Hz),8.00(3H,d,J=6.4Hz),7.93(1H,d,J=7.8Hz),7.81(1H,s),7.68(1H,t,J=7.9Hz),7.40(1H,d,J=9.8Hz),4.27(2H,t,J=8.2Hz),3.91(8H,d,J=7.1Hz),3.46-3.51(2H,m),3.22-3.35(2H,m),1.28(3H,t,J=7.2Hz).

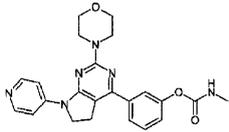
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 447 [M+H].

<4299>

실시예 1-E-02

<4300>

<4301> 4-(3-메틸아미노카르보닐옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 (E-02)



<4302>

<4303> 실시예 1-E-01과 마찬가지로의 수법으로 메틸이소시아네이트를 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)8.45(2H,d,J=6.1Hz),7.82(2H,d,J=6.4Hz),7.69-7.78(2H,m),7.63(1H,s),7.50(1H,t,J=7.9Hz),7.21(1H,d,J=8.1Hz),4.08(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,d,J=6.6Hz),3.27-3.34(2H,m),2.68(3H,d,J=4.6Hz).

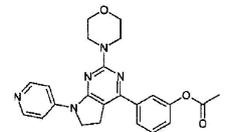
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 433 [M+H].

<4304>

실시예 1-E-03

<4305>

<4306> 4-(3-아세트옥시페닐)-2-(모르폴린-4-일)-7-(피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-03)



<4307>

<4308> 화합물 A-09(30 mg, 0.08 mmol)를 무수 아세트산(1 ml), 피리딘(1 ml)에 용해시키고, 50 °C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 목적물(무색 분말, 21 mg, 64 %)을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)8.45(2H,d,J=6.4Hz),7.81(3H,m),7.68(1H,s),7.51(1H,t,J=8.0Hz),7.24(1H,d,J=9.5Hz),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,d,J=7.9Hz),3.27-3.34(2H,m),2.31(3H,s).

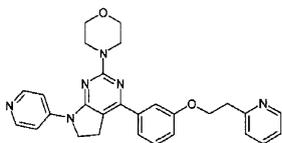
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418 [M+H].

<4309>

실시예 1-E-04

<4310>

<4311> 2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(2-피리딘-2-일에톡시)페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-04)



<4312>

<4313> 화합물 A-09(40 mg, 0.107 mmol), 2-(2-히드록시에틸)피리딘(14.4 mg, 0.117 mmol)과 트리페닐포스핀(31 mg, 0.117 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(1 ml) 중에서 혼합하고, 질소 분위기하에 0 °C로 냉각하였다. DIAD(24 mg, 0.177 mmol)를 적하하고, 반응 혼합물을 72 시간 동안 50 °C로 가열하였다. 2-(2-히드록시에틸)피리딘(14.4 mg, 0.117 mmol), 트리페닐포스핀(31 mg, 0.117 mmol), DIAD(24 mg, 0.177 mmol)를 재차 첨가하고, 24

시간 50 °C로 가열하였다. 혼합물을 실온에 냉각한 후, 아세트산에틸(2 ml)로 희석하고, 1M 염산(2 ml×3)으로 추출하였다. 수층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 아세트산에틸(20 ml)로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하고, 잔사를 분취 HPLC에서 정제함으로써 목적물을 트리플루오로아세트산염으로서 얻었다(6.7 mg, 13 % 수율).

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)8.78(1H,d,J=6.7Hz),8.48-8.59(3H,m),8.41(2H,br.s.),8.08(1H,d,J=8.1Hz),7.92(1H,t,J=6.8Hz),7.50-7.56(2H,m),7.43(1H,t,J=8.2Hz),7.07(1H,d,J=9.1Hz),4.51(2H,t,J=5.9Hz),4.28(2H,t,J=7.8Hz),3.73-3.95(8H,m),3.57(2H,t,J=5.9Hz),3.44(2H,t,J=8.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 481 [M+H].

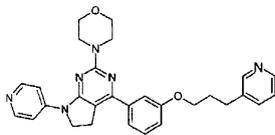
<4314>

<4315>

실시예 1-E-05

<4316>

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(3-피리딘-3-일-프로폭시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-05)



<4317>

<4318>

실시예 1-E-04와 마찬가지로의 수법에 의해, 3-피리딘프로판올을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)8.78(1H,s),8.69(1H,d,J=5.3Hz),8.54(2H,d,J=7.6Hz),8.49(1H,d,J=8.1Hz),8.41(2H,br.s.),7.96(1H,dd,J=8.0,5.7Hz),7.49-7.55(2H,m),7.42(1H,t,J=8.1Hz),7.05(1H,dd,J=8.2,1.6Hz),4.29(2H,t,J=7.8Hz),4.14(2H,t,J=5.9Hz),3.78-3.94(8H,m),3.45(2H,t,J=8.6Hz),3.11(2H,t,J=7.5Hz),2.18-2.30(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 495(M+H).

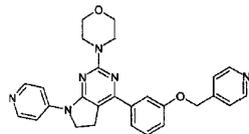
<4319>

<4320>

실시예 1-E-06

<4321>

2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-4-[3-(피리딘-4-일메톡시)-페닐]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(E-06)



<4322>

<4323>

실시예 1-E-04와 마찬가지로의 수법에 의해, 4-피리딘메탄올을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)8.56-8.80(4H,m),8.32(2H,br.s.),7.63-7.75(2H,m),7.54-7.59(2H,m),7.48(1H,t,J=8.1Hz),7.20(1H,d,J=8.2Hz),5.38(2H,s),4.23(2H,t,J=8.1Hz),3.74(8H,d,J=3.9Hz),3.32-3.41(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 467(M+H).

<4324>

<4325>

실시예 1-E-07

<4326>

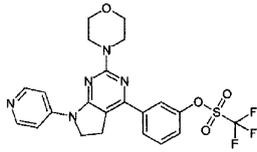
3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조니트릴(E-07)

<4327>

공정 A

<4328>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐 트리플루오로메탄술폰산에스테르



<4329>

<4330>

실시예 1-A-09에서 제조한 화합물 A-09(250 mg, 1.60 mmol), N-페닐-비스-트리플루오로메탄술폰이미드(247 mg, 0.69 mmol)와 탄산칼륨(221 mg, 1.60 mmol)을 테트라히드로푸란(3.75 ml) 중에서 혼합하고, 마이크로 웨이브(200 W, 120 °C, 230 psi)를 30 분간 조사하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(10 ml)으로 희석하고, 여과하였다. 여과액을 감압 농축하고, 메탄올을 첨가하여 석출된 침전물을 여과 분취하였다. 그 침전물을 건조시켜 목적물을 무색 고체로서 얻었다(231 mg, 85 % 수율).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm)8.50(2H,d,J=6.6Hz),8.17(2H,br.s.),7.94(1H,d,J=7.8Hz),7.85(1H,s),7.61(1H,t,J=8.1Hz),7.41(1H,dd,J=8.4,1.8Hz),4.23(2H,t,J=7.8Hz),3.88(8H,d,J=4.4Hz),3.47(2H,t,J=8.1Hz).

<4331>

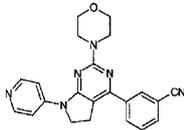
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 508(M+H).

<4332>

공정 B

<4333>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤조니트릴



<4334>

<4335>

공정 A에서 얻어진 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페닐트리플루오로메탄술폰산에스테르(231 mg, 0.46 mmol), 시안화아연(32 mg, 0.27 mmol), Pd₂(dba)₃(21 mg, 0.023 mmol), DPPF(30 mg, 0.055 mmol)를 디메틸포름아미드(4.6 ml) 중에서 혼합하고, 마이크로 웨이브(150 W, 200 °C, 230 psi)를 50 분간 조사하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 아세트산에틸(10 ml)로 희석하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후, 감압 농축함으로써 목적물을 갈색 고체로서 얻었다(116 mg, 66 % 수율).

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm)8.59(2H,d,J=7.0Hz)8.15-8.23(3H,m)8.11(1H,d,J=8.0Hz)7.76(1H,d,J=8.0Hz) 7.61(1H,t,J=7.9Hz)4.22(2H,t,J=8.1Hz)3.85(8H,d,J=5.9Hz)3.45(2H,t,J=8.1Hz).

<4336>

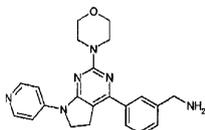
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 385(M+H).

<4337>

실시예 1-E-08

<4338>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질아민(E-08)



<4339>

<4340>

실시예 1-E-07에서 얻어진 화합물 E-07(15 mg, 0.039 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(0.5 ml) 용액에 질소 분위기하에 0 °C에서 리튬알루미늄하이드라이드(0.086 ml, 1M 테트라히드로푸란 용액, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분간 교반한 후, 실온에 승온하고 추가로 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 가하여 셀라이트 여과하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조 후 감압 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC에서 정제하여 목적물을 얻었다(6.7 mg, 34 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.55(2H, d, J=3.7Hz), 8.42(2H, br. s.), 8.13(1H, s), 8.03(1H, d, J=6.6Hz), 7.55-7.66(2H, m), 4.31(2H, t, J=7.9Hz), 4.24(2H, s), 3.86(8H, dd, J=30.8, 4.9Hz), 3.49(2H, t, J=8.1Hz).

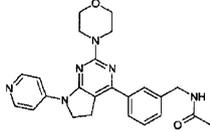
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 389(M+H).

<4341>

실시예 1-E-09

<4342>

<4343> N-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)벤질]아세트아미드(E-9)



<4344>

<4345> 실시예 1-E-08에서 얻어진 화합물 E-08(36 mg, 0.093 mmol)의 디클로로메탄(0.5 ml) 용액에 무수 아세트산(11 mg, 0.10 mmol)과 트리에틸아민(10 mg, 0.10 mmol)을 첨가하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 잔사를 분취 HPLC에서 정제하여 목적물을 얻었다(17 mg, 33 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.53(2H, d, J=7.3Hz), 8.40(2H, br. s.), 7.93(1H, s), 7.88(1H, d, J=7.8Hz), 7.48(1H, t, J=7.7Hz), 7.38-7.44(1H, m), 4.44(2H, s), 4.29(2H, t, J=8.1Hz), 3.86(8H, dd, J=26.4, 4.9Hz), 3.38-3.54 (2H, m), 2.02(3H, s).

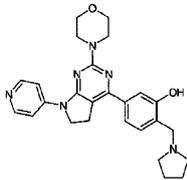
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 430(M+H).

<4346>

실시예 1-E-10

<4347>

<4348> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피롤리딘-1-일메틸페놀(E-10)



<4349>

<4350> 실시예 1-A-09에서 제조한 화합물 A-09(60 mg, 0.16 mmol), 포름알데히드(39 mg, 37 % 수용액, 0.48 mmol), 아세트산(0.03 ml, 0.48 mmol)과 피롤리딘(34 mg, 0.48 mmol)을 마이크로 웨이브 튜브 중에서 1,4-디옥산(4 ml)에 용해시키고, 마이크로 웨이브(300 W, 200 °C, 250 psi)를 50 분간 조사하였다. 혼합물을 감압 농축하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=5/95)로 정제함으로써 목적물을 얻었다(23.1 mg, 32 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.44(2H, d, J=5.7Hz) 7.81(2H, d, J=6.2Hz) 7.37(1H, s) 7.32(1H, d, J=7.9Hz) 7.22(1H, d, J=7.9Hz) 4.02-4.11(2H, m) 3.80(2H, s) 3.73(8H, d, J=6.6Hz) 3.29(2H, t, J=8.1Hz) 2.59(4H, s) 1.76(4H, d, J=4.9Hz).

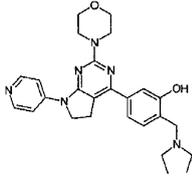
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 459(M+H).

<4351>

실시예 1-E-11

<4352>

<4353> 2-디에틸아미노메틸-5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)페놀(E-11)



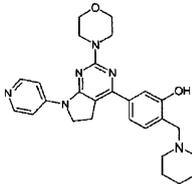
<4354>
<4355> 실시예 1-E-10과 동일한 수법으로 디에틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm)8.55(2H,d,J=7.6Hz),8.42(2H,br.s.),7.67(1H,s),7.51-7.58(1H,m),7.45-7.52(1H,m),4.39(2H,s),4.25-4.35(2H,m),3.73-3.96(8H,m),3.43-3.51(2H,m),3.20-3.29(4H,m),1.39(6H,t,J=7.3Hz).

<4356> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461(M+H).

<4357> 실시예 1-E-12

<4358> 5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-2-피페리딘-1-일메틸-페놀(E-12)



<4359>
<4360> 실시예 1-E-10과 동일한 수법으로 피페리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

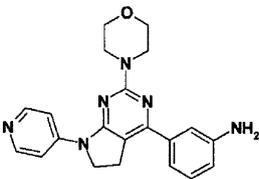
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)8.45(2H,d,J=5.7Hz),7.82(2H,d,J=5.3Hz),7.27-7.38(2H,m),7.18(1H,d,J=8.4Hz),4.08(2H,t,J=7.8Hz),3.73(8H,d,J=8.1Hz),3.66(2H,s),3.56(4H,s),3.12-3.50(2H,m),1.54(4H,s),1.44(2H,s).

<4361> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 473(M+H).

<4362> 실시예 1-F

<4363> 실시예 1-F-01

<4364> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐아민(F-01)



<4365>
<4366> 아세트산팔라듐(9 mg, 10 mol%), S-Phos(33 mg, 20 mol%), 인산칼륨(340 mg, 4 당량) 및 3-아미노페닐보론산 수화물(189 mg, 3 당량)을 짐로드 냉각관을 장착한 2구 플라스크에 칭량하고, 감압하면서 드라이어로 가열하고, 아르곤 치환을 수회 반복하였다. 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘의 디메틸포름아미드 용액(4 ml)을 실린지로 첨가하고, 110 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물에 붓고, 아세트산에틸로 2회 추출하고, 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/암모니아-메탄올)로 정제하여 목적물(황색 분말, 62 mg, 41 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.85(2H, t, J=8.9Hz), 3.84(8H, brs), 3.99(2H, t, J=8.9 Hz), 6.14(1H, s), 7.06(1H, t, J=7.4Hz), 7.23(1H, t, J=7.4Hz), 7.47(1H, d, J=7.4Hz), 7.65(2H, dd, J=5.0, 1.5Hz), 8.43(2H, dd, J=5.0, 1.5Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 375(M+H).

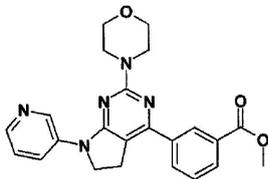
<4367>

<4368> 실시예 1-G

<4369> 이하에 기재하는 실시예 1-G-01에서 사용하는 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로 [2,3-d]피리미딘은 상술한 실시예 1-B-02의 공정 A에 따라서 제조하였다. 또한, 이하에 기재하는 실시예 1-G-02에서 사용하는 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘은 상술한 실시예 1-B-01의 공정 C에 따라서 제조하였다. 또한, 이하에 기재하는 실시예 1-G-38 내지 43, 1-G-46, 1-G-60, 1-G-61, 1-G-63, 1-G-66, 1-G-68, 1-G-70, 1-G-76, 1-G-77, 1-G-81, 1-G-82, 1-G-84, 1-G-88, 1-G-89에 있어서는 얻어진 반응 조 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC 정제를 행하고, 트리플루오로아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다.

<4370> 실시예 1-G-01

<4371> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-01)



<4372>

<4373> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(317 mg, 1.00 mmol), 아세트산팔라듐(11 mg, 5 mol%), S-Phos(41 mg, 10 mol%) 및 3-메톡시카르보닐페닐보론산(637 mg)을 디메틸포름아미드(10 ml)에 용해시키고, 초음파 조사하에 감압하고, 아르곤 치환을 3회 행하였다. 반응액을 100 °C에서 2 시간 동안 교반하고, 방냉 후의 반응액을 물(100 ml)에 부었다. 반응액을 아세트산에틸/테트라히드로푸란(4/1, 100 ml)으로 2회 추출하고, 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 =100/0 내지 50/1)로 정제하여 무색 고체(374 mg, 90 %)를 얻었다.

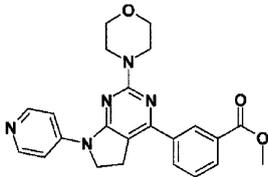
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.12(1H, d, J=2.7Hz), 8.54(1H, d, J=1.6Hz), 8.31(1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 8.05-8.18(3H, m), 7.55(1H, t, J=7.6Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4, 4.6Hz), 4.11(2H, t, J=8.4Hz), 3.96(3H, s), 3.77-3.89(8H, m), 3.40(2H, t, J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 418[(M+H) $^+$].

<4374>

<4375> 실시예 1-G-02

<4376> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-02)



<4377>

<4378> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(378 mg)을 이용하고, 상기와 마찬가지로 방법으로 반응, 추출을 행하였다. 추출액을 감압 농축하여 얻어진 잔사에 디클로로메탄(5 ml) 이어서 에테르(50 ml)를 첨가하고, 초음파 조사하였다. 침전물을 여과 분취, 에테르 세정하여 유백색 분말(197 mg, 68 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.27-8.49(2H,m),8.24(2H,t,7.6Hz),8.06(1H,d,J=7.8Hz),7.85(1H,d,J=6.8Hz),7.67(2H,t,J=7.6Hz),4.12(2H,t,J=8.4Hz),3.90(3H,s),3.72-3.85(8H,m),3.35(2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418[(M+H)⁺].

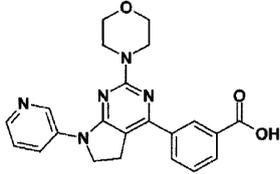
<4379>

<4380>

실시예 1-G-03

<4381>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-03)



<4382>

<4383>

실시예 1-G-01에서 얻어진 화합물 G-01(84 mg)을 5 M 수산화나트륨 수용액(200 μl, 5 당량)을 포함하는 메탄올(1 ml)에 첨가하고, 2 시간 동안 환류하였다. 1M 염산으로 중화하고, 생성된 침전을 여과 분취, 에테르 세정하여 황색 분말(72 mg, 89 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):13.2(1H,s),9.11(1H,d,J=2.4Hz),8.51(1H,s),8.19-8.25(3H,m),8.03(1H,d,J=7.6Hz),7.65(1H,t,J=7.6Hz),7.42-7.46(1H,m),4.15(2H,t,J=8.4Hz),3.73-3.78(8H,m),3.37(2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 404[(M+H)⁺].

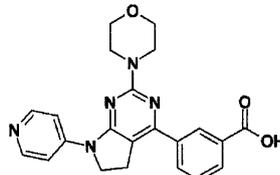
<4384>

<4385>

실시예 1-G-04

<4386>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산(G-04)



<4387>

<4388>

실시예 1-G-02에서 얻어진 화합물 G-02(222 mg)를 이용하고, 실시예 1-G-03과 마찬가지로 황색 분말(175 mg, 92 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.51-8.54(3H,m),8.22(1H,d,J=7.8Hz),8.05(1H,d,J=7.8Hz),7.67(2H,d,J=6.8Hz),7.66(1H,t,J=7.8Hz),4.16(2H,t,J=8.4Hz),3.74-3.78(8H,m),3.38(2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 404[(M+H)⁺].

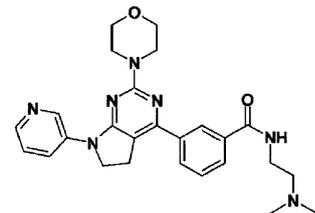
<4389>

<4390>

실시예 1-G-05

<4391>

N-(2-디메틸아미노에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-05)



<4392>

<4393>

실시예 1-G-03에서 얻어진 화합물 G-03(30 mg), WSCI(43 mg, 3 당량), HOBt(30 mg, 3 당량) 및 N,N-디메틸에틸

렌디아민(25 μ l, 3 당량)을 디메틸포름아미드(3.7 ml)에 첨가하고, 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출, 포화식염수로 세정 후 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 분취 TLC(디클로로메탄/암모니아-메탄올=10/1)로 정제하여, 담황색 무형정(3 mg, 9 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.13(1H,d,J=2.5Hz),8.38(1H,t,J=1.8Hz),8.30(1H, dd,J=4.6,1.3Hz),8.11-8.16(1H,m),8.03-8.06(1H,m),7.81-7.84(1H,m),7.53(1H,t,J=7.6Hz),7.26-7.34(1H,m),6.98(1H,br),4.10(2H,t,J=8.6Hz),3.78-3.89(8H,m),3.54(2H,q, J=6.1Hz),3.40(2H,t,J=8.6Hz),2.54(2H,t,J=6.1Hz),2.28(6H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 474[(M+H) $^+$].

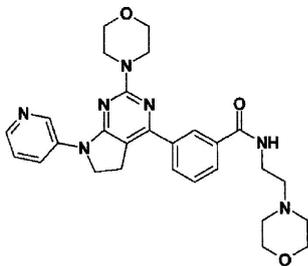
<4394>

<4395>

실시예 1-G-06

<4396>

N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-06)



<4397>

<4398>

실시예 1-G-03에서 얻어진 화합물 G-03(30 mg), WSCI(43 mg, 3 당량), HOBt(30 mg, 3 당량) 및 2-모르폴린-4-일-에틸아민(30 μ l, 3 당량)을 디메틸포름아미드에 첨가하고, 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(20 ml)을 첨가하고, 생성된 침전을 여과 분취, 에테르 세정하여 황색 분말(17 mg, 17 %)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):9.13(1H,d,J=2.7Hz),8.38(1H,s),8.19-8.27(2H, m),8.07(1H,d,J=7.8Hz),7.90(1H,d,J=7.6Hz),7.55(1H,t,J=7.8Hz),7.34-7.39(1H,m),4.16(2H,t,J=8.4Hz),3.78-3.83(8H,m),3.54(4H,m),3.40-3.51(4H,m),2.58(2H,m),2.41(4H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516[(M+H) $^+$].

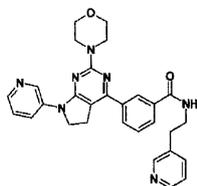
<4399>

<4400>

실시예 1-G-07

<4401>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-07)



<4402>

<4403>

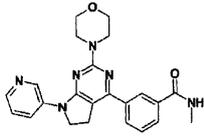
실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 2-피리딘-3-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,s),8.68(1H,t,J=6.0Hz),8.47(1H,s),8.42(1H,d,J=4.8Hz),8.22-8.33(3H,m),8.08(1H,d,J=7.6Hz),7.86(1H,d,J=7.9Hz),7.68(1H,d,J=7.8Hz),7.59(1H,t,J=7.7Hz),7.43(1H,dd,J=7.9,5.2Hz),7.33(1H,dd,J=7.7,4.9Hz),4.15(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,d,J=7.8Hz),3.50-3.60(2H,m),3.36-3.42(2H,m),2.90(2H,t,J=7.0Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 508[(M+H)⁺].

실시예 1-G-08

N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-08)



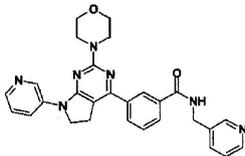
실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 G-03, WSCI, HOBt, 메틸아민염산염과 트리에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,s),8.55(1H,d,J=4.5Hz),8.34(1H,s),8.25(2H,d,J=5.3Hz),8.07(1H,d,J=7.8Hz),7.90(1H,d,J=7.7Hz),7.59(1H,t,J=7.7Hz),7.43(1H,d,J=13.0Hz),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,dd,J=13.7,4.3Hz),3.40-3.47(2H,m),2.81(3H,d,J=4.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 417[(M+H)⁺].

실시예 1-G-09

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(G-09)



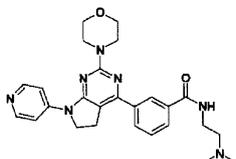
실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 G-03, WSCI, HOBt와 3-아미노메틸피리딘으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.24(1H,t,J=5.8Hz),9.09(1H,s),8.57(1H,s),8.47(1H,d,J=4.5Hz),8.41(1H,s),8.25(2H,d,J=5.4Hz),8.10(1H,d,J=7.8Hz),7.97(1H,d,J=7.9Hz),7.75(1H,d,J=7.9Hz),7.61(1H,t,J=7.8Hz),7.27-7.50(2H,m),4.53(2H,d,J=5.7Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.72(8H,d,J=3.0Hz),3.30-3.34(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 494[(M+H)⁺].

실시예 1-G-10

N-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-10)



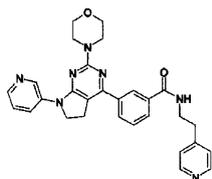
<4418> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 G-04, WSCI, HOBT와 N,N-디메틸에틸렌디아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):8.52(2H,d,J=6.8Hz),8.38(1H,t,J=1.7Hz),8.05(1H,d,J=8.3Hz),7.82(1H,d,J=7.8Hz),7.74(2H,d,J=6.8Hz),7.54(1H,t,J=7.8Hz),6.96(1H,s),4.08(2H,t,J=7.8Hz),3.87(8H,m),3.55(2H,dd,J=11.2,5.9Hz),3.40(2H,t,J=7.8Hz),2.55(2H,t,J=5.1Hz),2.28(6H,s).

<4419> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 474[(M+H)⁺].

<4420> 실시예 1-G-11

<4421> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-11)



<4422>

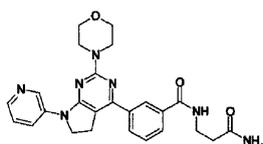
<4423> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-03, WSCI, HOBT와 2-피리딘-4-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.09(1H,s),8.69(1H,t,J=5.2Hz),8.47(2H,d,J=5.5Hz),8.21-8.33(3H,m),8.07(1H,d,J=7.7Hz),7.86(1H,d,J=7.7Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.43(1H,dd,J=8.1,4.9Hz),7.29(2H,d,J=5.5Hz),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.72(8H,d,J=6.3Hz),3.52-3.61(2H,m),3.29-3.34(2H,m),2.90(2H,t,J=6.6Hz).

<4424> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 508[(M+H)⁺].

<4425> 실시예 1-G-12

<4426> N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-12)



<4427>

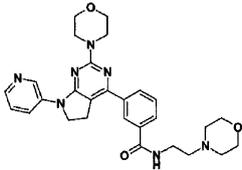
<4428> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-03, WSCI, HOBT와 3-아미노프로피온아미드로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(250\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):9.10(1H,s),8.64(1H,t,J=5.4Hz),8.35(1H,s),8.26(2H,d,J=5.4Hz),8.08(1H,d,J=7.9Hz),7.91(1H,d,J=7.9Hz),7.59(1H,t,J=7.8Hz),7.32-7.47(2H,m),6.87(1H,brs),4.14(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,d,J=3.3Hz),3.42-3.54(2H,m),3.35-3.40(2H,m),2.37(2H,t,J=7.2Hz).

<4429> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 474[(M+H)⁺].

<4430> 실시예 1-G-13

<4431> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-13)



<4432>

<4433>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 2-모르폴린-4-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.41(4H, m), 2.58(2H, m), 3.40-3.51(4H, m), 3.54(4H, m), 3.78-3.83(8H, m), 4.16(2H, t, J=8.4Hz), 7.34-7.39(1H, m), 7.55(1H, t, J=7.8Hz), 7.90(1H, d, J=7.6Hz), 8.07(1H, d, J=7.8Hz), 8.19-8.27(2H, m), 8.38(1H, s), 9.13(1H, d, J=2.7 Hz).

<4434>

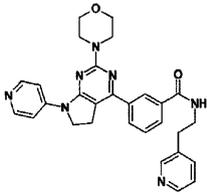
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 516 [(M+H) $^+$].

<4435>

실시예 1-G-14

<4436>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-3-일-에틸)-벤즈아미드(G-14)



<4437>

<4438>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-피리딘-3-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.70(1H, t, J=5.4Hz), 8.39-8.51(4H, m), 8.30(1H, s), 8.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.81-7.92(3H, m), 7.68(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, dd, J=7.8, 4.8Hz), 4.11(2H, t, J=8.0Hz), 3.75(8H, d, J=3.7Hz), 3.54(2H, q, J=6.5Hz), 2.89(2H, t, J=6.8Hz), 2.37(2H, t, J=8.0Hz).

<4439>

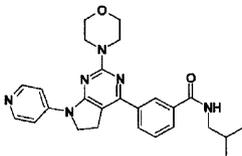
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 508 [(M+H) $^+$].

<4440>

실시예 1-G-15

<4441>

N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-15)



<4442>

<4443>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-메틸프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.60(1H, t, J=5.7Hz), 8.46(2H, d, J=6.3Hz), 8.37(1H, s), 8.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.83(2H, d, J=6.4Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 4.11(2H, t, J=8.6Hz), 3.75(8H, d, J=5.5Hz), 3.11(2H, t, J=6.4Hz), 1.75-1.96(1H, m), 0.90(6H, d, J=6.6Hz).

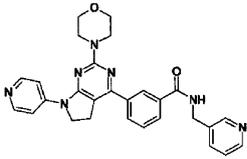
<4444>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 459 [(M+H) $^+$].

<4445>

실시예 1-G-16

<4446> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-3-일메틸-벤즈아미드(G-16)



<4447>

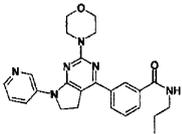
<4448> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 3-아미노메틸피리딘으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):9.22(1H,t,J=5.8Hz),8.57(1H,s),8.44-8.50(3H,m),8.41(1H,s),8.10(1H,d,J=7.7Hz),7.98(1H,d,J=7.9Hz),7.83(2H,d,J=6.1Hz),7.75(1H,d,J=7.9Hz),7.62(1H,t,J=7.8Hz),7.37(1H,dd,J=7.7,5.0Hz),4.53(2H,d,J=5.6Hz),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.75(8H,d,J=10.2Hz),3.35-3.43(2H,m).

<4449> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 494[(M+H) $^+$].

<4450> 실시예 1-G-17

<4451> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-17)



<4452>

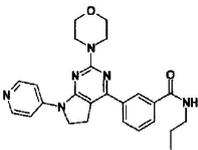
<4453> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):9.10(1H,s),8.58(1H,t,J=5.7Hz),8.36(1H,s),8.26(2H,d,J=5.3Hz),8.07(1H,d,J=7.8Hz),7.91(1H,d,J=7.8Hz),7.59(1H,t,J=7.7Hz),7.43(1H,dd,J=8.1,5.0Hz),4.15(2H,t,J=8.1Hz),3.73(8H,dd,J=13.5,3.8Hz),3.37-3.42(2H,m),3.25(2H,q,J=6.6Hz),1.46-1.65(2H,m),0.90(3H,t,J=7.4Hz).

<4454> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 445[(M+H) $^+$].

<4455> 실시예 1-G-18

<4456> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-18)



<4457>

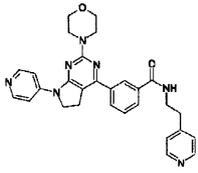
<4458> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (360MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):8.57(1H,t,J=5.5Hz),8.46(2H,d,J=6.5Hz),8.36(1H,s),8.08(1H,d,J=7.9Hz),7.92(1H,d,J=7.9Hz),7.83(2H,d,J=6.5Hz),7.59(1H,t,J=7.8Hz),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.75(8H,dd,J=14.9,4.7Hz),3.33-3.42(2H,m),3.20-3.29(2H,m),1.45-1.66(2H,m),0.91(3H,t,J=7.3Hz).

<4459> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 445[(M+H) $^+$].

<4460> 실시예 1-G-19

<4461> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피리딘-4-일-에틸)-벤즈아미드(G-19)



<4462>

<4463> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-피리딘-4-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):8.70(1H,t,J=5.4Hz),8.47(4H,d,J=4.5Hz),8.29(1H,s),8.08(1H,d,J=8.1Hz),7.80-7.92(3H,m),7.59(1H,t,J=7.8Hz),7.29(2H,d,J=5.9Hz),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.75(8H,d,J=3.3Hz),3.50-3.63(2H,m),3.26-3.33(2H,m),2.86-2.95(2H,m).

<4464>

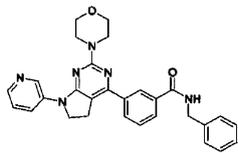
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 508 [(M+H) $^+$].

<4465>

실시예 1-G-20

<4466>

N-벤질-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-20)



<4467>

<4468> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 벤질아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):9.18(1H,t,J=5.7Hz),9.10(1H,s),8.43(1H,s),8.26(2H,d,J=5.3Hz),8.10(1H,d,J=8.0Hz),7.98(1H,d,J=7.7Hz),7.61(1H,t,J=7.7Hz),7.39-7.49(1H,m),7.34(4H,d,J=4.2Hz),7.22-7.29(1H,m),4.52(2H,d,J=6.0Hz),4.15(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,dd,J=14.0,3.8Hz),3.36-3.42(2H,m).

<4469>

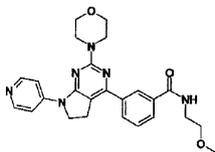
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 493 [(M+H) $^+$].

<4470>

실시예 1-G-21

<4471>

N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-21)



<4472>

<4473> 실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-메톡시-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.66(1H,t,J=4.8Hz),8.46(2H,d,J=6.1Hz),8.37(1H,s),8.09(1H,d,J=7.8Hz),7.94(1H,d,J=8.0Hz),7.84(2H,d,J=6.3Hz),7.60(1H,t,J=7.8Hz),4.12(2H,t,J=8.1Hz),3.75(8H,dd,J=16.7,4.7Hz),3.42-3.52(4H,m),3.37-3.40(2H,m),3.28(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461 [(M+H)⁺].

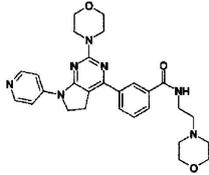
<4474>

실시예 1-G-22

<4475>

<4476>

N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-22)



<4477>

<4478>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-모르폴린-4-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.54(1H,t,J=5.7Hz),8.47(2H,d,J=6.8Hz),8.36(1H,t,J=1.2Hz),8.09(1H,d,J=8.7Hz),7.92(1H,d,J=7.7Hz),7.85(2H,d,J=6.8Hz),7.61(1H,t,J=7.7Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.80-3.70(8H,m),3.58(4H,t,J=4.3Hz),3.41(4H,m),2.43(4H,t,J=4.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516 [(M+H)⁺].

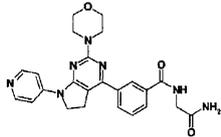
<4479>

<4480>

실시예 1-G-23

<4481>

N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-23)



<4482>

<4483>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 2-아미노아세트아미드로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.89(1H,t,J=5.7Hz),8.65(2H,d,J=7.1Hz),8.42(1H,s),8.28(2H,brs),8.12(1H,d,J=7.8Hz),8.02(1H,d,J=7.8Hz),7.63(1H,t,J=7.8Hz),7.47(1H,brs),7.08(1H,brs),4.24(2H,t,J=7.6Hz),3.69-3.97(10H,m),3.38-3.54(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 460 [(M+H)⁺].

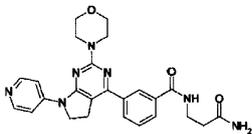
<4484>

<4485>

실시예 1-G-24

<4486>

N-(2-카르바모일-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-24)



<4487>

<4488>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 3-아미노프로피온

아미드로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.57-8.83(3H, m), 8.38(1H, s), 8.28(2H, brs), 8.11(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.61(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.41(1H, brs), 6.88(1H, brs), 4.24(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.77(8H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.43-3.57(4H, m), 2.38(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 474 [(M+H) $^+$].

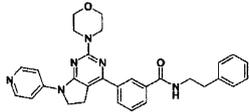
<4489>

실시예 1-G-25

<4490>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-25)

<4491>



<4492>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt와 페네틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4493>

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.52(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 8.25(1H, s), 8.05(1H, m), 7.75(2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 7.75(1H, m), 7.51(1H, m), 7.32(5H, m), 6.21(1H, m), 4.08(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.86(8H, m), 3.76(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.36(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 507 [(M+H) $^+$].

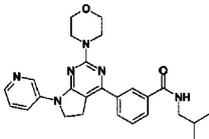
<4494>

실시예 1-G-26

<4495>

N-이소부틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-26)

<4496>



<4497>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 이소부틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4498>

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.10(1H, s), 8.58(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.37(1H, s), 8.26(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.08(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.59(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=8.1, 5.1\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.73(8H, dd, $J=13.8, 3.3\text{Hz}$), 3.36-3.43(2H, m), 3.11(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 1.74-1.97(1H, m), 0.91(6H, d, $J=6.7\text{Hz}$).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 459 [(M+H) $^+$].

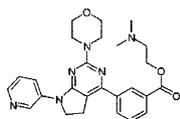
<4499>

실시예 1-G-27

<4500>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산2-디메틸아미노-에틸 에스테르(G-27)

<4501>



<4502>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03, WSCI, HOBt와 N,N-디메틸에탄올아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4503>

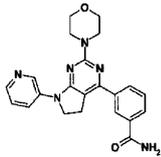
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.08(1H, d, J=2.4Hz), 8.53(1H, s), 8.26-8.18(3H, m), 8.03(1H, d, J=7.8Hz), 7.66(1H, t, J=7.8Hz), 7.42(1H, dd, J=8.3, 4.9Hz), 4.38(2H, t, J=5.6Hz), 4.14(2H, t, J=8.1Hz), 3.76-3.68(8H, m), 3.45-3.40(2H, m), 2.64(2H, t, J=5.6Hz), 2.23(6H, s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 475 [(M+H) $^+$].

<4504>

<4505> 실시예 1-G-28

<4506> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-28)



<4507>

<4508> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03, WSCI, HOBt, 트리에틸아민과 염화암모늄으로부터 목적물을 얻었다.

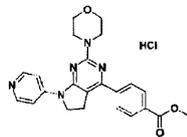
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.07(1H, d, J=2.5Hz), 8.37(1H, s), 8.28(1H, d, J=3.8Hz), 8.23-8.19(1H, m), 8.08(1H, d, J=7.9Hz), 7.86(1H, d, J=7.1Hz), 7.56(1H, t, J=7.9Hz), 7.35(1H, dd, J=8.5, 4.5Hz), 4.11(2H, t, J=7.8Hz), 3.86-3.82(8H, m), 3.41(2H, t, J=7.8Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 403 [(M+H) $^+$].

<4509>

<4510> 실시예 1-G-29

<4511> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르염산염(G-29)



<4512>

<4513> 실시예 1-G-02와 마찬가지로의 수법으로 4-카르보메톡시페닐보론산으로부터 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르를 얻었다. 이것에 1M 염산(1.0 당량)을 첨가하여 실온에서 교반 후, 감압하에 농축하여 목적물을 얻었다.

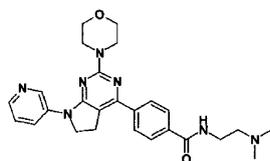
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.68(2H, d, J=7.4Hz), 8.26-8.38(2H, m), 8.11(4H, s), 4.27(2H, t, J=7.2Hz), 3.90(3H, s), 3.73-3.82(8H, m), 3.38-3.46(2H, br).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 418 [(M+H) $^+$].

<4514>

<4515> 실시예 1-G-30

<4516> N-(2-디메틸아미노-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-30)



<4517>

<4518> 실시예 1-G-32에서 얻어진 화합물 G-32를 메탄올 중 수산화나트륨으로 처리하고, 얻어진 카르복실산을 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 WSCI, HOBt와 N,N-디메틸에틸렌디아민과 반응시킴으로써 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CD₃OD) δ (ppm):9.21(1H,m),8.22(2H,m),8.02(2H,d,J=8.7Hz),7.93(2H,d,J=8.7Hz),7.44(1H,dd,J=8.5,4.9Hz),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.85-3.77(8H,m),3.69-3.54(3H,m),3.37(2H,t,J=8.2Hz),2.75(2H,t,J=6.8Hz),2.46(6H,s).

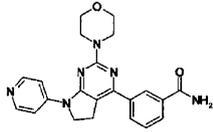
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 474[(M+H)⁺].

<4519>

실시예 1-G-31

<4520>

<4521> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-31)



<4522>

<4523> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04, WSCI, HOBt, 염화암모늄과 트리에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.47(2H,d,J=6.8Hz),8.39(1H,t,J=1.3Hz),8.10(1H,s),8.09(1H,dt,J=7.7,1.3Hz),7.97(1H,dt,J=7.7,1.3Hz),7.84(2H,d,J=6.8Hz),7.59(1H,t,J=7.7Hz),7.50(1H,s),4.12(2H,t,J=7.8Hz),3.80-3.73(8H,m),3.37(2H,t,J=7.8Hz).

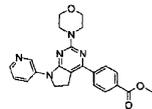
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 403[(M+H)⁺].

<4524>

실시예 1-G-32

<4525>

<4526> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산메틸에스테르(G-32)



<4527>

<4528> 실시예 1-G-01과 마찬가지로의 수법으로 4-카르보메톡시페닐보론산을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,d,J=2.7Hz),8.26(1H,d,J=4.9Hz),8.08(4H,s),8.23(2H,m),4.15(2H,t,J=8.2Hz),7.43(1H,m),3.89(3H,s),3.65-3.75(8H,m),3.37(2H,t,J=8.2Hz).

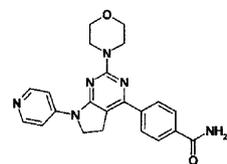
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 418[(M+H)⁺].

<4529>

실시예 1-G-33

<4530>

<4531> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-33)



<4532>

<4533> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-29에서 제조한 화합물 G-29을 메탄올 중 수산화나트륨으로 처리하고, 얻어진 카르복실산을 WSCI, HOBt, 염화암모늄과 트리에틸아민과 반응시킴으로써 목적물을 얻었다.

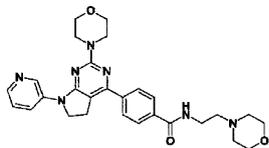
¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.47(2H,d,J=6.5Hz),8.08(1H,brs),7.99(4H,s),7.83(2H,d,J=6.5Hz),7.46(1H,brs),4.12(2H,t,J=7.8Hz),3.74-3.76(8H,m),3.37(2H,t,J=7.8Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 403[(M+H)⁺].

<4534>

<4535> 실시예 1-G-34

<4536> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-34)



<4537>

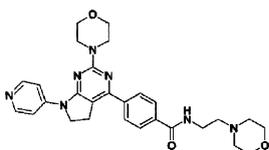
<4538> 실시예 1-G-30과 마찬가지로의 수법으로 모르폴리노에틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):9.12(1H,d,J=2.6Hz),8.31(1H,dd,J=4.5,1.4Hz),8.15(1H,dq,J=8.4,1.4Hz),8.00(2H,d,J=8.6Hz),7.89(2H,d,J=8.6Hz),7.33(1H,dd,J=8.4,4.5 Hz),6.95(1H,s),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.89-3.81(8H,m),3.77(4H,t,J=4.6Hz),3.65-3.58(2H,m),3.38(2H,t,J=8.2Hz),2.67(2H,t,J=5.9Hz),2.56(4H,t,J=4.5Hz).

<4539> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516[(M+H)⁺].

<4540> 실시예 1-G-35

<4541> N-(2-모르폴린-4-일-에틸)-4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-35)



<4542>

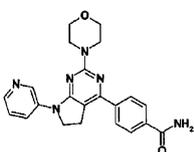
<4543> 실시예 1-G-34와 마찬가지로의 수법으로 모르폴리노에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.52(2H,d,J=6.4Hz),7.99(2H,d,J=8.6Hz),7.89(2H,d,J=8.6Hz),7.74(2H,d,J=6.4Hz),6.95(1H,t,J=4.3Hz),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.91-3.81(8 H,m),3.76(4H,t,J=4.4Hz),3.61(2H,dt,J=15.9,5.9Hz),3.37(2H,t,J=8.2Hz),2.66(2H,t,J=5.9Hz),2.56(4H,t,J=4.4Hz).

<4544> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 516[(M+H)⁺].

<4545> 실시예 1-G-36

<4546> 4-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-36)



<4547>

<4548> 실시예 1-G-34와 마찬가지로의 수법으로 염화암모늄으로부터 목적물을 얻었다.

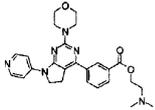
¹H-NMR(270MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.3Hz),8.27-8.23(1H,m),8.06(1H,s),7.87-7.95(3H,m),7.45-7.40(2H,m),4.13(2H,t,J=8.3Hz),3.72(8H,m),3.36(2H,t,J=8.3Hz).

<4549> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 403[(M+H)⁺].

<4550> 실시예 1-G-37

<4551> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤조산2-디메틸아미노-에틸

에스테르(G-37)



<4552>

<4553>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N,N-디메틸아미노에탄올을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.62(1H, t, J=1.6Hz), 8.50(2H, d, J=7.3Hz), 8.27-8.21(4H, m), 7.66(1H, t, J=7.7Hz), 4.76-4.73(2H, m), 4.25(2H, t, J=8.0Hz), 3.85(8H, m), 3.69-3.65(2H, m), 3.45(2H, t, J=8.0Hz), 3.03(6H, s).

<4554>

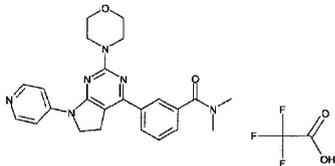
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475 [(M+H)⁺].

<4555>

실시예 1-G-38

<4556>

N,N-디메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-38)



<4557>

<4558>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 디메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.68(2H, d, J=7.3Hz), 8.32(2H, br), 8.02(1H, d, J=7.7Hz), 7.94(1H, s), 7.60(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, d, J=6.4Hz), 4.24(2H, t, J=8.0Hz), 3.77(8H, dd, J=20.6, 5.0Hz), 3.42(2H, t, J=7.9Hz), 3.02(3H, s), 2.95(3H, s).

<4559>

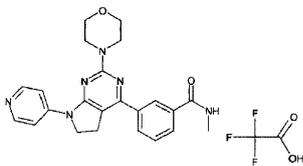
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 431 [(M+H)⁺].

<4560>

실시예 1-G-39

<4561>

N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-39)



<4562>

<4563>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 메틸아민-테트라히드로푸란 으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.67(2H, d, J=7.3Hz), 8.59(1H, d, J=4.6Hz), 8.37(1H, s), 8.29(2H, brs), 8.11(1H, d, J=8.1Hz), 7.96(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, t, J=7.8Hz), 4.25(2H, t, J=8.1Hz), 3.78(8H, dd, J=23.3, 5.0Hz), 3.40-3.50(2H, m), 2.82(3H, d, J=4.6Hz).

<4564>

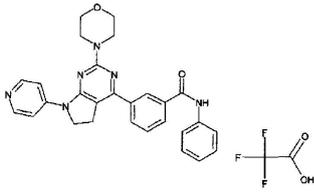
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 417 [(M+H)⁺].

<4565>

실시예 1-G-40

<4566>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-40)



<4567>

<4568>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 아닐린으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.41(1H, s), 8.67(2H, d, J=7.3Hz), 8.47(1H, s), 8.30(2H, brs), 8.19(1H, d, J=8.3Hz), 8.09(1H, d, J=8.1Hz), 7.79(2H, d, J=7.6Hz), 7.70(1H, t, J=7.8Hz), 7.37(2H, t, J=7.5Hz), 7.12(1H, t, J=7.4Hz), 4.26(2H, t, J=8.1Hz), 3.78(8H, dd, J=26.7, 4.5Hz), 3.43-3.50(2H, m).

<4569>

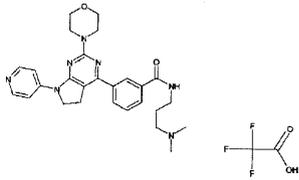
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 479([M+H] $^+$).

<4570>

실시예 1-G-41

<4571>

N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-41)



<4572>

<4573>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N,N-디메틸프로판-1,3-디아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.51(1H, brs), 8.79(1H, t, J=5.7Hz), 8.69(2H, d, J=7.4Hz), 8.41(1H, s), 8.33(2H, brs), 8.13(1H, d, J=7.9Hz), 7.99(1H, d, J=8.1Hz), 7.65(1H, t, J=7.8Hz), 4.27(2H, t, J=8.1Hz), 3.78(8H, dd, J=24.6, 4.8Hz), 3.43(2H, t, J=8.1Hz), 3.32-3.40(2H, m), 3.04-3.18(2H, m), 2.79(6H, d, J=4.4Hz), 1.75-2.02(2H, m).

<4574>

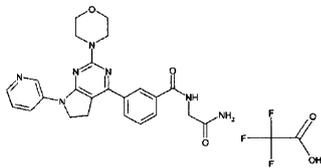
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 488([M+H] $^+$).

<4575>

실시예 1-G-42

<4576>

N-카르바모일메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-42)



<4577>

<4578>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2-아미노아세트아미드로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.29(1H, brs), 8.81(1H, t, J=5.9Hz), 8.48(1H, d, J=10.1Hz), 8.37-8.43(2H, m), 8.11(1H, d, J=7.9Hz), 7.99(1H, d, J=7.9Hz), 7.71(1H, dd, J=8.5, 5.0Hz), 7.62(1H, t, J=7.8Hz), 7.42(1H, s), 7.06(1H, s), 4.18(2H, t, J=8.1Hz), 3.85(2H, d, J=5.9Hz), 3.75(8H, dd, J=18.2, 5.0Hz), 3.40(2H, t, J=8.1Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 460([M+H] $^+$).

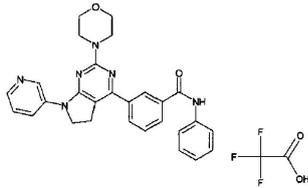
<4579>

실시예 1-G-43

<4580>

<4581>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페닐-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-43)



<4582>

<4583>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법에 의해, 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 아닐린으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.28(1H, brs), 8.43-8.52(2H, m), 8.38(1H, d, J=4.4Hz), 8.16(1H, d, J=8.1Hz), 8.05(1H, d, J=8.2Hz), 7.79(2H, d, J=7.5Hz), 7.68(2H, t, J=7.7Hz), 7.37(2H, t, J=7.5Hz), 7.12(1H, t, J=7.4Hz), 4.19(2H, t, J=8.1Hz), 3.75(8H, dd, J=20.3, 5.0Hz), 3.43(2H, t, J=8.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 479([M+H] $^+$).

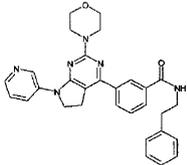
<4584>

실시예 1-G-44

<4585>

<4586>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-페네틸-벤즈아미드(G-44)



<4587>

<4588>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 페네틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.10(1H, s), 8.68(1H, t, J=5.5Hz), 8.32(1H, s), 8.25(2H, d, J=5.3Hz), 8.08(1H, d, J=8.0Hz), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 7.58(1H, t, J=7.7Hz), 7.43(1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 7.15-7.36(5H, m), 4.14(2H, t, J=8.2Hz), 3.73(8H, d, J=8.0Hz), 3.46-3.57(2H, m), 3.35-3.39(2H, m), 2.87(2H, t, J=7.2Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 507([M+H] $^+$).

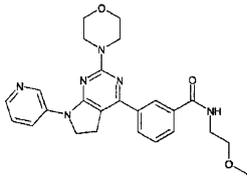
<4589>

실시예 1-G-45

<4590>

<4591>

N-(2-메톡시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-45)



<4592>

<4593>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2-메톡시에틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.09(1H, brs), 8.58-8.73(1H, m), 8.37(1H, s), 8.25(2H, d, J=4.9Hz), 8.08(1H, d, J=7.7Hz), 7.93(1H, d, J=7.7Hz), 7.59(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, dd, J=8.1, 4.8Hz), 4.13(2H, t, J=8.0Hz), 3.73(8H, d, J=8.9Hz), 3.42-3.55(4H, m), 3.36-3.40(2H, m), 3.28(3H, s).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 461([M+H]⁺).

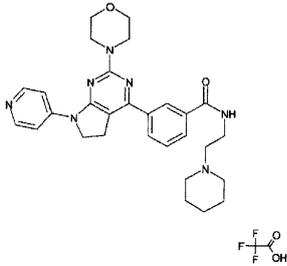
<4594>

<4595>

실시예 1-G-46

<4596>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피페리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-46)



<4597>

<4598>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 2-피페리딘-1-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.28(1H, brs), 8.91(1H, t, J=5.6Hz), 8.70(2H, d, J=7.5Hz), 8.43(1H, s), 8.34(2H, brs), 8.15(1H, d, J=8.1Hz), 8.00(1H, d, J=7.9Hz), 7.67(1H, t, J=7.8Hz), 4.27(2H, t, J=8.1Hz), 3.78(8H, dd, J=25.7, 4.1Hz), 3.66(2H, q, J=6.1Hz), 3.56(2H, d, J=11.5Hz), 3.43(2H, t, J=8.0Hz), 3.27(2H, d, J=3.5Hz), 2.90-3.05(2H, m), 1.84(2H, d, J=14.1Hz), 1.57-1.76(3H, m), 1.39(1H, q, J=12.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 514([M+H]⁺).

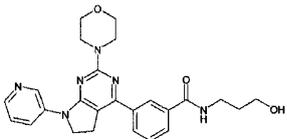
<4599>

<4600>

실시예 1-G-47

<4601>

N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-47)



<4602>

<4603>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 3-아미노프로판올로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,s),8.56(1H,t,J=5.6Hz),8.35(1H,s),8.19-8.29(2H,m),8.07(1H,d,J=8.1Hz),7.91(1H,d,J=8.1Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.39-7.46(1H,m),4.51(1H,t,J=5.2Hz),4.14(2H,t,J=8.2Hz),3.65-3.81(8H,m),3.43-3.54(2H,m),3.35-3.41(2H,m),3.27-3.33(2H,m),1.62-1.80(2H,m).

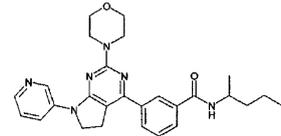
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461([M+H]⁺).

<4604>

실시예 1-G-48

<4605>

N-(1-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 (G-48)



<4607>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 1-메틸부틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4608>

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,brs),8.36(1H,brs),8.19-8.33(3H,m),8.07(1H,d,J=8.5Hz),7.91(1H,d,J=7.2Hz),7.58(1H,t,J=8.0Hz),7.40-7.49(1H,m),4.11-4.26(2H,m),3.95-4.09(1H,m),3.73(8H,d,J=12.1Hz),3.27(2H,m),1.25-1.67(4H,m),1.15(3H,d,J=6.4Hz),0.89(2H,t,J=7.0Hz).

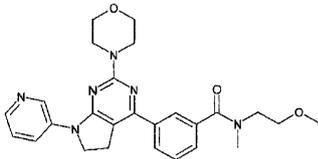
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 473([M+H]⁺).

<4609>

실시예 1-G-49

<4610>

N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 (G-49)



<4612>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 (2-메톡시에틸)메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4613>

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,s),8.18-8.36(2H,m),7.98(1H,brs),7.91(1H,s),7.56(1H,brs),7.34-7.49(2H,m),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.72(8H,d,J=7.0Hz),3.62(2H,d,J=19.7Hz),3.42(3H,brs),3.28-3.33(2H,m),3.18(2H,brs),2.99(3H,d,J=10.3 Hz).

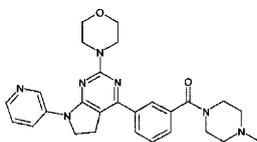
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4614>

실시예 1-G-50

<4615>

(4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 (G-50)



<4617>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N-메틸피페라진으로부터 목적물

<4618>

을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,s),8.25(2H,d,5.1Hz),7.99(1H,d,J=8.0 Hz),7.92(1H,s),7.58(1H,t,J=7.7Hz),7.48(1H,d,J=7.6Hz),7.42(1H,dd,J=8.3,4.8Hz),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.72(8H,d,J=7.0Hz),3.65(2H,brs),3.36-3.47(4H,m),2.36(4H,d,J=23.3Hz),2.22(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 486([M+H]⁺).

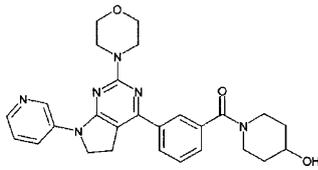
<4619>

<4620>

실시예 1-G-51

<4621>

(4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(G-51)



<4622>

<4623>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 4-히드록시피페리딘으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,s),8.20-8.32(2H,m),7.99(1H,d,J=8.0Hz),7.90(1H,s),7.57(1H,t,7.7Hz),7.36-7.51(2H,m),4.82(1H,d,J=4.0Hz),4.13(2H,t,J=8.2Hz),4.04(1H,brs),3.72(9H,d,J=7.3Hz),3.53(1H,brs),3.36-3.41(2H,m),3.20(2H,brs),1.77(2H,d,J=34.4Hz),1.38(2H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H]⁺).

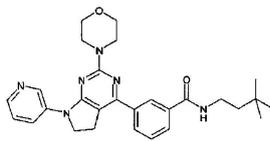
<4624>

<4625>

실시예 1-G-52

<4626>

N-(3,3-디메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-52)



<4627>

<4628>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 3,3-디메틸부틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,s),8.53(1H,t,J=5.5Hz),8.35(1H,s),8.22-8.28(2H,m),8.07(1H,d,J=8.0Hz),7.90(1H,d,J=8.0Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.43(1H,dd,J=8.1,4.9Hz),4.14(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,d,J=8.5Hz),3.35-3.43(2H,m),3.26-3.33(2H,m),1.35-1.56(2H,m),0.94(9H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H]⁺).

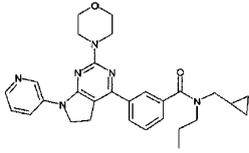
<4629>

<4630>

실시예 1-G-53

<4631>

N-시클로프로필메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-프로필-벤즈아미드(G-53)



<4632>

<4633>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 시클로프로필메틸-프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.09(1H, s), 8.18-8.35(2H, m), 7.97(1H, d, J=7.9Hz), 7.87(1H, s), 7.57(1H, t, J=7.7Hz), 7.31-7.46(2H, m), 4.13(2H, t, J=8.1Hz), 3.71(8H, d, J=7.0Hz), 3.50(1H, brs), 3.34-3.41(3H, m), 3.24(1H, brs), 3.10(1H, brs), 1.61(2H, d, J=43.9Hz), 0.62-1.21(4H, m), 0.48(2H, d, J=19.4Hz), 0.31(1H, brs), 0.06(1H, brs).

<4634>

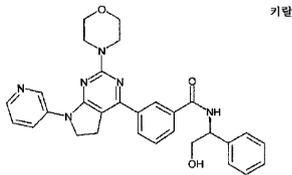
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 499([M+H] $^+$).

<4635>

실시예 1-G-54

<4636>

N-((S)-2-히드록시-1-페닐-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-54)



<4637>

<4638>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 (S)-2-아미노-2-페닐에탄올로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.10(1H, d, J=2.5Hz), 8.85(1H, d, J=8.1Hz), 8.41(1H, s), 8.22-8.30(2H, m), 8.09(1H, d, J=8.0Hz), 8.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.61(1H, t, J=7.8Hz), 7.38-7.47(3H, m), 7.33(2H, t, J=7.5Hz), 7.24(1H, t, J=7.3Hz), 5.04-5.16(1H, m), 4.96(1H, t, J=5.8Hz), 4.14(2H, t, J=8.2Hz), 3.73(8H, dd, J=14.2, 4.8Hz), 3.63-3.69(2H, m), 3.35-3.40(2H, m).

<4639>

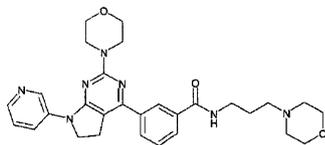
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 523([M+H] $^+$).

<4640>

실시예 1-G-55

<4641>

N-(3-모르폴린-4-일-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-55)



<4642>

<4643>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 3-모르폴린-4-일-프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

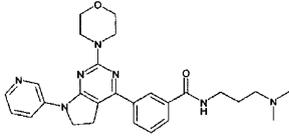
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.09(1H, d, J=2.5Hz), 8.61(1H, t, J=5.5Hz), 8.35(1H, s), 8.21-8.30(2H, m), 8.07(1H, d, J=7.9Hz), 7.90(1H, d, J=7.9Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.43(1H, dd, J=8.1, 4.9Hz), 4.14(2H, t, J=8.2Hz), 3.73(8H, d, J=9.0Hz), 3.57(4H, t, J=4.6Hz), 3.35-3.41(2H, m), 3.28-3.32(2H, m), 2.35(6H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.79(2H, m).

<4644>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 530([M+H] $^+$).

<4645> 실시예 1-G-56

<4646> N-(3-디메틸아미노-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-56)



<4647>

<4648> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N,N-디메틸-프로판-1,3-디아민으로부터 목적물을 얻었다.

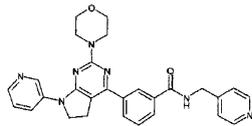
$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.08(1H, d, J=2.9Hz), 8.71-8.79(1H, m), 8.37(1H, s), 8.18-8.30(2H, m), 8.07(1H, d, J=7.9Hz), 7.94(1H, d, J=7.8Hz), 7.59(1H, t, J=7.7Hz), 7.42(1H, dd, J=8.2, 5.0Hz), 4.13(2H, t, J=8.1Hz), 3.72(8H, d, J=3.3Hz), 3.36(4H, t, J=7.4Hz), 2.77-2.90(2H, m), 2.56(6H, s), 1.76-1.96(2H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 488([M+H] $^+$).

<4649>

<4650> 실시예 1-G-57

<4651> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-57)



<4652>

<4653> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 4-아미노메틸피리딘으로부터 목적물을 얻었다.

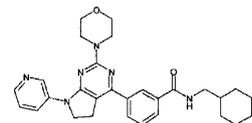
$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.27(1H, t, J=5.8Hz), 9.10(1H, s), 8.51(2H, d, J=5.7Hz), 8.43(1H, s), 8.25(2H, d, J=5.4Hz), 8.11(1H, d, 7.8J=Hz), 8.00(1H, d, J=7.8Hz), 7.63(1H, t, 7.8Hz), 7.42(1H, dd, J=8.1, 5.0Hz), 7.33(2H, d, J=5.6Hz), 4.53(2H, d, J=5.7Hz), 4.07-4.22(2H, m), 3.72(8H, brs), 3.40(2H, brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 494([M+H] $^+$).

<4654>

<4655> 실시예 1-G-58

<4656> N-시클로헥실메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-58)



<4657>

<4658> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 C-시클로헥실메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.4Hz),8.56(1H,t,J=5.8Hz),8.37(1H,s),8.21-8.29(2H,m),8.07(1H,d,J=8.0Hz),7.91(1H,d,J=7.9Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.43(1H,dd,J=8.1,5.0Hz),4.08-4.20(2H,m),3.73(8H,dd,J=14.5,4.8Hz),3.16(2H,d,J=5.2Hz),3.13(2H,t,J=6.4Hz),1.70(4H,t,J=13.0Hz),1.49-1.63(2H,m),1.06-1.30(3H,m),0.85-0.99(2H,m).

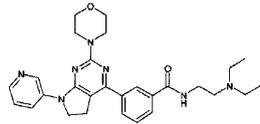
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 499([M+H]⁺).

<4659>

실시예 1-G-59

<4660>

N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-59)



<4662>

실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4663>

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.7Hz),8.51(1H,t,5.6Hz),8.35(1H,s),8.20-8.27(2H,m),8.06(1H,d,J=8.1Hz),7.90(1H,d,J=7.9Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.38-7.46(1H,m),4.13(2H,t,J=8.2Hz),3.66-3.79(8H,m),3.28-3.44(6H,m),2.51-2.66(4H,m),0.98(6H,t,J=7.0Hz).

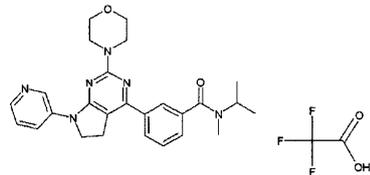
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502([M+H]⁺).

<4664>

실시예 1-G-60

<4665>

N-이소프로필-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-60)



<4667>

실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 이소프로필메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

<4668>

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.45(1H,d,J=2.4Hz),8.65(1H,d,J=8.6Hz),8.50(1H,d,J=5.3Hz),7.84-8.03(3H,m),7.60(1H,t,J=7.7Hz),7.45-7.52(1H,m),4.19(2H,t,J=8.1Hz),3.87(1H,brs),3.75(8H,dd,J=18.6,5.0Hz),3.40(2H,t,J=8.1Hz),2.72-2.93(3H,m),1.14(6H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 459([M+H]⁺).

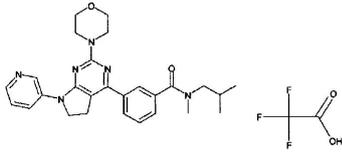
<4669>

실시예 1-G-61

<4670>

N-이소부틸-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-61)

<4671>



<4672>

<4673>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 이소부틸메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.47(1H, d, J=2.6Hz), 8.65(1H, d, J=8.6Hz), 8.50(1H, d, J=5.3Hz), 7.84-8.05(3H, m), 7.59(1H, t, J=7.6Hz), 7.42-7.54(1H, m), 4.19(2H, t, J=8.1Hz), 3.74(8H, dd, J=17.8, 4.9Hz), 3.39(2H, t, J=8.0Hz), 3.32(1H, d, J=7.5Hz), 3.09(1H, d, J=7.1Hz), 2.94(3H, d, J=25.1Hz), 1.86-2.14(1H, m), 0.82(6H, m).

<4674>

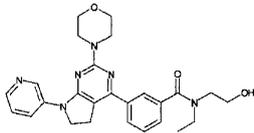
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 473([M+H] $^+$).

<4675>

실시예 1-G-62

<4676>

N-에틸-N-(2-히드록시-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-62)



<4677>

<4678>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2-에틸아미노에탄올로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.09(1H, s), 8.19-8.31(2H, m), 7.96(1H, d, J=7.9Hz), 7.90(1H, brs), 7.55(1H, brs), 7.39-7.49(2H, m), 4.82(1H, t, J=5.1Hz), 4.12(2H, t, J=8.1Hz), 3.67-3.79(8H, m), 3.44-3.65(4H, m), 3.24-3.33(4H, m), 1.03-1.22(3H, m).

<4679>

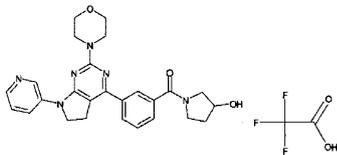
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 475([M+H] $^+$).

<4680>

실시예 1-G-63

<4681>

(3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올 트리플루오로아세트산염(G-63)



<4682>

<4683>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 3-히드록시피롤리딘으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.48(1H, brs), 8.64(1H, d, J=8.8Hz), 8.50(1H, d, J=5.1Hz), 8.07-7.99(2H, m), 7.94(1H, dd, J=8.4, 5.5Hz), 7.66-7.53(2H, m), 4.29-4.14(3H, m), 3.74(8H, dd, J=17.93, 4.9Hz), 3.66-3.52(3H, m), 3.48-3.35(3H, m), 2.05-1.73(2H, m).

<4684>

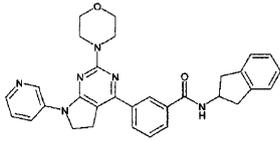
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 473([M+H] $^+$).

<4685>

실시예 1-G-64

<4686>

N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-64)



<4687>

<4688>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 인단-2-일아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.10(1H,brs),8.79(1H,d,J=6.6Hz),8.38(1H,s),8.26(2H,d,J=5.5Hz),8.08(1H,d,J=8.0Hz),7.94(1H,d,J=7.4Hz),7.58(1H,t,J=7.8Hz),7.43(1H,dd,J=8.5,4.3Hz),7.08-7.29(4H,m),4.62-4.91(1H,m),3.93-4.29(4H,m),3.73(8H,brs),3.20-3.30(2H,m),2.98(2H,dd,J=15.9,6.4Hz).

<4689>

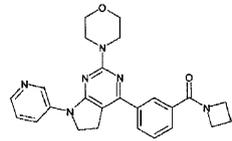
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 519([M+H]⁺).

<4690>

실시예 1-G-65

<4691>

아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 (G-65)



<4692>

<4693>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 아제티딘로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.3Hz),8.21-8.30(2H,m),8.13(1H,s),8.06(1H,d,J=7.9Hz),7.67-7.74(1H,m),7.58(1H,t,J=7.7Hz),7.42(1H,dd,J=8.6,4.6Hz),4.34(2H,t,J=7.6Hz),4.01-4.18(4H,m),3.72(8H,d,J=6.3Hz),3.36-3.40(2H,m),2.23-2.36(2H,m).

<4694>

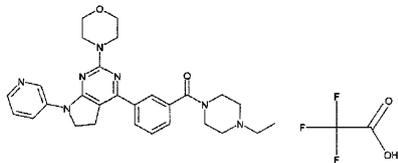
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 443([M+H]⁺).

<4695>

실시예 1-G-66

<4696>

(4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-66)



<4697>

<4698>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N-에틸피페라진으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ (ppm):9.16(1H,brs),8.16(2H,brs),7.98(2H,brs),7.31-7.64(3H,m),4.03(2H,brs),3.75(8H,brs),3.53(2H,brs),3.28(4H,brs),2.62(4H,brs),2.51(2H,q,J=7.0Hz),1.14(3H,t,J=7.2Hz).

<4699>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 500([M+H]⁺).

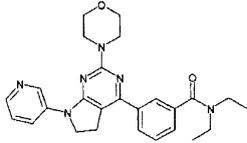
<4700>

실시예 1-G-67

<4701>

N,N-디에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-

67)



<4702>

<4703>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 디에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.2Hz),8.18-8.31(2H,m),7.97(1H,d,J=8.0 Hz),7.87(1H,s),7.57(1H,t,J=7.7Hz),7.37-7.47(2H,m),4.12(2H,t,J=8.2Hz),3.71(8H,d,J=7.4Hz),3.46(2H,brs),3.35-3.38(2H,m),3.23(2H,brs),1.13(6H,d,J=24.0Hz).

<4704>

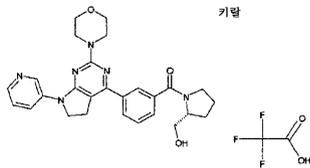
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 459([M+H]⁺).

<4705>

실시예 1-G-68

<4706>

((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-68)



<4707>

<4708>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 (R)-1-피롤리딘-2-일-메탄올로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.46(1H,s),8.63(1H,d,J=8.9Hz),8.50(1H,d,J=5.1Hz),7.96-8.07(2H,m),7.92(1H,dd,J=8.7,5.3Hz),7.55-7.68(2H,m),4.19(2H,t,8.1Hz),3.75(8H,dd,J=18.2,4.7Hz),3.52-3.66(2H,m),3.31-3.50(4H,m),1.79-2.07(4H,m),1.59-1.77(1H,m).

<4709>

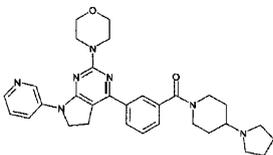
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H]⁺).

<4710>

실시예 1-G-69

<4711>

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-메타논(G-69)



<4712>

<4713>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 4-피롤리딘-1-일-피페리딘으로부터 목적물을 얻었다.

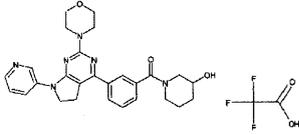
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,s),8.19-8.33(2H,m),7.98(1H,d,J=8.0Hz),7.91(1H,s),7.57(1H,t,J=7.7Hz),7.47(1H,d,J=7.6Hz),7.42(1H,dd,J=8.3,4.8Hz),4.30(1H,brs),4.13(2H,t,J=8.1Hz),3.72(8H,d,J=7.7Hz),3.60(2H,brs),3.24-3.43(4H,m),3.05(2H,d,J=41.7Hz),2.50(1H,brs),2.28(1H,brs),1.87(2H,d,J=44.0Hz),1.68(4H,brs),1.40(2H,brs).

<4714>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 540([M+H]⁺).

<4715> 실시예 1-G-70

<4716> (3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올 트리플루오로아세트산염 (G-70)



<4717>

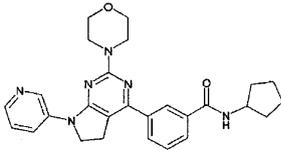
<4718> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 3-히드록시피페리딘으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.42(1H, s), 8.60(1H, d, J=7.8Hz), 8.47(1H, d, J=5.1Hz), 8.00(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, brs), 7.87(1H, d, J=13.9Hz), 7.59(1H, t, J=7.7Hz), 7.52(1H, brs), 4.18(2H, t, J=8.1Hz), 3.83(1H, brs), 3.74(8H, dd, J=18.0, 5.0Hz), 3.54(2H, brs), 3.39(2H, t, J=8.1Hz), 2.84-3.32(2H, m), 1.60-1.93(2H, m), 1.45(2H, brs).

<4719> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 487([M+H] $^+$).

<4720> 실시예 1-G-71

<4721> N-시클로펜틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 (G-71)



<4722>

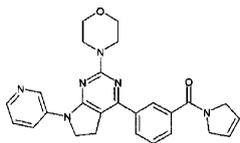
<4723> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 시클로펜틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.10(1H, d, J=1.5Hz), 8.42(1H, d, J=7.0Hz), 8.34(1H, s), 8.26(2H, d, J=5.4Hz), 8.07(1H, d, J=8.7Hz), 7.91(1H, d, J=7.8Hz), 7.58(1H, t, J=7.7Hz), 7.43(1H, dd, J=8.0, 5.2Hz), 4.15(2H, t, J=7.2Hz), 4.06(1H, s), 3.73(8H, d, J=3.7Hz), 3.37-3.43(2H, m), 1.90(2H, brs), 1.71(2H, brs), 1.54(4H, brs).

<4724> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 471([M+H] $^+$).

<4725> 실시예 1-G-72

<4726> (2,5-디히드로-피롤-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올 (G-72)



<4727>

<4728> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2,5-디히드로-1H-피롤로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.09(1H, s), 8.19-8.32(2H, m), 7.98-8.10(2H, m), 7.62-7.70(1H, m), 7.58(1H, t, J=7.6Hz), 7.42(1H, dd, J=8.3, 4.8Hz), 5.94-6.04(1H, m), 4.32(2H, brs), 4.24(2H, brs), 4.12(2H, t, J=8.2Hz), 3.72(8H, d, J=7.1Hz), 3.36-3.42(2H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 455([M+H] $^+$).

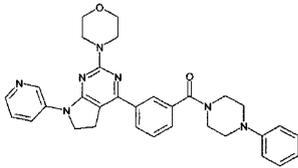
<4729>

<4730>

실시예 1-G-73

<4731>

[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-(4-페닐-피페라진-1-일)-메타논(G-73)



<4732>

<4733>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N-페닐피페라진으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.08(1H, s), 8.18-8.33(2H, m), 7.95-8.04(2H, m), 7.51-7.65(2H, m), 7.41(1H, dd, J=8.3, 4.7Hz), 7.23(2H, t, J=8.0Hz), 6.96(2H, d, J=8.0Hz), 6.81(1H, t, J=7.3Hz), 4.11(2H, t, J=8.1Hz), 3.79(2H, brs), 3.70(8H, dd, J=16.0, 4.7Hz), 3.53(2H, brs), 3.29-3.36(2H, m), 3.11-3.25(4H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 548([M+H] $^+$).

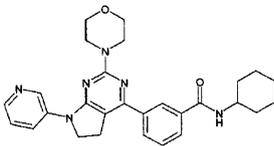
<4734>

<4735>

실시예 1-G-74

<4736>

N-시클로헥실-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-74)



<4737>

<4738>

실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 시클로헥실아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.09(1H, d, J=1.8Hz), 8.30-8.44(2H, m), 8.26(2H, d, J=5.3Hz), 8.05(1H, d, J=0.7Hz), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 7.57(1H, t, J=7.7Hz), 7.43(1H, dd, J=8.3, 5.1Hz), 4.14(2H, t, J=8.1Hz), 3.73(9H, d, J=3.3Hz), 3.36-3.43(2H, m), 1.48-1.93(5H, m), 0.99-1.45(5H, m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 485([M+H] $^+$).

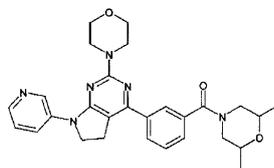
<4739>

<4740>

실시예 1-G-75

<4741>

(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-75)



<4742>

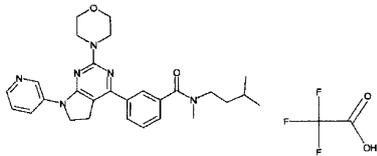
<4743> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2,6-디메틸모르폴린으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.10(1H, s), 8.18-8.30(2H, m), 8.01(1H, d, J=7.9 Hz), 7.92(1H, s), 7.59(1H, t, J=7.7 Hz), 7.50(1H, d, J=7.7 Hz), 7.43(1H, dd, J=8.2, 4.8 Hz), 4.40(1H, brs), 4.14(2H, t, J=8.6 Hz), 3.78(1H, brs), 3.72(8H, d, J=7.0 Hz), 3.43-3.64(3H, m), 3.27-3.38(2H, m), 2.86(1H, brs), 1.16(3H, brs), 1.00(3H, brs).

<4744> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 501([M+H]⁺).

<4745> 실시예 1-G-76

<4746> N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-76)



<4747>

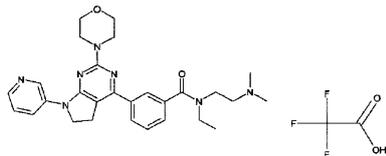
<4748> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 메틸-(3-메틸-부틸)아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.09(1H, d, J=2.7 Hz), 8.17-8.31(2H, m), 7.98(1H, d, J=8.0 Hz), 7.90(1H, s), 7.57(1H, t, J=7.7 Hz), 7.36-7.50(2H, m), 4.13(2H, t, J=8.2 Hz), 3.72(8H, d, J=6.8 Hz), 3.49(2H, t, J=6.9 Hz), 3.35-3.40(2H, m), 3.18-3.25(2H, m), 2.94(3H, d, J=26.7 Hz), 1.25-1.69(3H, m), 0.95(3H, d, J=6.1 Hz), 0.68(3H, d, J=5.8 Hz).

<4749> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 487([M+H]⁺).

<4750> 실시예 1-G-77

<4751> N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-에틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-77)



<4752>

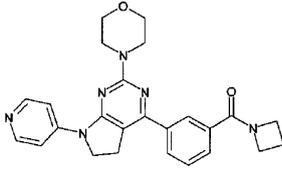
<4753> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 N'-에틸-N,N-디메틸에탄-1,2-디아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 9.69(1H, s), 8.66(1H, d, J=8.5 Hz), 8.50(1H, d, J=5.0 Hz), 7.93-8.11(3H, m), 7.59-7.74(2H, m), 4.30(2H, t, J=8.0 Hz), 3.91-4.00(2H, m), 3.85(8H, dd, J=20.8, 5.1 Hz), 3.38-3.58(6H, m), 3.05(6H, s), 1.21(3H, t, J=6.9 Hz).

<4754> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 502([M+H]⁺).

<4755> 실시예 1-G-78

<4756> 아제티딘-1-일-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(G-78)



<4757>

<4758>

실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 아제티딘로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.46(2H, d, J=6.4Hz), 8.13(1H, s), 8.07(1H, d, J=8.0Hz), 7.83(2H, d, J=6.4Hz), 7.72(1H, d, J=7.9Hz), 7.59(1H, t, J=7.7Hz), 4.34(2H, t, J=7.6Hz), 4.09(4H, q, J=8.8Hz), 3.74(8H, dd, J=14.0, 4.8Hz), 3.36-3.42(2H, m), 2.21-2.36(2H, m)

<4759>

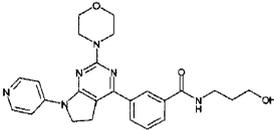
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 443([M+H]⁺).

<4760>

실시예 1-G-79

<4761>

N-(3-히드록시-프로필)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-79)



<4762>

<4763>

실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 3-히드록시프로필아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.57(1H, t, J=5.6Hz), 8.46(2H, d, J=6.4Hz), 8.35(1H, s), 8.07(1H, d, J=8.1Hz), 7.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.83(2H, d, J=6.5Hz), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 4.51(1H, t, J=5.2Hz), 4.11(2H, t, J=8.2Hz), 3.75(8H, dd, J=6.0, 4.8Hz), 3.44-3.53(2H, m), 3.35-3.40(2H, m), 3.29-3.33(2H, m), 1.62-1.78(2H, m).

<4764>

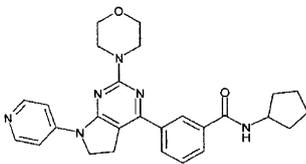
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 461([M+H]⁺).

<4765>

실시예 1-G-80

<4766>

N-시클로헥틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-80)



<4767>

<4768>

실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 시클로헥틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.46(2H, d, J=6.3Hz), 8.41(1H, d, J=7.1Hz), 8.34(1H, s), 8.07(1H, d, J=7.9Hz), 7.92(1H, d, J=7.9Hz), 7.83(2H, d, J=6.4Hz), 7.58(1H, t, J=7.7Hz), 4.17-4.32(1H, m), 4.11(2H, t, J=8.2Hz), 3.75(8H, dd, J=16.1, 4.7Hz), 3.27-3.43(2H, m), 1.90(2H, brs), 1.71(2H, brs), 1.54(4H, brs).

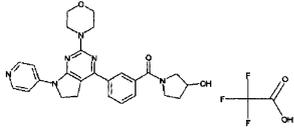
<4769>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 471([M+H]⁺).

<4770>

실시예 1-G-81

<4771> (3-히드록시-피롤리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논 트리플루오로아세트산염(G-81)



<4772>

<4773> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 3-히드록시피롤리딘으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):8.52(2H,d,J=7.2Hz),8.39(2H,brs),8.14(1H,brs),8.08(1H,d,J=7.8Hz),7.54-7.73(2H,m),4.46(1H,d,J=48.2Hz),4.27(2H,t,J=7.9Hz),3.78-3.94(8H,m),3.50-3.77(3H,m),3.47(2H,t,J=7.9Hz),3.35-3.43(1H,m),1.91-2.27(2H,m).

<4774>

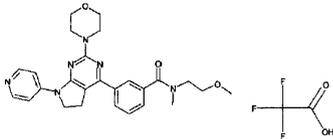
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 473([M+H]⁺).

<4775>

실시예 1-G-82

<4776>

N-(2-메톡시-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-82)



<4777>

<4778> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 (2-메톡시에틸)메틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm):8.52(2H,d,J=7.3Hz),8.38(2H,brs),7.94-8.12(2H,m),7.45-7.67(2H,m),4.28(2H,t,J=8.1Hz),3.79-3.93(8H,m),3.74(2H,dd,J=20.4,4.9Hz),3.52(2H,s),3.46(2H,t,J=7.8Hz),3.35(3H,d,J=54.3Hz),3.11(3H,d,J=24.4Hz).

<4779>

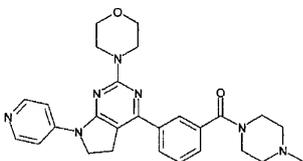
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4780>

실시예 1-G-83

<4781>

(4-메틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-83)



<4782>

<4783> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N-메틸피페라진으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm):8.46(2H,d,J=6.4Hz),8.00(1H,d,J=8.1Hz),7.92(1H,s),7.83(2H,d,J=6.5Hz),7.59(1H,t,J=7.7Hz),7.49(1H,d,J=7.6Hz),4.10(2H,t,J=8.2Hz),3.74(8H,dd,J=13.9,4.7Hz),3.64(2H,brs),3.37-3.42(4H,m),2.35(4H,d,J=22.0Hz),2.21(3H,s).

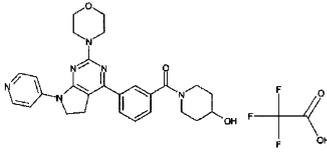
<4784>

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 486([M+H]⁺).

<4785>

실시예 1-G-84

<4786> (4-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄논 트리플루오로아세트산염(G-84)



<4787>

<4788> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 4-히드록시피페리딘으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.56(2H, d, J=7.6Hz), 8.42(2H, brs), 8.06-8.15(1H, m), 8.04(1H, s), 7.54-7.68(2H, m), 4.31(2H, t, J=8.1Hz), 4.24(1H, brs), 3.81-3.93(8H, m), 3.65-3.97(2H, m), 3.50(2H, t, J=7.8Hz), 3.25-3.45(2H, m), 1.36-2.28(4H, m).

<4789>

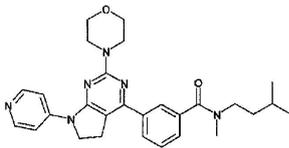
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 487([M+H]⁺).

<4790>

실시예 1-G-85

<4791>

N-메틸-N-(3-메틸-부틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-85)



<4792>

<4793> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 메틸-(3-메틸-부틸)아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.46(2H, d, J=6.4Hz), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.90(1H, s), 7.83(2H, d, J=6.5Hz), 7.57(1H, t, J=7.7Hz), 7.47(1H, brs), 4.10(2H, t, J=8.2Hz), 3.74(8H, dd, J=14.0, 4.7Hz), 3.44-3.55(1H, m), 3.36-3.42(1H, m), 3.17-3.26(2H, m), 2.94(3H, d, J=27.5Hz), 1.25-1.72(3H, m), 0.95(3H, d, J=6.0Hz), 0.68(3H, d, J=6.0Hz).

<4794>

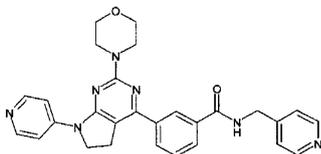
ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 487([M+H]⁺).

<4795>

실시예 1-G-86

<4796>

3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-피리딘-4-일메틸-벤즈아미드(G-86)



<4797>

<4798> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 4-아미노메틸피리딘으로부터 목적물을 얻었다.

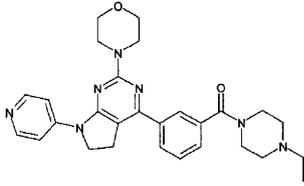
$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.26(1H, t, J=5.9Hz), 8.51(2H, d, J=6.0Hz), 8.46(2H, d, J=6.3Hz), 8.43(1H, s), 8.12(1H, d, J=7.9Hz), 8.01(1H, d, J=7.9Hz), 7.83(2H, d, J=6.4Hz), 7.63(1H, t, J=7.8Hz), 7.33(2H, d, J=5.9Hz), 4.53(2H, d, J=5.9Hz), 4.11(2H, t, J=8.1Hz), 3.75(8H, dd, J=17.3, 4.8Hz), 3.35-3.41(2H, m).

<4799>

ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 494([M+H]⁺).

<4800> 실시예 1-G-87

<4801> (4-에틸-피페라진-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메타논(G-87)



<4802>

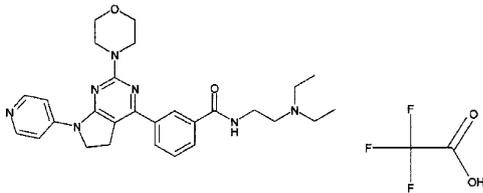
<4803> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N-에틸피페라진으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 8.46(2H, d, J=6.4Hz), 7.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, s), 7.83(2H, d, J=6.5Hz), 7.58(1H, t, J=7.7Hz), 7.49(1H, d, J=7.6Hz), 4.09(2H, t, J=8.2Hz), 3.74(8H, dd, J=14.2, 4.7Hz), 3.64(2H, brs), 3.35-3.43(4H, m), 2.43(4H, brs), 2.36(2H, q, J=7.1Hz), 1.01(3H, t, J=7.2Hz).

<4804> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 500([M+H]⁺).

<4805> 실시예 1-G-88

<4806> N-(2-디에틸아미노-에틸)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-88)



<4807>

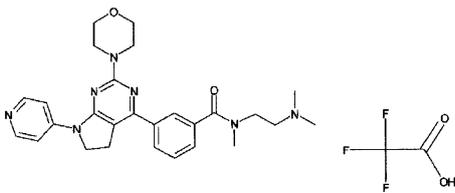
<4808> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N,N-디에틸에틸렌디아민으로부터 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta$ (ppm): 8.54(2H, d, J=7.5Hz), 8.48(1H, s), 8.39(2H, brs), 8.16(1H, d, J=7.9Hz), 7.98(1H, d, J=7.9Hz), 7.64(1H, t, J=7.8Hz), 4.29(2H, t, J=8.0Hz), 3.48(2H, t, J=8.1Hz), 3.43(2H, t, J=6.3Hz), 3.32-3.39(4H, m), 1.37(6H, t, J=7.3Hz).

<4809> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 502([M+H]⁺).

<4810> 실시예 1-G-89

<4811> N-(2-디메틸아미노-에틸)-N-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드 트리플루오로아세트산염(G-89)



<4812>

<4813> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ (ppm):8.53(2H,brs),8.39(2H,brs),8.09(2H,brs),7.56-7.70(2H,m),4.27(2H,brs),3.97(2H,brs),3.84(8H,d,J=26.3Hz),3.40-3.59(4H,m),3.11(3H,s),3.05(6H,s).

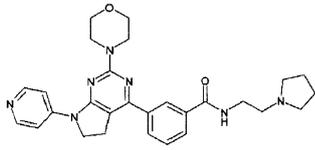
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 488([M+H]⁺).

<4814>

실시예 1-G-90

<4815>

<4816> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-90)



<4817>

<4818> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 2-피롤리딘-1-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):8.56(1H,t,J=5.6Hz),8.46(2H,d,J=6.4Hz),8.36(1H,s),8.08(1H,d,J=8.0Hz),7.92(1H,d,J=7.9Hz),7.83(2H,d,J=6.5Hz),7.59(1H,t,J=7.8Hz),4.11(2H,t,J=8.2Hz),3.75(8H,dd,J=16.1,4.8Hz),3.36-3.48(8H,m),2.60(2H,t,J=7.0Hz),1.62-1.75(4H,m).

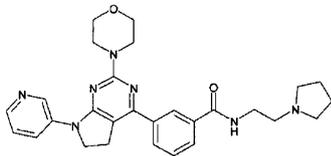
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 500([M+H]⁺).

<4819>

실시예 1-G-91

<4820>

<4821> 3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-N-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드(G-91)



<4822>

<4823> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2-피롤리딘-1-일-에틸아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):9.09(1H,d,J=2.6Hz),8.60(1H,t,J=5.4Hz),8.36(1H,s),8.20-8.29(2H,m),8.08(1H,d,J=8.1Hz),7.92(1H,d,J=8.0Hz),7.59(1H,t,J=7.8Hz),7.37-7.47(1H,m),4.14(2H,t,J=8.2Hz),3.73(8H,dd,J=13.5,4.6Hz),3.40-3.48(2H,m),3.36-3.40(2H,m),2.55-2.77(6H,m),1.72(4H,brs).

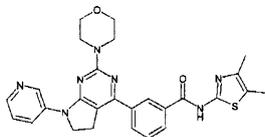
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 500([M+H]⁺).

<4824>

실시예 1-G-92

<4825>

<4826> N-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-92)



<4827>

<4828> 실시예 1-G-05와 마찬가지로의 수법으로 실시예 1-G-03으로 제조한 화합물 G-03과 2-아미노-4,5-디메틸티아졸로부터

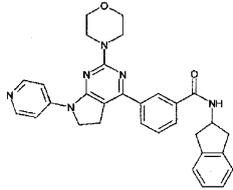
터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.45(1H,s),8.66(1H,d,J=8.8Hz),8.55(1H,s),8.49(1H,d,J=5.1Hz),8.19(2H,d,J=8.8Hz),7.91(1H,dd,J=8.6,5.3Hz),7.67(1H,t,J=7.8Hz),4.21(2H,t,J=8.1Hz),3.77(8H,dd,J=21.0,5.0Hz),3.42-3.48(2H,m),2.27(3H,s),2.21(3H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 514([M+H]⁺).

실시예 1-G-93

N-인단-2-일-3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-벤즈아미드(G-93)



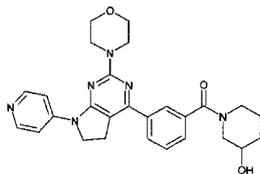
실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 인단-2-일아민으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.43-8.52(2H,m),8.38(1H,s),8.08(1H,d,J=10.6 Hz),7.92-7.99(1H,m),7.84(2H,d,J=7.5Hz),7.24(3H,d,4.8Hz),7.16(3H,d,J=3.5Hz),4.06-4.16(2H,m),3.69-3.82(8H,m),3.23-3.30(4H,m),3.16(1H,d,J=5.3Hz),2.91-3.04(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 519([M+H]⁺).

실시예 1-G-94

(3-히드록시-피페리딘-1-일)-[3-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페닐]-메탄올(G-94)



실시예 1-G-05와 마찬가지로 수법으로 실시예 1-G-04에서 제조한 화합물 G-04와 3-히드록시-피페리딘으로부터 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.45(2H,d,J=6.0Hz),7.99(1H,d,J=7.8Hz),7.90(1H,J=brs),7.82(2H,d,J=6.4Hz),7.57(1H,t,J=7.7Hz),7.49(1H,brs),4.85-5.06(1H,m),4.09(2H,t,J=8.2Hz),3.67-3.80(8H,m),3.45-3.60(2H,m),3.20-3.29(2H,m),2.91-3.11(2H,m),1.35-1.93(4H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H]⁺).

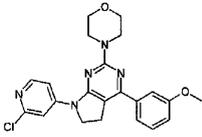
실시예 1-H

이하에 기재하는 실시예 1-H-31의 공정 A에서 사용하는 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민은 후술하는 실시예 1-J-02에 따라서 제조하였다. 또한, 이하에 기재하는 실시예 1-H-02, 1-H-08 내지 10, 1-H-13 내지 20, 1-H-24 내지 30은 얻어진 반응 조 생성물에 대해서, 추가로 트리플루오로아세트산을 포함하는 전개 용매를 사용한 HPLC 정제를 행하고, 트리플루오로

아세트산염으로서 목적 화합물을 얻었다.

<4842> 실시예 1-H-01

<4843> 7-(2-클로로-피리딘-4-일)-4-(3-메톡시-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘 트리플루오로아세트산염(H-01)



<4844>

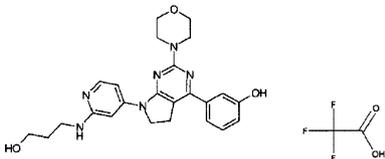
<4845> 수소화나트륨(844 mg, 60 % 미네랄 오일 분산, 21.1 mmol)을 질소 분위기하에 건조한 플라스크에 넣고, 무수 테트라히드로푸란(75 ml)과 4-아미노-2-클로로피리딘(648 mg, 5.06 mmol)을 실린지로 순차 첨가하였다. 이 혼합물을 1.5 시간 동안 가열 환류 후, 실시예 1-A-01의 공정 C에서 얻어진 화합물 4-[4-클로로-5-(2-클로로에틸)-6-(3-메톡시페닐)-피리미딘-2-일]모르폴린(1.55 g, 4.22 mmol)을 첨가하였다. 추가로 1.5 시간 동안 가열 환류한 후, 반응 혼합물을 냉각하여 얼음물에 천천히 적하하였다. 석출된 침전물을 여과함으로써 목적물을 담갈색의 고체로서 얻었다(808 mg, 49 % 수율). 여과액을 아세트산에틸(30 ml)로 3회 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조한 후, 감압 증류 제거하였다. 얻어진 조 생성물을 재결정(아세트산에틸)함으로써 목적물을 담갈색 고체로서 얻었다(250 mg, 15 % 수율, 합계 64 %).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)8.27(1H,d,J=6.40Hz),7.85-7.96(2H,m),7.36-7.56(3H,m),7.06(1H,d,J=2.38Hz),4.10(2H,t,J=8.14Hz),3.82(3H,s),3.68-3.78(8H,m),3.27-3.34(2H,m).

<4846> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 424 [M+H].

<4847> 실시예 1-H-02

<4848> 3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-02)



<4849>

<4850> 실시예 1-H-01에서 얻어진 화합물 H-01(70 mg, 0.165 mmol)을 1,3-프로판올아민(2 ml)에 용해시키고, 실드튜브 중, 180 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온에 냉각한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액(4 ml)을 첨가하고, 아세트산에틸(5 ml)로 3회 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조, 감압 증류 제거함으로써 황색 오일을 얻었다(80 mg). 이 조 생성물(80 mg)의 디메틸포름아미드(1 ml) 용액을 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄티올레이트(275 mg, 3.3 mmol)를 15 분 간격으로 3회로 나눠 첨가하였다. 또한 15 분간 150 °C로 가열 후, 냉각하여 물(1 ml)을 첨가하였다. 아세트산에틸(2 ml)로 추출하고, 이 유기층을 분리, 감압 농축하였다. 얻어진 조 생성물을 분취 HPLC에서 정제하여 목적물의 트리플루오로아세트산염을 담황색 고체로서 얻었다(9 mg, 10 % 수율).

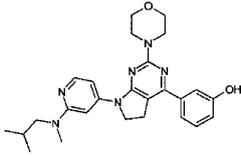
¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)12.54(1H,br.s.),9.64(1H,s),8.11(1H,br.s.),7.88(1H,d,J=7.32Hz),7.6(1H,br.s.),7.22-7.44(3H,m),7.06(1H,br.s.),6.85-6.92(1H,m),6.55(1H,br.s.),4.69(1H,br.s.),4.12(2H,t,J=7.87Hz),3.68-3.83(8H,m),3.52(2H,t,J=5.95Hz),3.29-3.33(4H,m),1.70-1.82(2H,m).

<4851> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449 [M+H].

<4852> 실시예 1-H-03

<4853> 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}

-페놀(H-03)



<4854>

<4855>

실시예 1-H-01에서 얻어진 화합물 H-01(70 mg, 0.165 mmol), n-부탄올(1.5 ml), N-메틸이소부틸아민(0.2 ml)과 1-부틸-3-메틸이미다졸륨 트리플루오로메탄술포네이트(1 방울)를 마이크로 웨이브 튜브 중에서 혼합하고, 마이크로 웨이브(300 W, 210 °C, 280 psi)를 3 시간 동안 조사하였다. 혼합물을 실온에 냉각한 후, 아세트산에틸(3 ml)을 첨가하고, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액(3 ml)으로 세정하였다. 유기층을 감압 증류 제거하여 갈색 오일을 얻었다(45 mg, 57 % 수율). 이 조 생성물(45 mg)의 디메틸포름아미드(1 ml) 용액을 150 °C로 가열하고, 나트륨에탄올레이트(275 mg, 3.3 mmol)를 15 분 간격으로 3회로 나눠 첨가하였다. 또한 15 분간 150 °C로 가열 후, 냉각하여 물(1 ml)을 첨가하였다. 석출된 침전물을 여과 분취하고, 냉각한 디에틸에테르로 세정함으로써, 목적물을 담황색 고체로서 얻었다(25 mg, 33 % 수율).

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)7.96(1H,d,J=5.85Hz),7.37(1H,s),7.23-7.33(2H,m),7.13(1H,s),6.93(1H,d,J=5.85Hz),6.83(1H,d,J=7.68Hz),4.06(2H,t,J=8.32Hz),3.72(8H,dd,J=19.49,5.03Hz),3.37(2H,d,J=7.50Hz),3.25(2H,t,J=8.23Hz),3.00(3H,s),1.97-2.11(1H,m),0.85(6H,d,J=6.77Hz).

<4856>

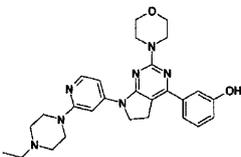
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461 [M+H].

<4857>

실시예 1-H-04

<4858>

3-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-04)



<4859>

<4860>

실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, N-에틸피페라진을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ (ppm)9.59(1H,s)8.02(1H,d,J=5.8Hz)7.22-7.48(4H,m)7.09(1H,dd,J=5.4,1.1Hz)6.85(1H,d,J=7.6Hz)4.07(2H,t,J=8.3Hz)3.73(8H,d,J=4.3Hz)3.47(4H,t,J=4.8Hz)3.21-3.31(2H,m)2.42-2.48(4H,m)2.36(2H,q,J=7.1Hz)1.04(3H,t,J=7.2Hz).

<4861>

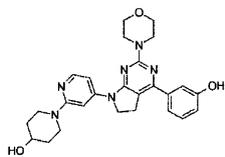
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 488 [M+H].

<4862>

실시예 1-H-05

<4863>

4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리딘-4-올(H-05)



<4864>

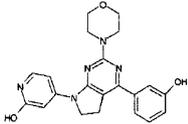
<4865> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 4-히드록시피페리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(360MHz, CD₃OD) δ (ppm)7.95(1H,d,J=5.9Hz),7.61(1H,s),7.40(1H,s),7.32(1H,d,J=7.7Hz),7.25(1H,t,J=7.8Hz),6.79-6.93(2H,m),3.90-4.06(4H,m),3.81-3.87(1H,m),3.77(8H,d,J=5.2Hz),3.20(2H,t,J=8.1Hz),3.03-3.14(2H,m),1.85-1.97(2H,m),1.46-1.62(2H,m).

<4866> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475 [M+H].

<4867> 실시예 1-H-06

<4868> 4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-올(H-06)



<4869>

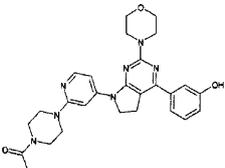
<4870> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 1 M 수산화나트륨 수용액을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):7.38(1H,s),7.24-7.34(4H,m),6.85(1H,d,J=7.7Hz),6.20(1H,s),3.99(2H,t,J=8.1Hz),3.67-3.74(8H,m),3.24(2H,t,J=8.2Hz).

<4871> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 392([M+H]⁺).

<4872> 실시예 1-H-07

<4873> 1-(4-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피페라진-1-일)-에탄논(H-07)



<4874>

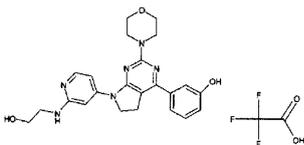
<4875> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, N-아세틸피페라진을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):8.04(1H,d,J=5.7Hz),7.24-7.42(4H,m),7.17(1H,dd,J=5.9,1.7Hz),6.85(1H,dd,J=7.8,1.3Hz),4.08(2H,t,J=8.1Hz),3.68-3.80(8H,m),3.55(4H,s),3.45-3.50(2H,m),3.23-3.30(2H,m),2.05(3H,s).

<4876> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 502([M+H]⁺).

<4877> 실시예 1-H-08

<4878> 3-{7-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-08)



<4879>

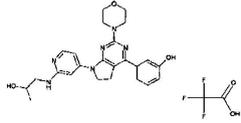
<4880> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 2-히드록시에틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):9.65(1H,brs),8.20(1H,brs),7.88(1H,d,J=7.5Hz),7.69(1H,brs),7.26-7.42(3H,m),7.11(1H,brs),6.89(1H,d,J=7.9Hz),4.12(2H,t,J=8.0Hz),3.74(8H,dd,J=12.3,3.7Hz),3.62(2H,t,J=5.4Hz),3.27-3.42(4H,m).

<4881> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 435([M+H] $^+$).

<4882> 실시예 1-H-09

<4883> 3-{7-[2-(2-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-09)



<4884>

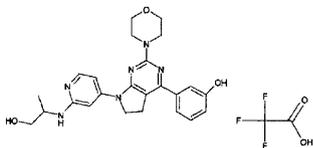
<4885> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 1-아미노-프로판-2-올을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):12.53(1H,brs),9.66(1H,brs),8.13(1H,brs),7.90(1H,d,J=7.5Hz),7.72(1H,brs),7.25-7.46(3H,m),7.10(1H,brs),6.89(1H,d,J=7.9Hz),4.12(2H,t,J=8.1Hz),3.83-3.92(1H,m),3.69-3.81(8H,m),3.27-3.36(3H,m),3.12-3.22(1H,m),1.15(3H,d,J=6.2Hz).

<4886> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449([M+H] $^+$).

<4887> 실시예 1-H-10

<4888> 3-{7-[2-(2-히드록시-1-메틸-에틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-10)



<4889>

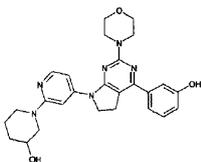
<4890> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 2-아미노-프로판-1-올을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):12.44(1H,brs),9.66(1H,s),7.98(1H,brs),7.88(1H,d,J=7.3Hz),7.74(1H,brs),7.27-7.43(3H,m),7.03(1H,brs),6.89(1H,d,J=10.4Hz),6.57(1H,brs),4.11(2H,t,J=8.1Hz),3.66-3.87(9H,m),3.50-3.57(1H,m),3.41-3.47(1H,m),3.30-3.33(2H,m),1.18(3H,d,J=6.4Hz).

<4891> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449([M+H] $^+$).

<4892> 실시예 1-H-11

<4893> 4'-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-3-올(H-11)



<4894>

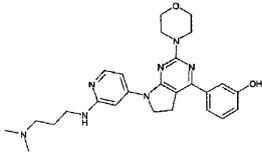
<4895> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 3-히드록시피페리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.68(1H, brs), 7.98(1H, d, J=5.9Hz), 7.52(1H, d, J=1.3Hz), 7.23-7.41(3H, m), 6.81-6.90(2H, m), 4.84(1H, brs), 4.16(1H, dd, J=12.2, 3.8Hz), 3.99-4.10(3H, m), 3.72(8H, dd, J=15.6, 4.9Hz), 3.47(1H, brs), 3.26(2H, t, J=8.2Hz), 2.78-2.88(1H, m), 2.66(1H, dd, J=12.3, 9.3Hz), 1.87-1.95(1H, m), 1.65-1.75(1H, m), 1.28-1.48(2H, m).

<4896> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4897> 실시예 1-H-12

<4898> 3-{7-[2-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-12)



<4899>

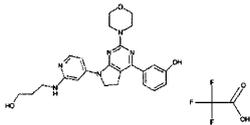
<4900> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, N,N-디메틸-프로판-1,3-디아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 9.59(1H, brs), 7.87(1H, d, J=5.9Hz), 7.21-7.41(3H, m), 7.04(1H, dd, J=6.0, 1.7Hz), 6.80-6.89(2H, m), 6.34(1H, t, J=5.6Hz), 4.01(2H, t, J=8.2Hz), 3.65-3.79(8H, m), 3.16-3.29(4H, m), 2.26(2H, t, J=7.0Hz), 2.12(6H, s), 1.60-1.70(2H, m).

<4901> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 476([M+H]⁺).

<4902> 실시예 1-H-13

<4903> 3-{7-[2-(3-히드록시-프로필아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-13)



<4904>

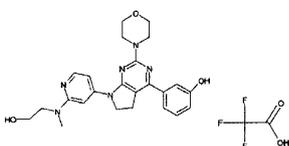
<4905> 실시예 1-H-03의 N-메틸이소부틸아민 대신에 3-히드록시프로필아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 12.54(1H, brs), 9.64(1H, s), 8.11(1H, brs), 7.88(1H, d, J=7.3Hz), 7.69(1H, brs), 7.22-7.44(3H, m), 7.06(1H, brs), 6.85-6.92(1H, m), 6.55(1H, brs), 4.69(1H, brs), 4.12(2H, t, J=7.9Hz), 3.68-3.83(8H, m), 3.52(2H, t, J=6.0Hz), 3.29-3.33(4H, m), 1.70-1.82(2H, m).

<4906> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449([M+H]⁺).

<4907> 실시예 1-H-14

<4908> 3-(7-{2-[(2-히드록시-에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-14)



<4909>

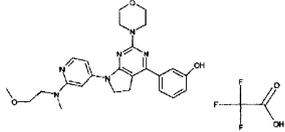
<4910> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, (2-히드록시에틸)메틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.67(1H,brs),7.92(1H,d,J=7.3Hz),7.62(1H,brs),
7.24-7.43(4H,m),6.86-6.93(1H,m),4.19(2H,t,J=8.1Hz),3.75(8H,dd,J=17.4,5.0Hz),3.
67(4H,s),3.34(2H,t,J=8.1Hz),3.19(3H,s).

<4911> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 449([M+H]⁺).

<4912> 실시예 1-H-15

<4913> 3-(7-{2-[(2-메톡시에틸)-메틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-15)



<4914>

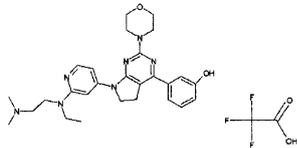
<4915> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, (2-메톡시에틸)메틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):12.52(1H,brs),9.65(1H,s),7.92(1H,d,J=7.2Hz),
7.61(1H,brs),7.25-7.44(3H,m),7.24(1H,brs),6.86-6.92(1H,m),4.18(2H,t,J=8.0Hz),3.
68-3.82(10H,m),3.57(2H,t,J=5.3Hz),3.33(2H,t,J=8.1Hz),3.27(3H,s),3.17(3H,s).

<4916> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 463([M+H]⁺).

<4917> 실시예 1-H-16

<4918> 3-(7-{2-[(2-디메틸아미노-에틸)-에틸-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀 트리플루오로아세트산염(H-16)



<4919>

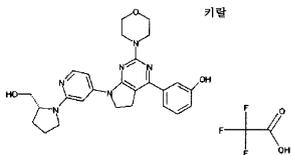
<4920> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, N,N-디메틸-N'-에틸-에틸렌디아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.66(1H,brs),8.03(1H,d,J=6.8Hz),7.23-7.50(3
H,m),7.07(1H,brs),6.84-6.92(1H,m),4.16(2H,t,J=8.1Hz),3.89(2H,t,J=6.7Hz),3.74(8
H,dd,J=14.9,4.8Hz),3.52-3.61(2H,m),3.28-3.39(4H,m),2.88(6H,s),1.16(3H,t,J=7.0H
z).

<4921> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 490([M+H]⁺).

<4922> 실시예 1-H-17

<4923> 3-{7-[2-((R)-2-히드록시메틸-피롤리딘-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-17)



<4924>

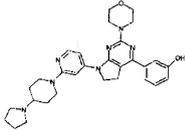
<4925> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, (R)-피롤리딘-2-일-메탄올을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 7.92(1H, d, J=7.5Hz), 7.65(1H, brs), 7.27-7.43(3H, m), 7.21(1H, brs), 6.89(1H, d, J=7.9Hz), 4.13-4.23(3H, m), 3.75(8H, dd, J=15.7, 4.8Hz), 3.37-3.65(4H, m), 3.33(2H, t, J=8.1Hz), 1.94-2.16(4H, m).

<4926> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4927> 실시예 1-H-18

<4928> 3-[2-모르폴린-4-일-7-(4-피롤리딘-1-일-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4'-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-18)



<4929>

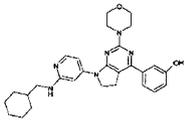
<4930> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 4-피롤리딘-1-일-피페리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 10.13(1H, brs), 8.05(1H, d, J=7.1Hz), 7.74(1H, brs), 7.28-7.44(4H, m), 6.89(1H, d, J=7.9Hz), 4.13-4.30(4H, m), 3.75(8H, d, J=7.1Hz), 3.53-3.63(2H, m), 3.39-3.49(1H, m), 3.34(2H, t, J=8.1Hz), 3.06-3.22(4H, m), 2.21(2H, d, J=10.6Hz), 1.97-2.08(2H, m), 1.82-1.93(2H, m), 1.60-1.76(2H, m).

<4931> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 528([M+H]⁺).

<4932> 실시예 1-H-19

<4933> 3-{7-[2-(시클로헥실메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-19)



<4934>

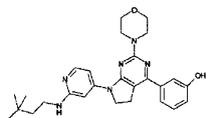
<4935> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, C-시클로헥실메틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) \delta$ (ppm): 12.40(1H, brs), 9.64(1H, s), 7.87(1H, d, J=7.3Hz), 7.24-7.45(3H, m), 6.84-6.99(2H, m), 4.11(2H, t, J=8.1Hz), 3.66-3.82(8H, m), 3.27-3.32(2H, m), 3.13(2H, t, J=6.2Hz), 1.52-1.84(6H, m), 1.10-1.33(3H, m), 0.92-1.04(2H, m).

<4936> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H]⁺).

<4937> 실시예 1-H-20

<4938> 3-{7-[2-(3,3-디메틸-부틸아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-20)



<4939>

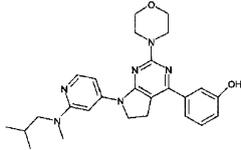
<4940> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 3,3-디메틸부틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):12.51(1H,brs),9.64(1H,brs),8.09(1H,brs),7.89(1H,d,J=7.5Hz),7.75-7.86(1H,m),7.25-7.48(3H,m),6.89(2H,d,J=6.6Hz),4.12(2H,t,J=8.1Hz),3.64-3.86(8H,m),3.22-3.32(4H,m),1.47-1.63(2H,m),0.96(9H,s).

<4941> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4942> 실시예 1-H-21

<4943> 3-{7-[2-(이소부틸-메틸-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀(H-21)



<4944>

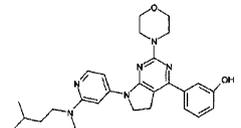
<4945> 실시예 1-H-03의 N-메틸이소부틸아민 대신에 이소부틸메틸아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):7.96(1H,d,J=5.9Hz),7.37(1H,s),7.23-7.33(2H,m),7.13(1H,s),6.93(1H,d,J=5.9Hz),6.83(1H,d,J=7.7Hz),4.06(2H,t,J=8.3Hz),3.72(8H,dd,J=19.5,5.0Hz),3.37(2H,d,J=7.5Hz),3.25(2H,t,J=8.2Hz),3.00(3H,s),1.97-2.11(1H,m),0.85(6H,d,J=6.8Hz).

<4946> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461([M+H]⁺).

<4947> 실시예 1-H-22

<4948> 3-(7-{2-[메틸-(3-메틸-부틸)-아미노]-피리딘-4-일}-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-페놀(H-22)



<4949>

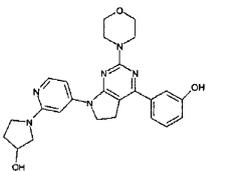
<4950> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 메틸-(3-메틸-부틸)-아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):7.97(1H,d,J=5.7Hz),7.38(1H,s),7.23-7.34(2H,m),7.10(1H,s),6.94(1H,dd,J=5.7,1.8Hz),6.80-6.86(1H,m),4.05(2H,t,J=8.2Hz),3.72(8H,dd,J=18.1,4.9Hz),3.51-3.59(2H,m),3.25(2H,t,J=8.2Hz),2.96(3H,s),1.48-1.60(1H,m),1.36-1.45(2H,m),0.91(6H,d,J=6.6Hz).

<4951> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 475([M+H]⁺).

<4952> 실시예 1-H-23

<4953> 1-{4-[4-(3-히드록시-페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-피롤리딘-3-올(H-23)



<4954>

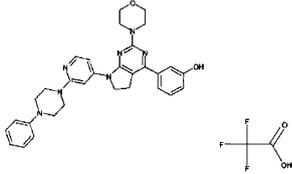
<4955> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 3-히드록시피롤리딘을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.96(1H, d, J=5.9Hz), 7.39(1H, s), 7.23-7.36(2H, m), 7.11(1H, s), 6.82-6.93(2H, m), 4.98(1H, brs), 4.39(1H, brs), 4.06(2H, t, J=8.1Hz), 3.66-3.81(8H, m), 3.40-3.51(2H, m), 3.21-3.31(4H, m), 1.98-2.08(1H, m), 1.85-1.94(1H, m).

<4956> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 461([M+H] $^+$).

<4957> 실시예 1-H-24

<4958> 3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(4-페닐-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-24)



<4959>

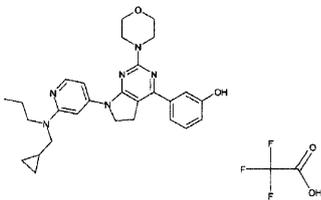
<4960> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, N-페닐피페라진을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.03(1H, d, J=7.3Hz), 7.80(1H, brs), 7.21-7.44(6H, m), 7.02(2H, d, J=8.9Hz), 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 6.84(1H, t, J=7.3Hz), 4.15-4.24(2H, m), 3.71-3.82(12H, m), 3.30-3.40(6H, m).

<4961> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 536([M+H] $^+$).

<4962> 실시예 1-H-25

<4963> 3-{7-[2-(시클로프로필메틸-프로필-아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-25)



<4964>

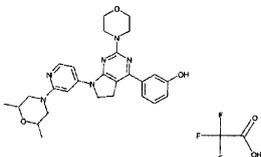
<4965> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 시클로프로필메틸프로필아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.66(1H, brs), 7.92(1H, d, J=7.3Hz), 7.26-7.43(4H, m), 6.89(1H, d, J=9.0Hz), 4.20(2H, t, J=8.2Hz), 3.68-3.84(8H, m), 3.55(2H, t, J=7.7Hz), 3.46(2H, d, J=6.6Hz), 3.28-3.33(2H, m), 1.55-1.68(2H, m), 1.07-1.17(1H, m), 0.91(3H, t, J=7.3Hz), 0.51-0.58(2H, m), 0.39(2H, q, J=4.8Hz).

<4966> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 487([M+H] $^+$).

<4967> 실시예 1-H-26

<4968> 3-{7-[2-(2,6-디메틸-모르폴린-4-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-26)



<4969>

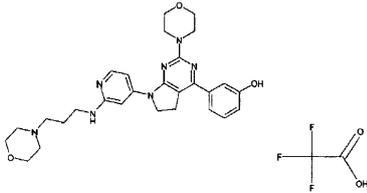
<4970> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 2,6-디메틸모르폴린을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.67(1H,brs),8.02(1H,d,J=7.1Hz),7.77(1H,brs),7.25-7.46(4H,m),6.89(1H,d,J=7.9Hz),4.19(2H,t,J=8.2Hz),3.98(2H,d,J=11.9Hz),3.68-3.82(10H,m),3.27-3.40(2H,m),2.68-2.79(2H,m),1.18(6H,d,J=6.2Hz).

<4971> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 489([M+H]⁺).

<4972> 실시예 1-H-27

<4973> 3-{2-모르폴린-4-일-7-[2-(3-모르폴린-4-일-프로필아미노)-피리딘-4-일]-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-27)



<4974>

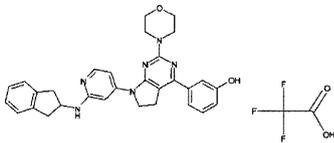
<4975> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 3-모르폴린-4-일-프로필아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):8.42(1H,brs),7.95(1H,d,J=7.3Hz),7.77(1H,brs),7.26-7.47(3H,m),6.84-7.09(2H,m),4.13(2H,t,J=7.8Hz),3.99(1H,brs),3.70-3.82(8H,m),3.46-3.58(8H,m),3.29-3.44(4H,m),3.10-3.24(2H,m),1.92-2.06(2H,m).

<4976> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 518([M+H]⁺).

<4977> 실시예 1-H-28

<4978> 3-{7-[2-(인단-2-일아미노)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-28)



<4979>

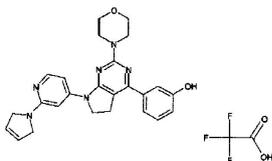
<4980> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 인단-2-일아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):12.55(1H,brs),9.65(1H,s),8.49(1H,brs),7.90-8.00(1H,m),7.15-7.44(7H,m),6.89(1H,d,J=7.9Hz),4.42-4.59(1H,m),4.01-4.18(2H,m),3.55-3.80(8H,m),3.38-3.47(2H,m),3.26-3.30(2H,m),2.92(2H,dd,J=15.9,5.3Hz).

<4981> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 507([M+H]⁺).

<4982> 실시예 1-H-29

<4983> 3-{7-[2-(2,5-디히드로-피롤-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-페놀 트리플루오로아세트산염(H-29)



<4984>

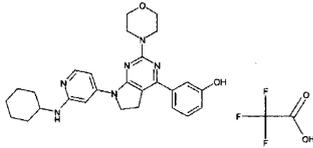
<4985> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 2,5-디히드로-1H-피롤을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.65(1H,s),7.97(1H,d,J=7.3Hz),7.59-7.68(1H,m),7.26-7.44(4H,m),6.89(1H,d,J=9.0Hz),6.11(2H,s),4.33(4H,s),4.20(2H,t,J=8.0Hz),3.76(8H,dd,J=16.7,4.9Hz),3.27-3.32(2H,m).

<4986> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 443([M+H]⁺).

<4987> 실시예 1-H-30

<4988> 3-[7-(2-시클로헥실아미노-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-페놀 트리플루오로아세트산염(H-30)



<4989>

<4990> 실시예 1-H-03과 마찬가지로의 수법에 의해, 시클로헥실아민을 이용하여 목적물을 얻었다.

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm):9.66(1H,s),8.16(1H,brs),7.78-7.92(2H,m),7.23-7.44(3H,m),6.76-6.92(2H,m),4.09(2H,t,J=8.1Hz),3.74(8H,d,J=6.8Hz),3.56(1H,brs),3.25-3.33(2H,m),1.87-1.97(2H,m),1.70-1.79(2H,m),1.09-1.43(6H,m).

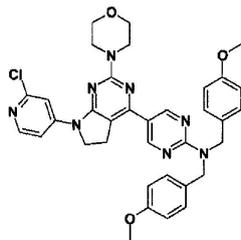
<4991> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 473([M+H]⁺).

<4992> 실시예 1-H-31

<4993> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-31)

<4994> 공정 A

<4995> {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민



<4996>

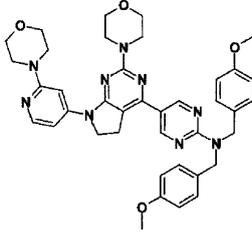
<4997> 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (1.65 g)을 디메틸포름아미드(20 ml)에 현탁시키고, 2-클로로-4-요오드피리딘(805 mg), 아세트산팔라듐(35 mg), 트리페닐포스핀(81 mg) 및 인산칼륨(1.95 g)을 첨가하고, 초음파 조사하면서 아르곤 가스를 10 분간 취입하였다. 반응액을 100 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각한 후, 물(50 ml)을 첨가하였다. 혼합액을 아세트산에틸(100 ml), 디클로로메탄(100 ml)으로 추출하고, 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산 나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하고, 잔사를 아세트산에틸/헥산(10 ml/50 ml)에 현탁시켰다. 침전물을 여과 분취, 헥산 세정하고, 감압하에 건조하여 황색 분말(1.75 g, 88 %)을 얻었다.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.99(2H,s),8.27(1H,d,J=5.7Hz),7.82(1H,d,J=1.9Hz),7.71(1H,dd,J=5.7,1.9Hz),7.20(4H,d,J=8.4Hz),6.86(4H,d,J=8.4Hz),4.84(4H,s),4.08(2H,t,J=8.4Hz),3.81-3.89(8H,m),3.80(6H,s),3.36(2H,t,J=8.4Hz).

<4998> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 651([M+H]⁺).

<4999> 공정 B

<5000> 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일)-아민



<5001>

<5002> 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(50 mg), 나트륨 t-부톡사이드(50 mg), 팔라듐디벤질리덴아세톤 착체(6 mg)를 톨루엔(1.5 ml)에 현탁시킨 용액에 5 분간 아르곤 가스를 취입하였다. 모르폴린(10 μl) 2,8,9-트리소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸(6.9 mg)을 첨가하고, 110 °C에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물(5 ml)을 가한 후, 디클로로메탄(10 mlx2)으로 추출하였다. 합친 유기층을 포화식염수로 세정하여 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하고 황색 무정형정(46 mg, 85 %)을 얻었다.

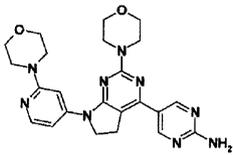
¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.99(2H,s),8.14(1H,d,J=6.2Hz),7.40-7.46(1H,m),
7.20(4H,d,J=8.4Hz),7.02-7.10(1H,m),6.86(4H,d,J=8.7Hz),4.84(4H,s),4.11(2H,t,J=8.
4Hz),3.76-3.89(18H,m),3.55-3.62(4H,m),3.34(2H,t,J=8.4Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 702 [(M+H)⁺].

<5003>

<5004> 공정 C

<5005> 5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민



<5006>

<5007> 공정 B에서 얻어진 비스-(4-메톡시-벤질)-(5-[2-모르폴린-4-일-7-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일)-아민(48 mg)을 TFA(0.5 ml) 중, 80 °C에서 2 시간 30 분간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 반응액을 증조수로 알칼리성(pH 8 내지 9)으로 하고, 디클로로메탄/메탄올(10/1,20 mlx3)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화식염수로 세정하고, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=20/1)로 정제하여 황색 고체(16 mg, 51 %)를 얻었다.

¹H-NMR(300MHz,TFA-d) δ (ppm):9.24(2H,s),8.04-8.10(2H,m),7.16-7.18(1H,m),4.5
3-4.58(2H,m),4.10-4.26(12H,m),3.84-3.95(4H,m),3.45-3.51(2H,m).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 462 [(M+H)⁺].

<5008>

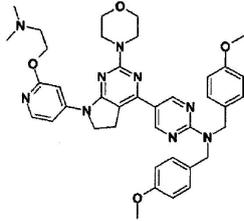
<5009> 실시예 1-H-32

<5010> 5-[7-(2-디메틸아미노에톡시-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민(H-32)

<5011> 공정 A

<5012> (5-[7-[2-(2-디메틸아미노에톡시)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-

-피리미딘-2-일)-비스-(4-메톡시-벤질)-아민



<5013>

<5014>

60 % 유성 수소화나트륨(15 mg, 5 당량)과 N,N-디메틸아미노에탄올(39 μ l, 5 당량)을 톨루엔(1.3 ml)에 첨가하고, 5 분간 환류 후, 50 $^{\circ}$ C에서 15 분간 교반하였다. 실시예 1-H-31의 공정 A에서 얻어진 {5-[7-(2-클로로-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민(50 mg)을 첨가하고, 철야 환류 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=30/1 내지 10/1)로 정제하여 무색 고체(54 mg, 100 %)를 얻었다.

1 H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ (ppm): 8.99(2H,s),8.05(1H,d,J=6.1Hz),7.77(1H,dd,J=6.1,1.9Hz),7.17-7.21(4H,m),6.84-6.90(5H,m),4.84(4H,s),4.56(2H,bs),4.03-4.08(2H,m),3.80-3.85(14H,m),3.30-3.35(2H,m),2.96(2H,brs),2.52(6H,brs).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 705 [(M+H)⁺].

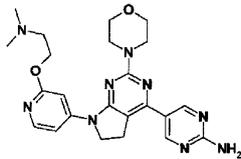
<5015>

<5016>

공정 B

<5017>

5-[7-(2-디메틸아미노에톡시-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일아민



<5018>

<5019>

실시예 1-H-31의 공정 C와 마찬가지로의 조작을 행하고, 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1)로 정제하여 무색 고체(12 mg, 36 %)를 얻었다.

1 H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ (ppm):8.88(2H,s),8.06(1H,d,J=6.1Hz),7.76(1H,dd,J=6.1,1.9Hz),6.84-6.87(1H,m),5.31(2H,s),4.43-4.46(2H,m),4.01-4.07(2H,m),3.84(8H,m),3.27-3.32(2H,m),2.75-2.79(2H,m),2.38(6H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 464 [(M+H)⁺].

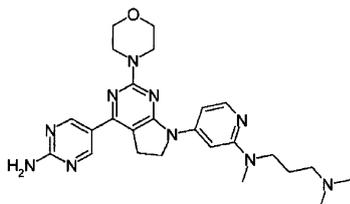
<5020>

<5021>

실시예 1-H-33

<5022>

N-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민(H-33)



<5023>

<5024>

실시예 1-H-31의 공정 B에서, 모르폴린 대신에 N,N',N'-트리메틸-프로판-1,3-디아민을 이용하여 동일한 조작을 행하고, 계속해서 실시예 1-H-31의 공정 C와 마찬가지로의 조작을 행하여 목적 화합물을 얻었다.

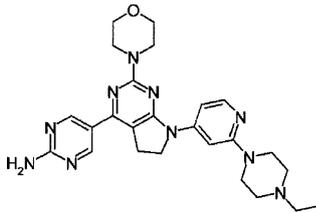
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.08(1H,d,J=5.7Hz),7.11(1H,s),6.88(1H,dd,J=5.7H,1.9Hz),1.9Hz),5.26(2H,s),4.09(2H,m),3.83(8H,m),3.61(2H,m),3.28(2H,m),3.06(3H,s),2.31(2H,m),2.22(6H,s),1.78(2H,m).

LCMS(ESI+)m/z 491([M+H]⁺).

<5025>

<5026> 실시예 1-H-34

<5027> 5-{7-[2-(4-에틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-34)



<5028>

<5029> 실시예 1-H-31의 공정 B에서, 모르폴린 대신에 4-에틸-피페라진을 이용하여 동일한 조작을 행하고, 계속해서 실시예 1-H-31의 공정 C와 마찬가지로의 조작을 행하여 목적 화합물을 얻었다.

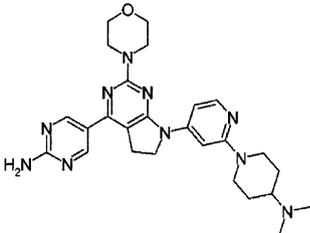
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.13(1H,d,J=5.7Hz),7.43(1H,s),6.92(1H,d,J=5.3 Hz),5.26(2H,s),4.09(2H,m),3.83(8H,m),3.63(4H,m),3.29(2H,m),2.65(4H,m),2.64(2H,m),1.17(3H,m).

LCMS(ESI+)m/z 489([M+H]⁺).

<5030>

<5031> 실시예 1-H-35

<5032> {4'-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일}-디메틸-아민(H-35)



<5033>

<5034> 실시예 1-H-31의 공정 B에서, 모르폴린 대신에 4-디메틸아미노-피페리딘을 이용하여 동일한 조작을 행하고, 계속해서 실시예 1-H-31의 공정 C와 마찬가지로의 조작을 행하여 목적 화합물을 얻었다.

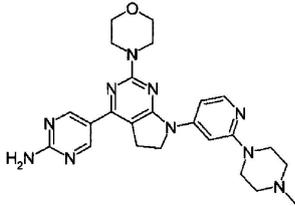
¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.89(2H,s),8.11(1H,d,J=5.7Hz),7.49(1H,s),6.83(1H,d,J=5.3 Hz),5.23(2H,s),4.35(2H,m),4.09(2H,m),3.83(8H,m),3.29(2H,m),2.86(2H,m),2.31(6H,s),1.91(2H,m),1.53(2H,m).

LCMS(ESI+)m/z 503([M+H]⁺).

<5035>

<5036> 실시예 1-H-36

<5037> 5-{7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-피리딘-4-일]-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일}-피리미딘-2-일아민(H-36)



<5038>

<5039>

실시예 1-H-31의 공정 B에서, 모르폴린 대신에 1-메틸-피페라진을 이용하여 동일한 조작을 행하고, 계속해서 실시예 1-H-31의 공정 C와 마찬가지로의 조작을 행하여 목적 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm):8.89(2H,s),8.13(1H,d,J=6.1Hz),7.42(1H,s),6.93(1H,m),5.24(2H,s),4.09(2H,t,J=7.6Hz),3.83(8H,m),3.67(4H,m),3.29(2H,t,J=7.6Hz),2.65(4H,m),2.43(3H,s).

<5040>

LCMS(ESI+)m/z 475([M+H]⁺).

<5041>

실시예 1-I

<5042>

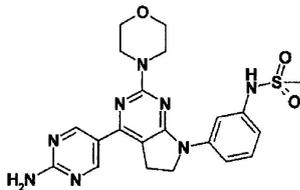
이하에 기재하는 실시예 1-I-01로써 사용하는 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민은 후술하는 실시예 1-J-02에 따라서 제조하였다.

<5043>

실시예 1-I-01

<5044>

N-{3-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-페닐}-메탄술폰아미드(1-01)



<5045>

<5046>

비스-(4-메톡시벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (162 mg), 아세트산팔라듐(1.0 mg, 0.015 당량), S-Phos(3.7 mg, 0.03 당량), 3-요오드화니트로벤젠(82 mg, 1.1 당량), 인산칼륨(128 mg, 2 당량)을 디메틸포름아미드(3 ml) 중, 아르곤 기류하에 100 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 물(20 ml)을 첨가하고, 생성된 침전을 여과 분취, 에테르 세정하여 비스-(4-메톡시-벤질)-[5-[2-모르폴린-4-일-7-(3-니트로-페닐)-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일]-아민의 황색 분말(138 mg, 70 %)을 얻었다. 상기 황색 분말을 에탄올/물(5 ml/5 ml)에 현탁하고, 히드로술파이트나트륨(110 mg, 3 당량)을 첨가하고, 3 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하고, 물 20 ml에서 회석한 후, 생성된 침전을 여과 분취, 건조하여 {5-[7-(3-아미노-페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일]-피리미딘-2-일}-비스-(4-메톡시-벤질)-아민의 황색 분말(122 mg, 93 %)을 얻었다. 상기 황색 분말(50 mg)을 피리딘(1 ml)에 용해시키고, 염화메실(13 μl , 2 당량)을 첨가하고, 5 시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(10 ml)을 가한 후, 아세트산에틸(10 mlx2)로 추출하고, 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축 후, 얻어진 잔사를 아미노실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄)로 정제하여 N-[3-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-페닐]-메탄술폰아미드의 담황색 고체(38 mg, 68 %)를 얻었다. 상기 고체(38 mg)를 트리플루오로아세트산(2 ml)에 용해시키고, N-아세틸시스테인(20 mg, 2.2 당량) 존재하에 5 시간 동안 환류하였다. 반응액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 메탄올(500 μl), 물(3 ml)로 회석하고, 생성된 침전을 여과 분취, 에테르 세정하여 표기 화합물을 희백색 분말(24 mg, 96 %)로써 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 8.81(2H,s), 7.81(1H,s), 7.37(1H,d,J=7.7Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.09(2H,s), 6.81(1H,d,J=7.7Hz), 4.05(2H,t,J=8.6Hz), 3.75-3.65(8H,m), 3.28(2H,t,J=8.6Hz), 2.92(3H,s).
ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 469[(M+H)⁺].

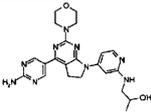
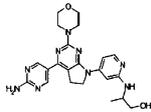
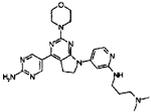
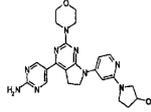
<5047>

<5048>

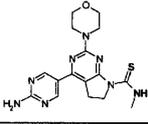
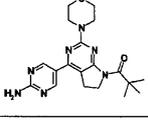
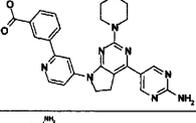
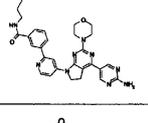
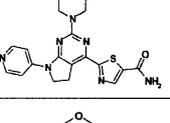
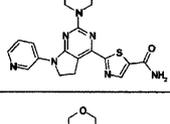
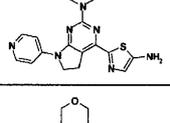
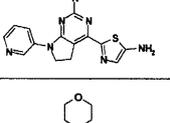
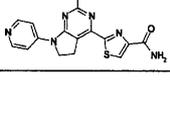
[실시예 2]

<5049>

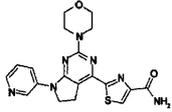
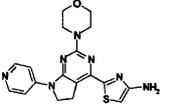
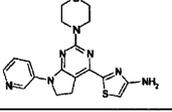
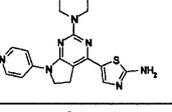
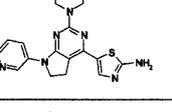
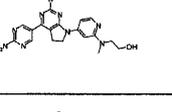
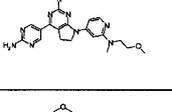
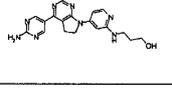
이하의 화합물은 상기한 각 실시예와 마찬가지로 합성할 수 있다.

구조식	화합물명
	1-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)아미노-프로판-2-올
	2-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)아미노-프로판-1-올
	N-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)-N',N'-디에틸-프로판-1,3-디아민
	1-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일)-피롤리딘-3-올

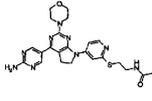
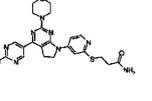
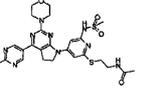
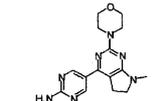
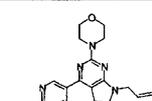
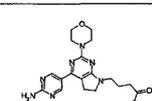
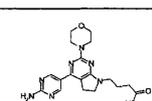
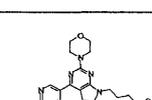
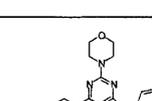
<5050>

	4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-카르보티오산에틸아미드
	1-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온
	3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-벤조산에틸에스테르
	3-{4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일}-N-(3-카르바모일-프로필)-벤즈아미드
	2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-5-카르복실산아미드
	2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-5-카르복실산아미드
	2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-5-일아민
	2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-5-일아민
	2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-4-카르복실산아미드

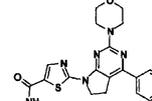
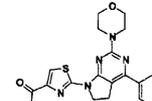
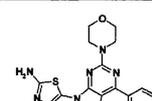
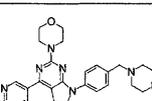
<5051>

	<p>2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-4-카복실산아미드</p>
	<p>2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-4-일아민</p>
	<p>2-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-4-일아민</p>
	<p>5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-2-일아민</p>
	<p>5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-3-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-2-일아민</p>
	<p>2-((4-(4-(2-아미노-피리딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피클로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일)-에틸-아미노)-에탄올</p>
	<p>5-(7-(2-((2-에틸-아미노)-아미노)-피리딘-4-일)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피클로[2,3-d]피리미딘-4-일)-티아졸-2-일아민</p>
	<p>3-(4-(4-(2-아미노-피리딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피클로[2,3-d]피리미딘-7-일)-피리딘-2-일아미노)-프로판-1-올</p>

<5052>

	N-(2-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일술폴닐)-에틸)-아세트아미드
	3-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-피리딘-2-일술폴닐)-프로피온아미드
	N-(2-(4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-6-에틸아미노-피리딘-2-일술폴닐)-에틸)-아세트아미드
	5-(7-에틸-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민
	5-(7-알릴-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민
	4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-아세트산메틸에스테르
	4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-아세트산
	4-[4-(2-아미노-피리미딘-5-일)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일]-부틸아미드
	5-(2-모르폴린-4-일-7-피리딘-4-일-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일-히드라진

<5053>

	2-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-5-카복실산아미드
	2-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-4-카복실산아미드
	5-(2-모르폴린-4-일-4-피리딘-4-일-5,6-디히드로-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-티아졸-2-일아민
	5-(2-모르폴린-4-일-7-[4-(4-(2,2-트리플루오로에틸)피페라진-1-일에틸]-페닐]-6,7-디히드로-5H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일아민

<5054>

<5055>

이하에는 본 발명의 화학식 (I)을 화합물을 제조하기 위해서 이용하는 중간체 화합물의 제조 방법을 기재한다.

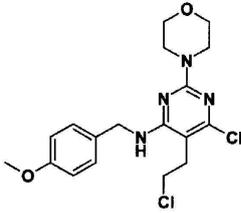
<5056>

실시예 1-J-01

<5057> 4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(J-01)

<5058> 공정 A1

<5059> [6-클로로-5-(2-클로로에틸)-2-모르폴린-4-일]-피리미딘-4-일-(4-메톡시벤질)-아민(J-01-A1)



<5060>

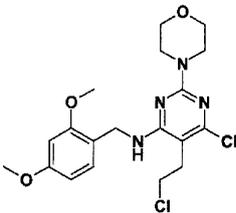
<5061> 실시예 1-B-01의 공정 B에서 얻어진 4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2-일]-모르폴린(2.9 g), 4-메톡시벤질아민(1.91 ml) 및 디이소프로필에틸아민(3.40 ml)을 아세트니트릴(40 ml)에 용해시키고, 10 시간 동안 환류하였다. 또한 4-메톡시벤질아민(0.64 ml) 및 디이소프로필에틸아민(0.85 ml)을 가한 후, 1 시간 동안 환류하였다. 용매를 감압 농축 후, 잔사를 아세트산에틸(150 ml)에 용해시키고, 포화 염화암모늄 수용액(200 ml), 포화식염수(200 ml)로 세정, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거, 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/0 내지 100/1)로 정제하여 목적물을 황색 고체(2.13 g, 55%)로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.23(2H, d, J=8.7Hz), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 5.16(1H, t, J=5.4Hz), 4.55(2H, d, J=5.4Hz), 3.80(3H, s), 3.68-3.78(8H, m), 3.62(2H, t, J=7.3Hz), 2.91(2H, t, J=7.3Hz).

<5062> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 361 [(M+H)⁺].

<5063> 공정 A2

<5064> {[6-클로로-5-(2-클로로에틸)-2-모르폴린-4-일]-피리미딘-4-일-(2,4-디메톡시벤질)-아민(J-01-A2)}



<5065>

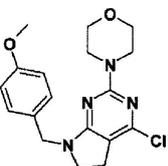
<5066> 공정 A1과 동일한 수법으로 4-[4,6-디클로로-5-(2-클로로에틸)-피리미딘-2-일]-모르폴린과 2,4-디메톡시벤질아민으로부터 목적물을 황색 고체로서 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm): 7.16(1H, d, J=8.2Hz), 6.48(1H, d, J=2.3Hz), 6.42(1H, dd, J=8.2, 2.3Hz), 5.43(1H, t, J=5.6Hz), 4.52(2H, d, J=5.6Hz), 3.86(3H, s), 3.80(3H, s), 3.70-3.77(8H, m), 3.55(2H, t, J=7.6Hz), 2.89(2H, t, J=7.6Hz).

<5067> ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 427 [(M+H)⁺].

<5068> 공정 B1

<5069> 4-클로로-7-(4-메톡시벤질)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(J-01-B1)



<5070>

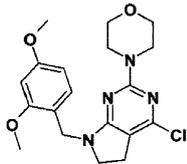
<5071> 상기에서 제조한 화합물 J-01-A1(2.30 g)을 아세트니트릴(290 ml)에 용해시키고, 탄산세슘(5.65 g)과 요오드화 나트륨(1.83 g)을 첨가하고, 10 시간 동안 환류하였다. 반응액을 물(200 ml)로 희석하고, 아세트산에틸(200 ml x2)로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하고, 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 담황색 분말(2.10 g)을 얻었다. 조 생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.19(2H, d, J=8.5Hz), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 4.48(2H, s), 3.80(3H, s), 3.70-3.80(8H, m), 3.43(2H, t, J=8.4Hz), 2.87(2H, t, J=8.4Hz).

<5072> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 361 [(M+H)⁺].

<5073> 공정 B2

<5074> 4-클로로-7-(2,4-디메톡시벤질)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(J-01-B2)



<5075>

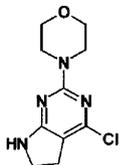
<5076> 공정 B1과 동일한 수법으로 상기에서 제조한 화합물 J-01-A2로부터 목적 화합물을 담황색 분말로서 얻었다. 조 생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.14(1H, d, J=7.9Hz), 6.46(1H, d, J=2.2Hz), 6.42(1H, dd, J=7.9, 2.2Hz), 4.49(2H, s), 3.81(3H, s), 3.80(3H, s), 3.61-3.81(8H, m), 3.50(2H, t, J=8.7 Hz), 2.86(2H, t, J=8.7Hz).

<5077> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 391 [(M+H)⁺].

<5078> 공정 C

<5079> 4-클로로-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(J-01-C)



<5080>

<5081> [C-1법]

<5082> 상기에서 제조한 화합물 J-01-B1(1.87 g)을 트리플루오로아세트산(5.2 ml)에 용해시키고, 농황산(290 μl, 1.05 당량)을 첨가하고, 3 시간 동안 환류하였다. 과잉의 용매를 감압 농축하여 얻어진 잔사를 얼음물(약 25 ml) 상에 붓고, 빙냉하에 5 M 수산화나트륨으로 중화하였다. 반응액을 아세트산에틸/테트라히드로푸란(4/1, 150 ml)으로 2회 추출하고, 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조제를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 담갈색 분말(1.78 g)을 얻었다. 조 생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.

<5083> [C-2법]

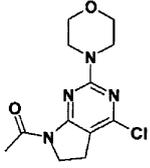
<5084> 상기에서 제조한 화합물 J-01-B2(2.6 g)를 트리플루오로아세트산(6.7 ml)에 용해시키고, 1 시간 동안 환류하였다. 과잉의 용매를 감압 농축하여 얻어진 잔사를 얼음물(약 70 ml) 상에 붓고, 빙냉하에 포화 중조수로 중화하였다. 얻어진 침전물을 여과 분취하고, 수세 후, 톨루엔 공비, 감압하에 건조하여 보라색 분말(2.94 g)을 얻었다. 조 생성물은 정제하지 않고 다음 반응에 이용하였다.

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.91(1H, brs), 3.70(8H, s), 3.64(2H, t, J=8.4Hz), 2.99(2H, t, J=8.4Hz).

<5085> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 241 [(M+H)⁺].

<5086> 공정 D

<5087> 1-(4-클로로-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에탄논(J-01-D)



<5088>

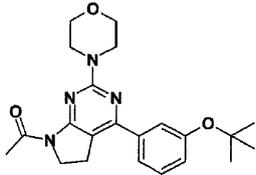
<5089> 상기에서 제조한 화합물 J-01-C(2.94 g), 디메틸아미노피리딘(28 mg) 및 피리딘(2.48 ml)을 아세트니트릴(50 ml)에 첨가하고, 빙냉하에 염화아세틸(1.67 ml)을 천천히 적하하였다. 반응액을 실온까지 상승시킨 후 30 분간 교반하였다. 반응액을 물(200 ml)과 아세트산에틸(200 ml)로 희석하고, 불용물을 셀라이트로 여과 제거하고, 셀라이트 패드를 아세트산에틸로 세정하였다. 여과액의 유기층을 분리하고, 수층을 아세트산에틸(200 ml)로 추출하였다. 유기층을 합쳐서 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조체를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=3/0 내지 2/1)로 정제하고, 담황색 분말로서 목적물(1.67 g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):4.04(2H,t,J=8.5Hz),3.66-3.78(8H,brs),2.92(2H,t,J=8.5Hz),2.62(3H,s).

<5090> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 283 [(M+H) $^+$].

<5091> 공정 E

<5092> 1-[4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일]-에탄논(J-01-E)



<5093>

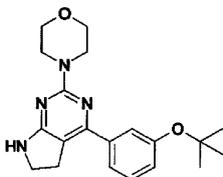
<5094> 상기에서 제조한 화합물 J-01-D(2.94 g), 아세트산팔라듐(23 mg), S-Phos(87 mg), 인산칼륨(6.61 g) 및 3-t-부톡시페닐보론산피나콜에스테르(3.15 g)를 디메틸포름아미드(20 ml)에 용해시키고, 초음파 조사하에 감압, 아르곤 치환을 3회 행하였다. 반응액을 100 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 방냉 후, 아세트산에틸/물(100 ml/150 ml)로 희석하고, 유기층을 분리하였다. 수층을 아세트산에틸(150 mlx2)로 추출하고, 합친 유기층을 포화식염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조하였다. 건조체를 여과 제거 후, 여과액을 감압 농축하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산=3/0 내지 2/1)로 정제하고, 무색 고체(3.5 g, 85 %)를 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(270\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta$ (ppm):7.59(1H,d,J=7.9Hz),7.49(1H,t,J=1.9Hz),7.34(1H,t,J=7.9Hz),7.06(1H,dd,J=7.9,1.9Hz),4.05(2H,t,J=8.3Hz),3.73-3.86(8H,m),3.16(2H,t,J=8.3Hz),2.69(3H,s),1.37(9H,s).

<5095> ESI(LC-MS 포지티브모드) m/z 397 [(M+H) $^+$].

<5096> 공정 E

<5097> 4-(3-t-부톡시페닐)-2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘(J-01)



<5098>

<5099> 상기에서 제조한 화합물(J-01-E)(3.5 g)을 메탄올(45 ml)에 용해시키고, 5 M 수산화나트륨 수용액(3.8 ml, 2 당량)을 첨가하고, 1 시간 동안 환류하였다. 반응액을 방냉 후, 현탁액에 메탄올(50 ml)을 첨가하고, 불용물을

용해시키고, 빙냉하에 5 M 염산(약 4 ml)으로 중화하였다. 침전물을 여과 분취, 수세하여 얻어진 분말을 감압하에 건조하고, 무색 분말(2.87 g, 92 %)을 얻었다.

¹H-NMR(270MHz,CDCl₃) δ (ppm):7.65(1H,m),7.52(1H,m),7.34(1H,t,J=7.9Hz),7.03(1H,ddd,J=7.9,2.5,1.0Hz),4.69(1H,brs),3.74-3.82(8H,m),3.65(2H,t,J=8.4Hz),3.26(2H,t,J=8.4Hz),1.38(9H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 355[(M+H)⁺].

<5100>

<5101>

실시예 1-J-02

<5102>

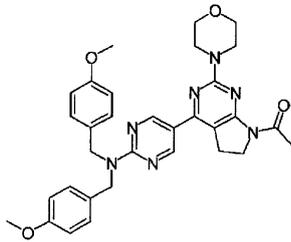
비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (J-02)

<5103>

공정 A

<5104>

1-(4-{2-[비스-(4-메톡시-벤질)-아미노]-피리미딘-5-일}-2-모르폴린-4-일-5,6-디히드로-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-에타논(J-02-A)



<5105>

<5106>

상기에서 제조한 화합물 J-01-D(300 mg, 1.06 mmol, 1.0 당량), 비스-(4-메톡시벤질)-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사볼로란-2-일)-피리미딘-2-일] 아민(538 mg, 1.17 mmol, 1.1 당량), 아세트산팔라듐(2.4 mg, 0.0106 mmol, 1 mol%), S-Phos(8.7 mg, 0.0212 mmol, 2 mol%), 인산칼륨(450 mg, 2.12 mmol, 2.0 당량)에 디메틸포름아미드(5 ml)를 가하고 초음파 조사하에 탈기를 행하였다. 이를 100 °C에서 1.5 시간 동안 교반한 후 물을 첨가하여 고체를 여과 분취하고, 이를 디클로로메탄에 용해시켜 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 감압하에 농축 후 칼럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=50/1)로 정제하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(560 mg, 수율 91 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.98(2H,s),7.19(4H,d,J=8.8Hz),6.85(4H,d,J=8.8Hz),4.84(4H,s),4.10(2H,t,J=8.5Hz),3.84-3.76(8.0H,m),3.80(6H,s),3.18(2H,t,J=8.5Hz),2.69(3.0H,s).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 582[(M+H)⁺].

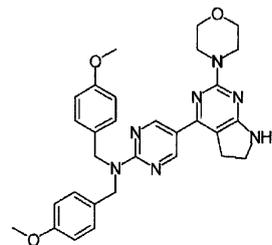
<5107>

<5108>

공정 B

<5109>

비스-(4-메톡시-벤질)-[5-(2-모르폴린-4-일-6,7-디히드로-5H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-피리미딘-2-일]-아민 (J-02)



<5110>

<5111>

상기에서 제조한 화합물 J-02-A(335 mg, 0.576 mmol)의 테트라히드로푸란(12 ml) 용액에 5 M 수산화나트륨 수용액(6 ml)을 첨가하고, 철야 환류하였다. 이것에 1 N 염산을 첨가하여 중화하고, 생성된 고체를 여과 분취하고, 이를 아세토니트릴로 세정하여 목적 화합물을 무색 고체로서 얻었다(290 mg, 수율 93 %).

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm):8.97(2H,s),7.18(4H,d,J=8.3Hz),6.85(4H,d,J=8.3Hz),4.83(4H,s),3.79(6H,s),3.79-3.73(8H,m),3.68(2H,t,J=8.3Hz),3.24(2H,t,J=8.3Hz).

ESI(LC-MS 포지티브모드)m/z 540[(M+H)⁺].

<5112>

[시험예 1]

<5113>

[PI3K 저해 활성의 측정]

<5114>

화학식 (I)에서 표시되는 본 발명 화합물에 대해서, 바큇로바이러스(baculovirus) 발현계에서 제조한 인간 PI3K(p110 α/p85 α)로, 알파스크린 GST 검출 키트(AlphaScreen GST Detection Kit; 퍼킨 엘머사(Perkin Elmer, Inc.))를 이용하여 저해 활성을 측정하였다. 384웰 에세이 플레이트에 디메틸설폭시드(DMSO)에 용해된 소정의 농도의 본 발명 화합물과 PI3K를 혼합하고, 실온, 20 분간 방치 후, 4 μm PI(4,5)P2(에셀론사(Echelon Corporation)), 10 μm ATP(5 mM Hepes pH 7.5, 2.5 mM MgCl₂)를 첨가하여 반응을 개시하였다. 37 °C, 15 분간 반응 후, 대장균으로부터 발현, 정제한 GST-GRP1, 항-GST 수용체 비드(Anti-GST Acceptor Beads; 퍼킨 엘머사), 스트렙타비딘 증여체 비드(Streptavidin Donor Beads; 퍼킨 엘머사), 비오틴(biotin)-PI(3,4,5) P3(에셀론사)(10 mM Tris-HCl pH 7.4, 150 mM NaCl, 7.5 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.1 % Tween20)을 첨가하고, 실온, 1 시간 동안 방치 후, 680 nm의 여기광에 의해서 방출되는 520 내지 620 nm의 발광을 엔비전(EnVision) 측정기(퍼킨 엘머사)에 의해 측정하였다.

<5115>

화합물의 저해 활성은 DMSO만 첨가했을 때의 측정값을 0 %, ATP를 첨가하지 않을 때의 측정값을 100 % 저해 활성으로 하고, 50 % 저해 활성을 나타내는 농도를 IC₅₀(μm)으로서 산출하였다.

<5116>

상기 시험예 1은 문헌 [Analytical Biochemistry, 2003, 313, 234-245; Alexander Gray et al]을 참고로 할 수 있다.

<5117>

[시험예 2]

<5118>

[세포 증식 저해 활성의 측정]

<5119>

화학식 (I)로 표시되는 본 발명 화합물에 관해서, 세포 증식 저해 활성을 측정하였다. 암 세포 증식 저해 활성은, 가부시끼가이샤 도진 가가꾸 겐꾸쇼 제조 셀 카운팅 키트(Cell Counting Kit)-8을 이용하여 측정하였다. 미국 미생물 보존 센터(American Type Culture Collection; 미국 버지니아주)으로부터 구입한 인간 대장암 세포주 HCT116을 96웰 배양 플레이트의 1웰당 2000개씩 넣고, 소정의 농도의 화합물을 첨가한 후 4일간 37 °C, 5 % CO₂ 환경하에서 배양하였다. 배양 4일째에 셀 카운팅 키트-8의 용액을 첨가하고, 키트 첨부된 프로토콜에 준하여 흡광도(측정 파장 450 nm, 참조 파장 615 nm)를 측정하였다. 피검 물질을 포함하지 않는 경우의 측정값을 0 % 저해, 피검 물질 및 세포를 포함하지 않는 경우의 측정값을 100 % 저해로서 2.5 μM에서의 세포 증식 억제 %를 산출하였다.

<5120>

인간 폐암 세포주 NCI-H460, 인간 전립선암 세포주 PC3에 대해서도, 미국 미생물 보존 센터로부터 구입하고, 암 세포 증식 저해 활성을 측정하였다. NCI-H460, PC3에 대해서, 각각 96웰 배양 플레이트의 1웰당 1000개, 3000개씩 넣고, 인간 대장암 세포주와 마찬가지로의 시험을 행하여 2.5 μM에서의 세포 증식 억제%를 산출하였다.

<5121>

효소 저해 활성 및 세포 증식 억제 활성을 이하의 표에 나타낸다. 표 11-1, 11-2, 11-3, 11-4에 표시되는 바와 같이, 본 발명 화합물은 모두 양호한 효소 저해 활성 및 세포 증식 저해 활성을 나타내었다.

<5122>

화합물 번호	효소 저해 활성 (IC ₅₀ , μM)	세포 증식 억제 활성 (2.5 μM 에서 억제 %)		
	PI3K α	대장암 (HCT116)	전립선암 (PC3)	비소세포 폐암 (NCI- H460)
(A-09)	0.009	83	96	84
(A-14)	0.08	76	98	95
(A-32)	0.24	81	81	79
(A-44)	0.05	69	79	82
(A-48)	0.02	55	62	67
(B-02)	0.03	87	96	95
(B-03)	0.24	100	95	97
(B-09)	0.26	45	56	67
(B-22)	0.30	71	22	72
(B-32)	0.47	78	29	67
(B-35)	0.87	78	61	71
(B-55)	0.34	79	47	58
(C-55)	0.05	72	87	89
(D-01)	0.04	83	89	92
(D-02)	0.02	81	87	83
(D-03)	0.02	92	88	92

<5123>

(D-16)	0.23	74	73	76
(D-17)	0.024	96	93	97
(D-18)	0.022	100	93	102
(D-19)	0.060	73	102	97
(D-20)	0.046	83	99	99
(D-21)	0.010	77	100	79
(D-22)	0.042	82	79	83
(D-23)	0.0060	99	89	100
(D-24)	0.034	88	91	94
(D-25)	0.22	61	55	57
(D-26)	0.048	87	82	84

<5124>

(D-42)	0.014	91	88	94
(D-95)	0.007	93	91	83
(D-101)	0.009	92	89	67
(D-102)	0.007	72	70	94
(D-103)	0.006	74	80	92
(D-104)	0.006	37	34	67
(D-108)	0.007	92	90	95
(D-128)	0.008	81	60	95
(D-137)	0.092	60	71	52
(D-138)	0.11	82	85	86
(D-139)	0.009	90	89	72
(D-172)	0.008	86	86	79
(D-223)	0.007	95	95	92
(D-231)	0.011	33	37	71
(D-237)	0.005	95	97	84
(D-242)	0.010	99	100	55
(D-264)	0.007	63	72	82
(D-265)	0.006	98	96	71
(D-273)	0.010	83	79	67
(D-286)	0.008	94	89	97
(D-290)	0.009	99	99	18
(D-307)	0.009	87	89	58
(D-318)	0.007	96	94	89

<5125>

(D-325)	0.11	78	73	81
(D-326)	0.24	72	81	83
(D-327)	0.07	78	79	85
(D-328)	0.06	84	84	91
(D-329)	0.26	73	65	81
(D-330)	0.02	25	0	-13
(D-332)	0.21	60	43	54
(D-333)	0.16	99	43	102
(D-334)	0.20	93	90	94

(G-27)	0.33	44	48	18
(G-05)	0.36	38	49	55
(H-12)	0.02	82	76	71
(H-32)	0.018	82	89	86
(H-34)	0.011	81	91	89

<5126>